

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESPECIALIZAÇÃO EM SEGMENTO ANTERIOR E GLAUCOMA

NAYARA TEIXEIRA FLÜGEL

**PADRÕES TOMOGRÁFICOS OCULARES DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
ASSOCIADO À ALERGIA SISTÊMICA**

Curitiba (PR), 2021

NAYARA TEIXEIRA FLÜGEL

**PADRÕES TOMOGRÁFICOS OCULARES DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
ASSOCIADO À ALERGIA SISTÊMICA**

Projeto de pesquisa apresentado como requisito para a obtenção do certificado de Especialização em Segmento Anterior e Glaucoma na Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Orientador: Dr. Glauco Henrique Regiani Mello

Curitiba (PR), 2021

SUMÁRIO

1. RESUMO.....	04
2. INTRODUÇÃO.....	05
3. METODOLOGIA.....	07
4. RESULTADOS.....	11
5. DISCUSSÃO.....	20
6. CONCLUSÃO.....	27
7. REFERÊNCIAS.....	28
8. APÊNDICE 1.....	32

Resumo

Objetivo: Analisar a associação entre as alterações tomográficas da córnea e o quadro alérgico em crianças e adolescentes, buscando também investigar a correlação entre achados tomográficos corneanos, a maneira de dormir e a mão dominante dos participantes.

Método: Pacientes de 8 a 16 anos foram submetidos a exames oculares (biomicroscopia e tomografia corneana) e imunológicos (questionário alérgico ISAAC e teste cutâneo alérgico). A partir das análises clínicas, os pacientes foram divididos em 2 grupos: controle e atópicos, sendo suas tomografias classificadas como normais ou com alterações. De forma complementar, foram analisados valores gerados pelo tomógrafo e informações referentes ao prurido ocular, maneira de dormir e mão dominante.

Resultado: Foram analisados 158 pacientes, com média de idade de 10,72 ($\pm 2,13$). A comparação entre o grupo controle e o atópico não demonstrou relevância estatística, apenas quando analisamos o prurido entre estes grupos é que notamos um valor significativo ($P < 0,001$). A mão dominante e a maneira de dormir não demonstraram relevância estatística com o olho mais acometido, bem como os dados tomográficos analisados. Porém, alguns destes dados se aproximaram do nível de significância.

Conclusão: O hábito de coçar os olhos, a mão dominante e a posição de dormir não se mostraram como fatores isolados ou preponderantes de risco. Porém, a alteração corneana da relação entre o centro e a periferia parece estar diferente entre pacientes com ou sem atopia. O contínuo estudo de parâmetros corneanos de crianças e adolescentes associado ao seu estado imunológico pode beneficiar no diagnóstico e tratamento precoce.

Palavras-chaves: ceratocone, oftalmologia pediátrica, alergia ocular, conjuntivite alérgica.

Introdução

O ceratocone é uma ectasia corneana progressiva e assimétrica com início de apresentação geralmente a partir da segunda década de vida ¹. Na população pediátrica a manifestação precoce desta doença é acompanhada de quadros mais agressivos, com progressão acelerada e maior gravidade ^{2, 3}. Quando não tratado, o ceratocone evolui com alterações oculares que levam a perda visual progressiva e, conseqüentemente, a diminuição da qualidade de vida dos pacientes ⁴. A partir dos tratamentos atuais podemos estabilizar a evolução do ceratocone, melhorar a qualidade visual dos pacientes ou mesmo, reabilitar a visão dos que apresentam quadros mais avançados ⁵.

A detecção dos fatores de risco busca identificar precocemente populações com chance aumentada de desenvolver ceratocone. Atualmente, o histórico de acometimento familiar e o trauma corneano recorrente relacionado ao prurido ocular, apresentam importante correlação com esta doença ^{6, 7, 8}.

Um dos principais gatilhos que estimulam o prurido ocular são as atopias e as alergias oculares que, através da ação bioquímica e biomecânica, geram alterações estruturais corneanas ⁹. A correlação entre as atopias e o ceratocone já vem sendo discutida desde o século XX ¹⁰, sendo que cada vez mais busca-se detalhar a relação entre estes distúrbios e a população pediátrica ¹¹.

As doenças alérgicas são diagnosticadas e tratadas de acordo com história clínica e exame físico. Exames complementares podem ser realizados para determinar hipersensibilidade imediata pela determinação de anticorpos IgE-específicos *in vitro* ou *in vivo*. O teste cutâneo alérgico (TCA) ou *prick test* é o padrão-ouro para o diagnóstico de sensibilização alérgica *in vivo* ¹². No Brasil, os alérgenos inalantes são os mais frequentes, especificamente os ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*), os alérgenos de baratas (*Periplaneta americana*, *Blattella germanica*), alérgenos de animais domésticos (cão, gato) e de fungos ¹³.

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, idealizado em 1990 para maximizar o valor dos estudos epidemiológicos em asma e doenças alérgicas, estabeleceu um protocolo padronizado que facilitou a colaboração internacional ¹⁴. O questionário escrito (QE) é um instrumento validado de coleta de dados composto por três módulos, nos quais se abordam a asma, a rinite e o eczema atópico ¹⁵.

O objetivo deste estudo é analisar a associação entre as alterações tomográficas da córnea e o quadro alérgico em crianças e adolescentes, através da avaliação sistêmica (*prick test* e questionário alérgico) associada à clínica oftalmológica (biomicroscopia ocular) e ao exame complementar (tomografia corneana), permitindo assim uma análise detalhada desses dados na população pediátrica, auxiliando em uma triagem mais adequada e um tratamento precoce. Além dessas avaliações, foi investigada associação entre achados tomográficos corneanos e a maneira de dormir e a mão dominante dos participantes do estudo.

Metodologia

Estudo epidemiológico, transversal, realizado no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), Curitiba-PR-Brasil, no período de Novembro de 2018 a Abril de 2019, com população composta por 158 pacientes (316 olhos). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR, sob protocolo 2.855.765. Foram respeitados os princípios éticos da privacidade e confidencialidade dos dados coletados. Todos os participantes assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e os pais ou responsáveis assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os pais ou responsáveis foram informados de forma clara e detalhada sobre os objetivos do estudo, benefícios e riscos esperados, e o caráter voluntário da participação, bem como deixada aberta a possibilidade de abandonar a participação do paciente a qualquer momento do estudo.

Os critérios de inclusão foram pacientes de 8 a 16 anos atendidos nos ambulatórios de Oftalmologia e Alergia-Imunologia do CHC-UFPR no período descrito acima e que apresentaram exames oculares (biomicroscópicos e tomográficos) e imunológicos (teste cutâneo alérgico) realizados conforme orientação do fabricante, com índice de confiabilidade dentro dos limites recomendados, e dados do questionário alérgico preenchidos de forma completa. Foram incluídos apenas os pacientes que assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e cujos pais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram pacientes com antecedentes de cirurgia ocular, que possuíam dados incompletos, exames com baixo índice de confiabilidade ou que possuíam alterações oculares à biomicroscopia que impedissem a realização da tomografia corneana.

O exame oftalmológico foi realizado por apenas 2 oftalmologistas do CHC-UFPR e incluiu: biomicroscopia com lâmpada de fenda e tomografia corneana com sistema duplo Scheimpflug (Galilei G6, Zeimer Ophthalmic Systems AG®, Port, Suíça) em ambos os olhos. A avaliação de alergia foi realizada por um único alergologista do mesmo serviço e consistiu

na aplicação do questionário alérgico ISAAC (Apêndice 1) e realização do teste cutâneo alérgico (TCA).

A partir das análises clínicas, os pacientes foram divididos em 2 grupos: pacientes não atópicos (grupo controle) - sem qualquer alergia, portanto, sem conjuntivite, sem rinite, sem asma e sem dermatite - e pacientes atópicos - com conjuntivite alérgica, rinite, asma ou dermatite atópica).

A conjuntivite alérgica foi considerada nos pacientes que responderam a presença de mais de 3 episódios de prurido ocular nos últimos 12 meses. Esta resposta afirmativa, apresentou, em estudos prévios, sensibilidade de 85,4% e especificidade de 85,2% para o diagnóstico de alergia ocular ¹⁶.

A avaliação sistêmica de alergia foi realizada por meio do *prick test* (IMMUNOTECH) com lanceta estéril (*ALK Sterile Disposable*). Após antissepsia com álcool 70% e posterior secagem da área da superfície volar de antebraço, a uma distância de aproximadamente 3 cm da fossa cubital e 5 cm do punho, foi realizada introdução em epiderme de pequena quantidade de diferentes alérgenos com intervalos de pelo menos 3 cm entre um e outro. Foi utilizada solução glicerizada de histamina 10mg/mL e soro fisiológico 0,9% como controles positivo e negativo, respectivamente. Após 15 minutos, mediu-se a pápula induzida pelas substâncias avaliadas. Foram considerados positivos os testes que expressaram pápula com diâmetro ortogonal médio (maior diâmetro da pápula e o perpendicular no seu ponto médio) igual ou superior a três milímetros (3 mm), na presença de controle negativo igual a zero e controle positivo maior ou igual a 3 mm.

Os extratos padronizados da FDA *Allergenic*® para aeroalérgenos utilizados foram: duas espécies de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* 800 URC e *Blomia tropicalis* 800 URC), mistura de pólenes (pólen de gramíneas mix 400 µgP/mL), epitélio de cães (*Canis familiaris* 400 µgP/mL), epitélio de gatos (*Felis domesticus* 400 µgP/mL), mistura de fungos (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* 400 µgP/mL) e baratas (*Periplaneta americana*). Os extratos testados foram armazenados em frascos de 2 mL produzidos pela FDA

Allergenic® e transportados em recipiente térmico mantido em refrigeração entre 2 e 10 graus Celsius.

A tomografia de córnea possui além da tecnologia de Plácido, para avaliação da curvatura anterior corneana, duas câmeras de Scheimpflug capazes de analisar de maneira tridimensional o segmento anterior, obter mapas paquimétrico e de elevação e também avaliar a aberrometria da córnea por *ray tracing*.

As tomografias corneanas foram avaliadas e classificadas de forma cega por um único oftalmologista, com experiência na área de segmento anterior e na análise deste exame. Os pacientes dos 2 grupos descritos anteriormente (controle e atópicos) foram classificados subjetivamente em 2 subgrupos: normal (N) e com alteração tomográfica (AT). A avaliação subjetiva quanto a presença ou não de qualquer sinal de fraqueza estrutural foi realizada de acordo padrão topográfico, associado aos mapas tomográficos de elevação e paquimétrico. De forma complementar, foram analisados valores de referência dos dados gerados pelo tomógrafo, como: asfericidade (do inglês *asphericity* - e^2), espessura da córnea em seu ponto mais fino (*Corneal Thinnest Point* – CPT), índice de previsão do ceratocone (*keratoconus prediction index* – KPI), índice de assimetria inferior-superior (*inferosuperior index* – I-S), ceratometria no meridiano mais curvo (*steep keratometry* – K Steep), ceratometria no meridiano mais plano (*flat keratometry* – K Flat), ceratometria máxima (*maximum keratometry* – K max), esfera de melhor ajuste máxima da superfície posterior (*best fit sphere maximum posterior elevation* – BFS MPE), melhor ajuste da esfera tórica máxima da superfície posterior (*best fit toric asphere maximum posterior elevation* – BFTA MPE), índice de assimetria de asfericidade (*asphericity asymmetry index* – AAI), índice de localização e magnitude do cone (*cone location and magnitude index* – CLMIx), índice de localização e magnitude do cone axial anterior (*cone location and magnitude index anterior axial* – CLMlaa) e coma (em dioptrias – D). Não foram utilizados objetivamente pontos de corte para a classificação, como em outros estudos da literatura, mas sim uma análise conjunta dos itens acima.

Para esta pesquisa foi optado por avaliar o pior olho de cada paciente. Não avaliamos os dois olhos pois os dados gerais seriam os mesmos, uma vez que é do mesmo paciente, gerando duplicidade em alguns dados analisados. Por isso, a determinação entre olho direito ou esquerdo mais acometido foi estabelecida pela ceratometria mais curva (K Steep); caso esta fosse semelhante ou com uma pequena diferença decimal, complementava-se com o valor do índice de assimetria inferior-superior (I-S). O maior valor entre os dois olhos de cada paciente, foi considerado o olho de maior acometimento.

Quanto as análises relacionadas ao prurido ocular, para uma melhor avaliação entre os extremos clínicos (≥ 4 episódios de prurido ocular versus nenhum prurido ocular no último ano), foram excluídos da comparação os pacientes que referiam 1 a 3 episódios de prurido ocular no último ano (total de 45 pacientes).

Na comparação entre o olho mais acometido e a maneira de dormir, apenas 70 dos 158 entrevistados referiram uma posição exata do lado direito ou do lado esquerdo de dormir. O restante dos pacientes afirmaram não ter uma posição única para dormir e, por isso, foram excluídos desta análise.

Os dados foram coletados e organizados em planilhas, devidamente processados e comparados por meio do software estatístico R (R Core Team, 2019), versão 3.6.1. Os testes de Fisher e de Mann-Whitney foram utilizados para a análise estatística dos dados obtidos. O nível de significância estabelecido foi de $p \leq 0,05$.

Todos os pesquisados que tinham alteração oftalmológica e/ou alérgico-imunológica, foram encaminhados para tratamento e acompanhamento direcionado específico. Os pacientes que não tinham nenhuma alteração e já haviam realizado exame oftalmológico completo, foram orientados a consulta anual de rotina.

Resultados

Foram analisados 316 olhos de 158 pacientes, sendo que 55,70% eram do sexo masculino. A média de idade foi de 10,72 ($\pm 2,13$), variando de 8 a 16 anos. Não houve diferença entre o grupo controle e atópico.

Na Tabela 1, observa-se a análise comparativa entre o grupo controle e o grupo de atópicos. Nota-se que o olho esquerdo foi o mais acometido (52,53%), apesar da mão dominante, na maioria dos entrevistados, ser a direita (91,78%).

Quanto à classificação tomográfica subjetiva, a maioria não apresentou qualquer alteração (84,18%). Apenas 25 dos 158 pacientes (15,82%) apresentaram alguma alteração em pelo menos um dos seguintes mapas: topográfico, elevação, paquimétrico e/ou nos índices complementares de assimetria tomográficos, sendo diagnosticados como ceratocone subclínico, frustro ou clínico. Desses 25 pacientes, 92% pertencem ao grupo dos atópicos e apenas 8% ao grupo controle.

Os dados descritos anteriormente foram compilados na tabela 1 e comparados através do Teste Exato de Fisher, que não demonstrou relevância estatística ($p \geq 0,05$).

Tabela 1. Análise comparativa entre o grupo controle e o grupo atópico quanto ao sexo, olho mais acometido, mão dominante e classificação tomográfica.

		Controle (n=34)	Atopias (n=124)	Total (n=158)	Valor-p (Teste Exato de Fisher)
Sexo	M	19 (55,88%)	69 (55,65%)	88 (55,70%)	1,0000000
	F	15 (44,12%)	55 (44,35%)	70 (44,30%)	
Olho Mais Acometido	OD	16 (47,06%)	59 (47,58%)	75 (47,47%)	1,0000000
	OE	18 (52,94%)	65 (52,42%)	83 (52,53%)	
Mão dominante	D	30 (88,24%)	115 (92,74%)	145 (91,78%)	0,4794117
	E	4 (11,76%)	9 (7,26%)	13 (8,22%)	
Classificação Tomográfica	AT	2 (5,88%)	23 (18,55%)	25 (15,82%)	0,1089961
	N	32 (94,12%)	101 (81,45%)	133 (84,18%)	

n: amostra; M: Masculino; F: Feminino; OD: Olho Direito; OE: Olho Esquerdo; D: Direita; E: Esquerda; AT:

Alteração Tomográfica; N: Normal.

A tabela 2 compara o quadro de prurido ocular nos grupos controle e atopia, demonstrando maior prevalência no grupo dos pacientes alérgicos (80,53%). Destes, 75 pacientes (82,42%) afirmaram que apresentaram 4 ou mais episódios de prurido ocular no último ano e 16 (17,58%) pacientes alegaram nenhum prurido ocular nos últimos 12 meses. Já no grupo controle, apenas 1 dos 22 pacientes (4,54%) referiu 4 ou mais episódios de prurido ocular no último ano. A análise comparativa deste dado através do Teste Exato de Fisher, demonstrou-se estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$).

Ainda na tabela 2, observa-se a comparação entre a classificação tomográfica subjetiva e o grupo dos pacientes com e sem prurido. Entre os 21 que apresentaram alterações tomográficas, 16 (76,19%) faziam parte do conjunto com maior prurido ocular e 5 (23,81%) negaram prurido no último ano.

Tabela 2. Análise comparativa entre o grupo com maior e menor frequência de prurido ocular nos últimos 12 meses quanto ao sexo, olho mais acometido, mão dominante e classificação tomográfica.

		Grupo A	Grupo B	Total	Valor-p
		≥ 4 Episódios de prurido ocular no último ano	Nenhum prurido ocular no último ano		(Teste Exato de Fisher)
		(n=76)	(n=37)	(n=113)	
Grupo	Atopias	75 (98,68%)	16 (43,24%)	91 (80,53%)	0,0000067
	Controle	1 (1,32%)	21 (56,76%)	22 (19,47%)	
Sexo	M	43 (56,58%)	20 (54,05%)	63 (55,75%)	0,8418276
	F	33 (43,42%)	17 (45,95%)	50 (44,25%)	
Olho Mais Acometido	OD	36 (47,37%)	17 (45,95%)	53 (46,90%)	1,0000000
	OE	40 (52,63%)	20 (54,05%)	60 (53,10%)	
Mão Dominante	D	68 (89,47%)	35 (94,59%)	103 (91,15%)	0,4938621
	E	8 (10,53%)	2 (5,41%)	10 (8,85%)	
Classificação Tomográfica	AT	16 (21,05%)	5 (13,51%)	21 (18,58%)	0,4424350
	N	60 (78,95%)	32 (86,49%)	92 (81,42%)	

n: amostra; M: Masculino; F: Feminino; OD: Olho Direito; OE: Olho Esquerdo; D: Direita; E: Esquerda; AT: Alteração Tomográfica; N: Normal.

Na tabela 3 observamos a comparação entre o olho mais acometido e a maneira de dormir. Apenas 70 dos 158 entrevistados referiram uma posição exata do lado direito ou do lado esquerdo de dormir. Desses 70 pacientes analisados, 35 (50,00%) afirmaram dormir do lado direito, e destes, 21 (60,00%) tiveram o olho esquerdo mais acometido. Em contrapartida, dos 35 (50,00%) entrevistados que referiram dormir do lado esquerdo, 19 (54,28%) tiveram o olho direito mais acometido.

Tabela 3. Análise comparativa entre o olho mais acometido e a maneira de dormir.

	OD	OE	Total	Valor-p
	(n=33)	(n=37)	(n=70)	(Teste Exato de Fisher)
Maneira de Dormir	D	14 (42,40%)	21 (56,80%)	35 (50,00%)
	E	19 (57,60%)	16 (43,20%)	35 (50,00%)
TOTAL	33	37	70	

n: amostra; OD: Olho Direito; OE: Olho Esquerdo; D: Lado Direito; E: Lado Esquerdo.

Já na tabela 4 foi realizada comparação entre o olho mais acometido e a mão dominante. Dos 158 pacientes, 91,80% afirmou ser destro e 53,10% destes pacientes tiveram o olho esquerdo mais acometido.

Tabela 4. Análise comparativa entre o olho mais acometido e a mão dominante.

	OD	OE	Total	Valor-p
	(n=75)	(n=83)	(n=158)	(Teste Exato de Fisher)
Mão Dominante	D	68 (90,70%)	77 (92,80%)	145 (91,80%)
	E	7 (9,30%)	6 (7,20%)	13 (8,20%)
TOTAL	75	83	158	

n: amostra; OD: Olho Direito; OE: Olho Esquerdo; D: Direita; E: Esquerda.

Outra análise realizada foi dentro do grupo dos atópicos, através da comparação entre a idade e o sexo dos pacientes. Demonstrou-se na tabela 5 que dos 124 pacientes que possuem alguma alergia através do *prick test* e do questionário alérgico positivos, a maioria tem ≤ 12 anos e é do sexo masculino.

Tabela 5. Análise comparativa no grupo atópicos quanto ao sexo e idade (≤ 12 e > 12 anos).

		M	F	Total	Valor-p
		(n=69)	(n=55)	(n=124)	(Teste Exato de Fisher)
Atopias	≤ 12 anos	52 (75,40%)	45 (81,80%)	97 (78,20%)	0,5118112
	> 12 anos	17 (24,60%)	10 (18,20%)	27 (21,80%)	
TOTAL		69	55	124	

n: amostra; M: Masculino; F: Feminino.

A Tabela 6 demonstra a comparação das informações tomográficas entre os grupos controle e atópicos. Não se observou diferença estatística entre os grupos quanto a idade média e a maioria dos valores tomográficos corneanos analisados, exceto: K Steep, asfericidade, BFS MPE, BFTA MPE, AAI, CLMI.X e KPI.

Tabela 6. Análise comparativa dos dados tomográficos entre os grupos controle e atopias.

	Controle (n=34)	Atopias (n=124)	Total (n=158)	Valor-p (Teste de Mann-Whitney)
Idade (anos completos)	10,76 ($\pm 2,32$) [8 - 16]	10,71 ($\pm 2,09$) [8 - 16]	10,72 ($\pm 2,13$) [8 - 16]	0,940
K Flat (D)	42,33 ($\pm 1,67$) [37,07 - 45,04]	42,93 ($\pm 1,67$) [38,84 - 51,23]	42,8 ($\pm 1,65$) [37,07 - 51,23]	0,224
K Steep (D)	43,6 ($\pm 1,66$) [39,17 - 46,52]	44,21 ($\pm 2,07$) [39,81 - 56,75]	44,08 ($\pm 1,98$) [39,17 - 56,75]	0,231
K Max (D)	44,05 ($\pm 1,79$) [39,6 - 47,63]	44,77 ($\pm 2,37$) [40,08 - 59,49]	44,61 ($\pm 2,25$) [39,6 - 59,49]	0,159
CTP (μm)	550,06 ($\pm 38,27$) [462 - 612]	548,44 ($\pm 39,93$) [408 - 635]	548,79 ($\pm 39,33$) [408 - 635]	0,511
Asfericidade (e^2)	0,29 ($\pm 0,11$) [0,03 - 0,53]	0,35 ($\pm 0,19$) [-0,02 - 1,54]	0,33 ($\pm 0,18$) [-0,02 - 1,54]	0,107
I-S (D)	0,94 ($\pm 0,65$) [0,11 - 2,66]	1,07 ($\pm 1,16$) [0 - 9,31]	1,04 ($\pm 1,06$) [0 - 9,31]	0,798
BFS MPE (μm)	11,32 ($\pm 3,91$) [5 - 21]	12,54 ($\pm 7,45$) [3 - 60]	12,28 ($\pm 6,81$) [3 - 60]	0,696
BFTA MPE (μm)	6,94 ($\pm 2,68$) [2 - 12]	9,64 ($\pm 8,18$) [3 - 54]	9,06 ($\pm 7,32$) [2 - 54]	0,172
AAI (μm)	-10,29 ($\pm 5,56$) [-21 - -1]	-14 ($\pm 14,16$) [-102 - 17]	-13,2 ($\pm 12,75$) [-102 - 17]	0,185
CLMLX (%)	4 ($\pm 17,16$) [0 - 93]	10,23 ($\pm 28,31$) [0 - 100]	8,89 ($\pm 26,18$) [0 - 100]	0,296
CLMIaa (D)	0,82 ($\pm 0,71$) [0,03 - 2,79]	0,92 ($\pm 0,88$) [0,03 - 7,34]	0,9 ($\pm 0,84$) [0,03 - 7,34]	0,379

KPI (%)	4,46 ($\pm 6,91$) [0 - 31,3]	7,29 ($\pm 13,72$) [0 - 100]	6,68 ($\pm 12,51$) [0 - 100]	0,150
Coma (D)	0,29 ($\pm 0,13$) [0,09 - 0,58]	0,32 ($\pm 0,25$) [0,01 - 2,24]	0,31 ($\pm 0,23$) [0,01 - 2,24]	0,782

All data are mean (\pm Standart Deviation) [range]

n: amostra; K Flat: Flat Keratometry; K Steep: Steep Keratometry; K max: Maximum Keratometry; CTP: Corneal Thinnest Point; I-S: Inferosuperior index; BFS-MPE: Best Fit Sphere Maximum Posterior Elevation; BFTA MPE: Best Fit Toric Asphere Maximum Posterior Elevation; AAI: Asphericity Asymmetry Index; CLMLX: Cone Location and Magnitude; CLMIaa: Cone Location and Magnitude Index Anterior; KPI: Keratoconus Prediction Index; D: diopters.

Já na tabela 7, observamos a comparação dos dados tomográficos entre os grupos com e sem prurido. A amostra total foi de 113 pacientes, sem diferença estatística entre os grupos quanto à idade e dados tomográficos.

Tabela 7. Análise comparativa dos dados tomográficos entre os grupos com maior (A) e menor (B) frequência de prurido ocular nos últimos 12 meses.

	Grupo A ≥ 4 Episódios de prurido ocular no último ano (n=76)	Grupo B Nenhum prurido ocular no último ano (n=37)	Total (n=113)	Valor-p (Teste de Mann-Whitney)
Idade (anos)	10,79 ($\pm 2,08$) [8 - 18]	10,41 ($\pm 2,53$) [8 - 18]	10,66 ($\pm 2,22$) [8 - 18]	0,194
K Flat (D)	42,94 ($\pm 1,73$) [38,84 - 51,23]	42,63 ($\pm 1,71$) [39,49 - 48,74]	42,84 ($\pm 1,7$) [38,84 - 51,23]	0,437
K Steep (D)	44,35 ($\pm 2,27$) [39,81 - 56,75]	43,79 ($\pm 1,89$) [39,95 - 50,59]	44,16 ($\pm 2,14$) [39,81 - 56,75]	0,182

K Max (D)	44,95 ($\pm 2,56$) [40,08 - 59,49]	44,33 ($\pm 2,32$) [40,39 - 54,02]	44,75 ($\pm 2,46$) [40,08 - 59,49]	0,117
CTP (μm)	549,07 ($\pm 39,75$) [408 - 634]	552,11 ($\pm 37,19$) [474 - 605]	550,06 ($\pm 38,59$) [408 - 634]	0,421
Asfericidade (e^2)	0,36 ($\pm 0,21$) [-0,02 - 1,54]	0,31 ($\pm 0,19$) [0,03 - 1,2]	0,34 ($\pm 0,2$) [-0,02 - 1,54]	0,082
I-S (D)	1,11 ($\pm 1,04$) [0,05 - 7,83]	1,12 ($\pm 1,49$) [0,11 - 9,31]	1,11 ($\pm 1,19$) [0,05 - 9,31]	0,616
BFS MPE (μm)	13,08 ($\pm 8,28$) [3 - 60]	11,78 ($\pm 6,54$) [5 - 42]	12,65 ($\pm 7,69$) [3 - 60]	0,245
BFTA MPE (μm)	10,43 ($\pm 8,58$) [3 - 54]	8,62 ($\pm 7,81$) [4 - 50]	9,84 ($\pm 8,27$) [3 - 54]	0,120
AAI (μm)	-15,29 ($\pm 13,32$) [-79 - 14]	-13,00 ($\pm 16,88$) [-102 - 17]	-14,54 ($\pm 14,44$) [-102 - 17]	0,098
CLMLX (%)	12,03 ($\pm 30,31$) [0 - 100]	9,65 ($\pm 28,53$) [0 - 100]	11,25 ($\pm 29,48$) [0 - 100]	0,347
CLMIaa (D)	0,94 ($\pm 0,75$) [0,03 - 4,84]	0,96 ($\pm 1,22$) [0,03 - 7,34]	0,95 ($\pm 0,92$) [0,03 - 7,34]	0,482
KPI (%)	7,67 ($\pm 13,02$) [0 - 100]	6,54 ($\pm 16,64$) [0 - 100]	7,3 ($\pm 14,17$) [0 - 100]	0,256
Coma (D)	0,32 ($\pm 0,26$) [0,05 - 2,24]	0,32 ($\pm 0,28$) [0,09 - 1,79]	0,32 ($\pm 0,26$) [0,05 - 2,24]	0,691

All data are mean (\pm Standart Deviation) [range]

n: amostra; K Flat: Flat Keratometry; K Steep: Steep Keratometry; K max: Maximum Keratometry; CTP: corneal thinnest point; I-S: Inferosuperior index; BFS-MPE: Best Fit Sphere Maximum Posterior Elevation; BFTA MPE: Best Fit Toric Asphere Maximum Posterior Elevation; AAI: Asphericity Asymmetry Index; CLMLX: Cone Location and Magnitude; CLMIaa: Cone Location and Magnitude Index Anterior; KPI: Keratoconus Prediction Index; D: diopters.

A asfericidade (e^2) e o índice de assimetria de asfericidade (AAI) foram os únicos próximos da significância estatística ($p \leq 0,05$) pelo Teste de Mann-Whitney, como demonstrado na tabela 7. A asfericidade apresentou no total um valor de 0,34 ($\pm 0,2$) com p de 0,082 e o AAI um valor de -14,54 ($\pm 14,44$) com p de 0,098. A asfericidade no grupo de maior prurido ocular (A) foi de 0,36 ($\pm 0,21$) e no grupo sem prurido ocular no último ano (B) foi de 0,31 ($\pm 0,19$). Já o AAI no grupo A foi de -15,29 ($\pm 13,32$) e no grupo B de -13,00 ($\pm 16,88$).

Discussão

Este estudo é o primeiro na literatura a avaliar os parâmetros corneanos de crianças e adolescentes brasileiros independentemente e associados ao seu estado imunológico. Esta pesquisa teve o objetivo de mesclar a análise imunológica de atopias com as alterações oculares em crianças e adolescentes, provendo à comunidade científica um maior arcabouço de dados que possam ser usados para agilizar o diagnóstico, delimitar a progressão e estabelecer de forma precoce o tratamento mais adequado.

Os critérios de classificação mais utilizados para ceratocone tem como base somente dados da curvatura anterior derivados da topografia corneana por anéis de Placido e paquimetria ultrassônica ¹. Com a introdução de tomógrafos de Scheimpflug, as superfícies anterior e posterior da córnea passaram a ser medidas, gerando mapas de elevação e de curvatura, associados à paquimetria de múltiplos pontos. Esses avanços fornecem informações que auxiliam no diagnóstico de doenças, identificando diferentes padrões de topografias anterior e posterior; auxiliam também no monitoramento da doença, fornecendo parâmetros adicionais e informações mais detalhadas no decorrer de sua eventual progressão.

Com relatos de que o início do ceratocone normalmente ocorre durante a puberdade e que a qualidade de vida relacionada à visão é pior nesses pacientes ¹⁷, a detecção precoce de córneas alteradas em crianças tem grande importância. O diagnóstico preciso e imediato do ceratocone é crucial para uma melhor compreensão da progressão da doença e para o início ideal do tratamento, evitando assim, diminuição na acuidade visual de pacientes jovens e o subsequente impacto na produtividade e na qualidade de vida.

Os resultados avaliados neste estudo foram comparados com trabalhos realizados tanto em populações pediátricas quanto adultas. Essa comparação é pautada pela escassez de estudos na população infantil e principalmente pelo fato de que a curvatura corneana de crianças atinge o padrão adulto em torno dos três anos de idade ¹⁸, ou seja, faixa etária que

antecede a população do presente estudo, o qual incluiu crianças e adolescentes entre 8 e 16 anos.

Os pacientes considerados controle nessa pesquisa possuíam teste cutâneo e questionário, previamente validado em estudos anteriores, negativos para a presença de alergia. Já o grupo dos atópicos, foram incluídos pacientes que possuíam algum tipo de alergia (conjuntivite alérgica, asma, rinite e/ou dermatite atópica). Destaca-se esse fato e o interesse por essa análise, dado que a atopia é identificada como um dos responsáveis pelo hábito crônico de coçar os olhos, o qual por sua vez é difundido como fator de risco para o desenvolvimento e a progressão do ceratocone ¹⁹.

Foram analisados 158 pacientes, em que a maioria era do sexo masculino (55,70%) e tinha uma idade média de aproximadamente 11 anos, como demonstrado na tabela 5, semelhante ao estudo de Dantas et al ²⁰. Essa predominância pode ser explicada pelo fato de que esses trabalhos envolveram um número maior de pacientes atópicos, em comparação ao controle, e por essa população atópica ser maior na idade escolar e no sexo masculino, como demonstrado por Chang et al ²¹. A disparidade entre os sexos está bem estabelecida e muda ao longo da vida. Na infância, a prevalência é maior nos meninos, sendo que eles apresentam risco quase duas vezes maior de desenvolver alergias quando comparado às meninas. Já na vida adulta, a prevalência é maior nas mulheres, porém, nos idosos a diferença entre os sexos reduz ²².

Esfregar os olhos é uma atividade comum e geralmente benigna, que ocorre em diferentes momentos do dia, mas quando realizado de maneira vigorosa, frequente ou por longos períodos, a fricção torna-se patológica e pode ser prejudicial à córnea. Em dois artigos, Damien Gatinel defende uma nova teoria em que esfregar os olhos não é apenas um fator de risco, mas é o fator causal principal e necessário para desenvolver o ceratocone, postulando que a ausência de fricção impediria a ocorrência de cone: "sem fricção, sem cone". Além disso, essa frase sugere que existe a possibilidade de interromper a progressão do ceratocone existente pela cessação da fricção ocular. Ainda mais importante, se a lesão mecânica

causada pelo esfregar crônico dos olhos é realmente necessário, certamente sua supressão permitiria até mesmo erradicá-la^{23, 24}.

Outra teoria descrita na literatura foi a defesa de que o ceratocone unilateral se desenvolve apenas no olho que está sujeito a episódios frequentes e anormais (graves) de trauma por fricção²⁵. Esses casos sugerem a possibilidade de que o cone possa se desenvolver em um olho normal em resposta a um único mecanismo etiológico, como trauma relacionado à fricção dos olhos.

Dos 316 olhos avaliados neste estudo, destacou-se o mais acometido de cada paciente, como descrito na metodologia, percebendo uma discreta prevalência no olho esquerdo (52,53%). Porém o interessante é que, dos 158 pacientes avaliados, 124 foram classificados como atópicos e, destes, 23 (18,55%) apresentavam alguma alteração tomográfica, valor este que não demonstrou relevância estatística. Quando avaliamos mais a fundo o grupo dos atópicos e selecionamos os 76 pacientes que possuíam maior prurido ocular (≥ 4 episódios de prurido no último ano – grupo A), observamos que 60 (78,95%) não tinham alteração no Galilei G6 e apenas 16 (21,05%) possuíam alteração tomográfica (seja ceratocone subclínico, ceratocone frustrado ou ceratocone clínico). Em contrapartida, dentro desse mesmo grupo de pacientes atópicos, mas agora avaliando os que não apresentaram prurido ocular no último ano (grupo B), dos 37 pacientes, 32 (86,46%) estavam com a tomografia ocular normal e 5 (13,51%) apresentavam algum tipo de alteração (Tabelas 1 e 2). O fato dos pacientes com e sem prurido não terem apresentado significância estatística na análise das alterações tomográficas nos leva a crer que somente um último ano de prurido parece não induzir alterações corneanas. Além disso, podemos observar a presença de indivíduos sem prurido ocular nos últimos 12 meses, mas que pertenciam ao grupo dos pacientes atópicos, por provável controle medicamentoso e ambiental, podendo indicar que as alterações inflamatórias da atopia podem permanecer por longo tempo, mesmo com os sintomas sob controle.

Esses dados demonstram que fatores ambientais e genéticos contribuem para o desenvolvimento da doença e que o ato de esfregar os olhos não pode ser apresentado como um único e principal fator de risco para ceratocone¹⁹. Uma longa lista de genes (como TGFB1, VSX1 e DOCK9) tem sido relatada como associada ao ceratocone, porém a evidência de seu papel patogênico permanece limitada. Até agora, o padrão de herança genética é estimado em menos de 20%²⁶ e a delimitação clara de uma cascata bioquímica que leve a tal mudança na forma da córnea ainda permanece obscura. Apesar disso, é necessário apontar que correlação não significa necessariamente causalidade; quando duas variáveis estão correlacionadas, é tentador supor que isso demonstra que uma variável causa a outra, porém não é exatamente o que ocorre²³.

Alguns trabalhos descreveram que os pacientes são mais suscetíveis ao ceratocone quando dormem de bruços ou de lado, por causa da posição lateral da cabeça, que acaba exercendo uma pressão contra uma ou ambas as órbitas enquanto dormem. Além disso, citam que a forte correlação entre o lado que fica mais comprimido no travesseiro/braço/mão à noite e o lado do ceratocone mais avançado, sugere que o hábito de dormir pode ter um papel significativo na gênese dessa doença^{23, 27, 28}.

No presente estudo, como mostra a tabela 3, dos 158 pacientes, apenas 70 referiram dormir do lado direito ou esquerdo especificamente. Analisando esses dados, percebemos que houve uma inversão do olho acometido com a posição de dormir descrita pelo paciente, uma vez que 35 pacientes afirmaram dormir do lado direito, e destes, 21 tiveram o olho esquerdo mais acometido. Em contrapartida, dos 35 entrevistados que referiram dormir do lado esquerdo, 19 tiveram o olho direito mais acometido. Por isso, vale analisar que o lado preferencial de dormir pode ser uma variável de confusão, uma vez que o ambiente pode ser mais propício a alergias, aumentando a contaminação da superfície ocular por irritantes e alérgenos, como os ácaros, contribuindo para uma cascata inflamatória maior e aumento do atrito do olho envolvido pelo prurido ocular. Isso depende dos fatores ambientais e externos,

não podendo afirmar que o lado de dormir é um fator agravante único no processo de evolução do ceratocone.

Outro fator discutido na literatura é quanto à correlação com a mão dominante e o maior desenvolvimento do ceratocone. Estudos afirmam que a fricção é mais intensa ao coçar o olho com a mão dominante, portanto o olho ipsilateral teria um desenvolvimento mais avançado da doença^{23, 29}. Como mostra a tabela 4, no presente estudo não conseguimos correlacionar esses achados. Demonstramos que dos 158 pacientes avaliados, 145 descreve uma maior prevalência da mão dominante direita, e destes, 83 tem maior acometimento no olho esquerdo. Isso sugere, como no caso descrito da maneira de dormir, que o surgimento e a evolução do ceratocone vai muito além do ato do prurido ocular propriamente dito.

Para finalizar, a tabela 6 mostra os parâmetros ceratométricos dos 158 olhos mais acometidos. Todos os dados estão dentro da normalidade, porém o que chama a atenção, como descrito nos resultados, é que ocorre um padrão discretamente diferente entre o grupo controle e dos atópicos, referente aos índices: K *Steep*, asfericidade, BFS MPE, BFTA MPE, AAI, CLMI.X e KPI; por isso iremos discutí-los mais detalhadamente do que os outros índices. Os parâmetros topográficos e tomográficos descritos podem ser úteis para ajudar a distinguir córneas normais e anormais, bem como em futuros estudos comparativos de diferentes doenças da córnea em crianças e adolescentes de faixa etária correspondentes.

O K *Steep* mostrou um valor de 43,6D no grupo controle e 44,21D no grupo dos atópicos, mostrando que a ceratometria mais curva é levemente maior nos pacientes alérgicos, apesar de ser semelhante em estudos com populações pediátrica e adulta^{17, 26}.

Quanto à asfericidade, o grupo controle apresentou 0,29 e o grupo atópico 0,35 (estando esse último no limite máximo da normalidade)³⁰. Esse dado é importante, pois ao separar o grupo dos atópicos nos subgrupos A e B, como mostra a tabela 7, demonstrou-se um dos dados mais próximo à significância estatística entre os avaliados (valor de p 0,082).

O BFS e o BFTA são índices de elevação de valores não intercambiáveis. Para o parâmetro BFS MPE foram encontrados valores de 11,32 μ m no grupo controle e 12,54 μ m no

grupo dos atópicos, ambos dentro da normalidade e concordantes com a literatura^{17, 31}. Os valores considerados como normais foram os abaixo de 14 μ m, sendo útil para a diferenciação de córneas sem alterações e compatíveis com ceratocone subclínico. Já os resultados do BFTA MPE, mostraram 6,94 μ m no grupo controle e 9,64 μ m no grupo atópico. Esses dados são utilizados principalmente para diferenciação entre a córnea normal, ceratocone subclínico e ceratocone, e foram similares aos encontrados no estudo de Smadja et al³². Através do BFTA MPE, foi definido como ponto de corte valores superiores a 13 μ m para o ceratocone subclínico e 16 μ m para o ceratocone.

Para o parâmetro AAI, considerou-se <21.5 μ m como valor de normalidade³³. Neste estudo, o grupo controle apresentou 10,29 μ m e o grupo atópico 14,00 μ m. Destaca-se esse parâmetro como uma importante ferramenta utilizada na triagem da forma subclínica de ceratocone³¹ e que apresentou, assim como a asfericidade, um valor próximo da relevância estatística (valor de p de 0,098) ao separar o grupo dos atópicos, como mostra a tabela 7.

O CLMI.x é formado pela aplicação da estratégia do CLMI (índice da localização e magnitude do cone da superfície anterior) não somente ao mapa de curvatura axial anterior, mas também ao mapa paquimétrico, de elevação posterior e curvatura posterior^{34, 35}. Conforme estudos prévios, as faixas de valores que foram definidas para diagnóstico de normalidade, suspeição clínica ou ceratocone são: entre 0 e 25% é considerado normal, entre 25 e 80% suspeito, e entre 80 a 100% alterado³⁴. Nos nossos resultados, o grupo controle apresentou valor de 4% e o grupo atópico valor de 10,23%. Apesar disso, uma limitação descrita para o CLMI.x é que ele foi originalmente desenvolvido para distinguir o ceratocone de olhos normais, e não para identificar a forma subclínica de ceratocone³⁴.

O índice KPI possui um valor de normalidade quando <10%³³. No presente estudo, o grupo controle apresentou 4,46% e o grupo dos atópicos 7,29%, obtendo valores semelhantes com a literatura^{36, 37}, com números bem abaixo do que poderia indicar ceratocone subclínico (>10%) ou ceratocone (>30%)³³.

Algumas limitações devem ser observadas: embora os parâmetros são semelhantes aos encontrados na população em geral, a faixa etária de nosso estudo foi entre 8 e 16 anos, e ainda não foi comprovado se realmente esses mesmos dados podem ser aplicados a outras idades pediátricas. Além disso, a maioria das análises geraram parâmetros com valor de $p > 0,05$, provavelmente pelo número de participantes ser pequeno e a idade dos mesmos ser reduzida. Outro ponto é que este estudo é transversal, e sabe-se que a plasticidade corneana, principalmente na idade infantil, é grande, podendo mudar esses parâmetros no futuro.

Sugerimos que mais pesquisas sejam realizadas, objetivando um maior leque de pacientes para que possamos construir um banco de dados capaz de melhor guiar o diagnóstico de ceratocone de forma mais precisa e segura na população pediátrica.

Conclusão

A alteração corneana da relação entre o centro e a periferia parece estar diferente entre pacientes com ou sem atopia, neste estudo representada pelos índices de asfericidade e AAI, estas mais próximas da significância estatística. O hábito de coçar os olhos bem como a mão dominante ou a posição de dormir, mesmo que já descritos como fator de risco para aparecimento e progressão do ceratocone, não se mostraram como fatores isolados ou preponderantes de risco para tal. A presença de fatores inflamatórios sistêmicos, provavelmente crônicos e intermitentes, na lágrima ou tecidos corneanos parece ser a base para uma alteração biomecânica e assim estrutural do tecido corneano.

Este estudo é o primeiro na literatura a avaliar os parâmetros corneanos de crianças e adolescentes brasileiros associados ao seu estado imunológico. Por isso, sugerimos que mais pesquisas sejam realizadas, objetivando construir um banco de dados capaz de guiar nosso diagnóstico de forma mais precisa e segura na população pediátrica.

Referências

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319.
2. Mukhtar S, Ambati BK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int Ophthalmol.* 2018;38(5):2257-2266.
3. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus Clinical Findings According to Different Age and Gender Groups. *Cornea.* 2008;27(10):1109-13.
4. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, Allan BD, Rozema JJ, Watson SL. Keratoconus Natural Progression: A Systematic Review and Meta-analysis of 11 529 Eyes. 2019;7:935-945.
5. Gomes JAP, Tan D, Rapuano C, et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea.* 2015;34(4):359-69.
6. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea.* 2009;28(6):607-15.
7. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet.* 2000;93(5):403-9.
8. El-Khoury S, Youssef A, Adib H, et al. Pediatric Keratoconus in a Tertiary Referral Center: Incidence, Presentation, Risk Factors, and Treatment. *J Refract Surg.* 2016;32(8):534-41.
9. Ben-Eli H, Erdinest N, Solomon A. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(5):526-534.
10. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(8):834-6.
11. Shajari M, Eberhardt E, Müller M, et al. Effects of Atopic Syndrome on Keratoconus. *Cornea.* 2016;35(11):1416-1420.
12. Chong Neto HJ, Rosário NA. Studying specific IgE: in vivo or in vitro. *Allergol Immunopathol.* 2009;37(1):31-5.

13. Souza CCT, Rosário Filho NA. Perfil de aeroalérgenos intradomiciliares comuns no Brasil: revisão dos últimos 20 anos. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2012;35(2):47-52.
14. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8(3):483-91.
15. Camelo-Nunes IC. *Validação construtiva do questionário escrito do "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC) e caracterização da asma em adolescentes [Tese].* São Paulo: Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina; 2002.
16. Geraldini M, Chong Neto HJ, Riedi CA, Rosário NA. Epidemiologia da alergia ocular e comorbidades em adolescentes. *J. Pediatr.* 2013;89(4):354-360.
17. Vieira MIS, Germano AMF, Zangalli C, et al. Corneal Evaluation in Healthy Brazilian Children Using a Scheimpflug Topography System. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2017;8(2):1-7.
18. Fachinelli RdL. *Estimativa da ceratometria média a partir dos dados biométricos e refração pós-operatórios de olhos de crianças submetidas à facectomia por catarata congênita e do desenvolvimento [Tese].* Butucatu: Universidade Estadual Paulista - Câmpus de Botucatu; 2018.
19. Najmi H, Mobarki Y, Mania K, et al. The correlation between keratoconus and eye rubbing: A review. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(11):1775-1781.
20. Dantas PEC, Alves MR, Dantas MCN. Topographic corneal changes in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(5):593-8.
21. Chang YS, Weng SF, Wang JJ, et al. Association between keratoconus and the risk of adolescent- or adult-onset atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(11):2946-2948.
22. Ferreira WFdS, Chong-Silva DC, Murata JMK, et al. Fatores associados ao sexo para sibilância recorrente e asma. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(2).

23. Gatinel D. Challenging the “No Rub, No Cone” Keratoconus Conjecture. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2018;7(1):66-81.
24. Gatinel D. Eye rubbing, a sine Qua Non for Keratoconus? *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2016;5(1):6-12.
25. Bral N, Termote K. Unilateral keratoconus after chronic eye rubbing by the nondominant hand. *Case Rep Ophthalmol.* 2017;8:558–561.
26. Hashemi H, Pakzad R, Heydarian S, et al. Keratoconus Indices and their Determinants in Healthy Eyes of a Rural Population. *J Curr Ophthalmol.* 2020;32(4):343–348.
27. Carlson AN. Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. *Cornea.* 2010;29(2):245.
28. Lima MHCd, Rizzi AR, Nepomuceno Neto F, et al. Associação da assimetria do acometimento corneano no ceratocone com a posição preferencial de dormir. *e-Oftalmo.CBO: Rev. Dig. Oftalmol.* 2016;2(3):1-8.
29. McMonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clin Exp Optom.* 2003;86(6):376-84.
30. Güler E, Yağcı R, Akyol M, Arslanyılmaz Z, Balcı M, Hepşen İF. Repeatability and reproducibility of Galilei measurements in normal keratoconic and postrefractive corneas. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2014;37(5):331-336.
31. Smadja D, Touboul D, Colin J. Comparative Evaluation of Elevation, Keratometric, Pachymetric and Wavefront Parameters in Normal Eyes, Subclinical Keratoconus and Keratoconus with a Dual Scheimpflug Analyzer. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2012;1(3):158-166.
32. Smadja D, Santhiago MR, Mello GR, Krueger RR, Colin J, Touboul D. Influence of the reference surface shape for discriminating between normal corneas, subclinical keratoconus, and keratoconus. *J Refract Surg.* 2013;29(4):274-81.

33. Feng MT, Kim JT, Ambrósio J, et al. International Values of Central Pachymetry in Normal Subjects by Rotating Scheimpflug Camera. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2012;1(1):13-8.
34. Mahmoud AM, Nuñez MX, Blanco C, et al. Expanding the cone location and magnitude index to include corneal thickness and posterior surface information for the detection of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(6):1102-11.
35. Duncan JK, Esquenazi I, Weikert MP. New Diagnostics in Corneal Ectatic Disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2017;57(3):63-74.
36. Feizi S, Yaseri M, Kheiri B. Predictive Ability of Galilei to Distinguish Subclinical Keratoconus and Keratoconus from Normal Corneas. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11(1):8–16.
37. Wang X, Dong J, Wu Q. Evaluation of Anterior Segment Parameters and Possible Influencing Factors in Normal Subjects Using a Dual Scheimpflug Analyzer. *PLoS ONE*. 2014;9(5).

Apêndice 1 – Questionário ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)

traduzido e validado para o português.

<p>PROJETO DE PESQUISA: “PREVALÊNCIA DE CERATOCONE SUBCLÍNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM QUADRO ALÉRGICO”</p> <p>Data: ____/____/____ Seu nome: _____</p> <p>Sexo: () Masculino () Feminino Idade: _____ Data Nascimento: ____/____/____</p> <p>Telefone de contato: _____</p> <p>Marque somente uma opção, a menos que seja instruído para o contrário. Assinale todas as suas respostas até o final do questionário.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)? () Sim () Não - Se você respondeu não, passe para a questão número 6. 2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)? () Sim () Não 3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve? () Nenhuma crise () 1 a 3 crises () 4 a 12 crises () mais de 12 crises 4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito? () nunca acordou com chiado () menos de 1 noite por semana () uma ou mais noites por semana 5. Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração? () Sim () Não 6. Alguma vez na vida você já teve asma? () Sim () Não 7. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos? () Sim () Não 8. Nos últimos 12 (doze) meses você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória? () Sim () Não <p>Todas as próximas perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você não estava gripado ou resfriado.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alguma vez na vida você teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado? () Sim () Não - Se a resposta foi não, passe para a questão 6. 2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal, quando não estava gripado ou com resfriado? () Sim () Não - Se a resposta foi não, passe para a questão 6. 3. Nos últimos 12 (doze) meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos? () Sim () Não 	<ol style="list-style-type: none"> 4. Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isto ocorreu) () Janeiro () Fevereiro () Março () Abril () Maio () Junho () Julho () Agosto () Setembro () Outubro () Novembro () Dezembro 5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal? () Nada () Um pouco () Moderado () Muito () Sim () Não 6. Alguma vez na vida você teve rinite? () Sim () Não 7. Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses? () Sim () Não - Se a resposta foi não, passe para a questão 12. 8. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve essas manchas na pele (eczema)? () Sim () Não - Se a resposta foi não, passe para a questão 12. 9. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou olhos? () Sim () Não 10. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses? () Sim () Não 11. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele? () Nunca nos últimos 12 meses () Menos de 1 noite por semana () Uma ou mais noites por semana 12. Você alguma vez teve problemas com coceira nos olhos? () Sim () Não 13. Nos últimos 12 meses, você teve problemas com coceira nos olhos? () Sim () Não 14. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você teve problemas com coceira nos olhos? () Nenhuma () 1 a 3 () 4 ou mais 15. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você apresentou qualquer uma destas alterações: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sair lágrima dos olhos? () Nenhuma () 1 a 3 () 4 ou mais ▪ Dificuldade para olhar para a luz? () Nenhuma () 1 a 3 () 4 ou mais ▪ Sensação de areia nos olhos? () Nenhuma () 1 a 3 () 4 ou mais 16. Alguma vez o problema com coceira nos olhos foi acompanhado de qualquer uma destas alterações: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sair lágrima dos olhos? () Sim () Não ▪ Dificuldade para olhar para a luz? () Sim () Não ▪ Sensação de areia nos olhos? () Sim () Não 17. Nos últimos 12 meses, de que forma o problema com os olhos interferiu nas suas atividades normais? () Nada () Um pouco () Moderado () Muito
---	--