

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES CORNEANAS E DO SEGMENTO  
ANTERIOR DE OLHOS DE COELHOS EM CRESCIMENTO PELO  
SISTEMA DUPLO SCHEIMPFLUG E DISCOS DE PLÁCIDO**

**LENISE GARBELOTTI GONÇALVES**

Botucatu - SP

Julho/2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES CORNEANAS E DO SEGMENTO  
ANTERIOR DE OLHOS DE COELHOS EM CRESCIMENTO PELO  
SISTEMA DUPLO SCHEIMPFLUG E DISCOS DE PLÁCIDO**

LENISE GARBELOTTI GONÇALVES

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Adj. Dr<sup>a</sup>. Cláudia  
Valéria Seullner Brandão

Dissertação apresentada á Faculdade de  
Medicina Veterinária e Zootecnia da  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de mestre no Programa  
de Pós-graduação em Biotecnologia  
Animal.

Botucatu – SP  
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Gonçalves, Lenise Garbelotti.

Análise das alterações corneanas e do segmento anterior de olhos de coelhos em crescimento pelo sistema duplo Scheimpflug e discos de Plácido / Lenise Garbelotti Gonçalves. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Cláudia Valéria Seullner Brandão

Capes: 40101177

1. Córnea. 2. Refração. 3. Coelho.

Palavras-chave: Curvatura anterior; Galilei; Paquimetria; Refração.

LENISE GARBELOTTI GONÇALVES

**Análise das alterações corneanas e do segmento anterior de  
olhos de coelhos em crescimento pelo sistema duplo  
scheimpflug e discos de plácido**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Adj. Dr<sup>a</sup>. Cláudia Valéria Seullner Brandão**

Presidente e Orientadora

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária FMVZ - UNESP  
Botucatu /SP

---

**Prof<sup>a</sup>. Adj. Dr<sup>a</sup>. Natalie Bertelis Merlini**

Membro titular

Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá –  
UEM – Campus regional de Umuarama /PR

---

**Prof. Dr. Antonio Carlos Lottelli Rodrigues**

Membro titular

Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e  
Pescoço FMB - UNESP Botucatu /SP

Data da Defesa: 18 de junho de 2018.

*“Amor, amor, tudo é tão bonito quando se ama.  
Amor, amor, como é sublime quando se ama.  
No desabrochar de uma linda flor  
A gente vê que existe amor  
    No esvoaçar de um beija-flor, de flor em flor  
    Ele beija com grande amor  
    Num sorriso de uma criança  
    A gente sente um grande amor  
Até o despertar de um lindo dia  
Com sol ou chuva transmite amor  
No recordar de dois velhinhos  
Com muito amor e carinho  
A gente vê que existiu, e inda existe um grande amor  
    E quando entramos  
    No santuário de N.S. Aparecida  
    A gente sente um grande e imenso amor  
    E tudo isso que Deus nos dá  
    Também ensina como e bem amar”*

*-Dalva de Oliveira Garbelotti*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, que me fortalece e me orienta a cada dia.

À minha orientadora **Professora Cláudia Valéria Seullner Brandão**, pela confiança e oportunidade da realização deste trabalho, pela paciência e principalmente pelos ensinamentos transmitidos. Foi um período de grande aprendizagem e serei eternamente grata.

Ao **Professor José Joaquim Tilton Ranzani**, pelas preciosas conversas, por todos os ensinamentos e por estar sempre disposto a ajudar.

Ao **Professor Carlos Roberto Padovani** pela análise estatística.

A todos os meus familiares, em especial aos meus pais, **Marlete e Laerte**, que sempre me apoiaram e estiveram ao meu lado em todas minhas escolhas. Tenho sorte e dou graças a Deus pela família em que nasci, espero um dia poder ser metade do que vocês são.

À **Micaella, Rodrigo, Inajara, Anna Clara, Letícia e Annalu**, minha família da oftalmologia. Ao seu modo, todos vocês me ensinaram muito e sem o apoio e ajuda de vocês eu não teria chegado até aqui. Agradeço de coração toda paciência e pelas amizades. Sei que não há uma equipe melhor. Torço pelo sucesso de todos vocês.

À minha família de Botucatu: **Micaella, Anna Clara, Mariana e Amanda**. Agradeço com todo meu amor, pelo lar que me propuseram. Durante esses dois últimos anos criamos laços. Nós nos amamos e brigamos, nós nos apoiamos e nos defendemos, assim como são os irmãos. Para sempre vocês estarão em meu coração. Obrigada por tudo meninas.

Às minhas amigas **Camila e Viviane**, obrigada por estarem sempre dispostas a escutar meus desabafos e minhas vitórias. Obrigada pela amizade, pelos conselhos e conversas acompanhadas pela boa e velha cerveja.

Ao **Dr. Carlos Alberto Jorge**, obrigada por todo ensinamento e preciosas sugestões fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho e também à **Ana Amábil Heloísa Barros**, por toda paciência e ajuda disponibilizada, acompanhadas do seu carisma.

Ao **CEMPAS** por toda ajuda e paciência, em especial à **Mariana, Raphael, Luna e Elton**.

À **CAPES** pelo apoio fundamental na realização deste trabalho.

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Média e desvio padrão das variáveis ceratométricas e morfométricas do segmento anterior de coelhos, com idade de 2 a 5 meses, no G1. ....	51
Tabela 2. Média e desvio padrão das variáveis ceratométricas e morfométricas do segmento anterior de coelhos, com idade de 5 a 14 meses, no G2. ....	52
Tabela 3. Excentricidade e probabilidade de percentual de ceratocone nos diferentes grupos e momentos de avaliação, representados por mediana, seguido de valor mínimo e máximo.....	53

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Aparelho de varredura rotacional Galilei (Ziemer, Suíça) utilizado na pesquisa.....	54
Figura 2 – Demonstração do posicionamento da cabeça do coelho para a realização do exame com o Galilei (Ziemer, Suíça).....	54
Figura 3 - Alterações relacionadas à idade na ceratometria da curvatura anterior (A), ceratometria total (B) e da curvatura posterior (C). Barras de erro representam o desvio padrão do valor médio. ....	55
Figura 4 - Alterações relacionadas à idade no CCT (A), volume corneano (B) e da paquimetria do ponto mais fino (C). Barras de erro representam o desvio padrão do valor médio. ....	56
Figura 5 - Alterações relacionadas à idade no volume (A) e profundidade de Câmara Anterior (B). Barras de erro representam o desvio padrão do valor médio. ....	57



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$\approx$	Aproximadamente igual
$\mu\text{m}$	Micra
$\mu\text{m/Kg}$	Micrômetro por quilograma
<b>Astig</b>	Astigmatismo
<b>ACD</b>	Profundidade de Câmara Anterior
<b>ACV</b>	Volume de Câmara Anterior
<b>CA</b>	Curvatura anterior
<b>CP</b>	Curvatura posterior
<b>CAC</b>	Curvatura anterior central
<b>CAM</b>	Curvatura anterior paracentral (Média)
<b>CAP</b>	Curvatura anterior periférica
<b>CCT</b>	Espessura média da córnea na zona central (zona de 2 mm)
<b>CEUA</b>	Comissão de Ética no Uso de Animais
<b>CV</b>	Volume corneno total
<b>D</b>	Dioptrias
<b><math>e^2(-Q)</math></b>	Excentricidade da curvatura anterior
<b>FMVZ</b>	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
<b>G1</b>	Grupo um com 15 animais
<b>G2</b>	Grupo dois com 13 animais
<b>K</b>	Valores para ceratometria
<b>Kg</b>	Quilograma
<b>Kmax</b>	Curvatura máxima de curvatura anterior
<b>Kmédio</b>	Ceratometria da curvatura posterior (potência central posterior)
<b>Kf</b>	Eixo plano da curvatura posterior
<b>Ks</b>	Eixo curvo da curvatura posterior
<b>LASIK</b>	Ceratomileuse <i>in situ</i> assistida por <i>laser</i>
<b>LIO</b>	Lente intraocular
<b>M2</b>	Momento de avaliação aos dois meses de idade
<b>M3</b>	Momento de avaliação aos três meses de idade
<b>M4</b>	Momento de avaliação aos quatro meses de idade
<b>M5</b>	Momento de avaliação aos cinco meses de idade
<b>M8</b>	Momento de avaliação aos oito meses de idade

<b>M12</b>	Momento de avaliação aos doze meses de idade
<b>M14</b>	Momento de avaliação aos catorze meses de idade
<b>Mm</b>	Milímetro
<b>mmHg</b>	Milímetro de Mercúrio
<b>mg/Kg</b>	Miligramas por quilograma
<b>OCT</b>	Tomografia de coerência óptica
<b>ORA</b>	Analisador de Resposta ocular
<b>PC</b>	Paquimetria da zona central
<b>PM</b>	Paquimetria da zona paracentral (Média)
<b>PP</b>	Paquimetria da zona periférica
<b>PPF</b>	Paquimetria do ponto mais fino
<b>PPK</b>	Probabilidade de Percentagem de Ceratocone
<b>PRK</b>	Ceratectomia Fotorrefrativa
<b>SimK</b>	Ceratometria simulada da curvatura anterior (potência central anterior)
<b>SimKf</b>	Meridiano plano ao longo de SimK
<b>SimKs</b>	Meridiano inclinado ao longo de SimK
<b>SMILE</b>	Extração lenticular com pequena incisão
<b>TCP</b>	Ceratometria Total
<b>TCPmédio</b>	Ceratometria Total médio
<b>TCPf</b>	Eixo plano do TCP
<b>TCPs</b>	Eixo curvo do TCP
<b>TCPC</b>	Ceratometria Total na zona central
<b>TCPM</b>	Ceratometria Total na zona paracentral (Média)
<b>TCPP</b>	Ceratometria Total na zona periférica
<b>Un</b>	Unidade
<b>UNESP</b>	Universidade Estadual Paulista

## SUMÁRIO

Capítulo 1 .....	13
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	16
2.1. Córnea .....	16
2.2. Refração .....	18
2.3. Erros Refracionais .....	19
2.3. Topografia e Tomografia da córnea.....	21
2.3.1. Topografia por disco de Plácido .....	22
2.3.2. Tomografia por sistema Scheimpflug .....	23
2.3.3. Sistema de análise Galilei .....	24
2.4. Coelho como modelo experimental na Oftalmologia .....	25
3. REFERÊNCIAS.....	28
Capítulo 2.....	32
ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES CORNEANAS E DO SEGMENTO ANTERIOR DE OLHOS DE COELHOS EM CRESCIMENTO PELO SISTEMA DUPLO SCHEIMPFLUG E DISCOS DE PLÁCIDO.....	35
RESUMO .....	36
INTRODUÇÃO .....	37
MATERIAL E MÉTODOS.....	38
RESULTADOS.....	42
DISCUSSÃO .....	43
REFERÊNCIAS.....	48
ANEXO I .....	51
ANEXO II.....	58
CORNEA: Instructions for Authors.....	58
Preparation and Submission of the Manuscript .....	62

GONÇALVES, L.G. **Análise das alterações corneanas e do segmento anterior de olhos de coelhos em crescimento pelo sistema duplo Scheimpflug e discos de Plácido**. Botucatu, 2018. 71p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

## RESUMO

Objetivou-se neste estudo descrever e analisar as alterações ceratométricas da curvatura anterior e posterior da córnea, ceratometria total, espessura corneana, volume e profundidade de câmara anterior, durante o crescimento de coelhos por meio do sistema combinado de disco de Plácido e duas câmeras de Scheimpflug. Para isso foram estudados 28 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) do grupo genético de Botucatu, distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais. Os animais do grupo 1 (n=15) foram avaliados aos dois (M2), três (M3), quatro (M4) e aos cinco (M5) meses de idade. Enquanto que os animais do grupo 2 (n=13), aos cinco (M5), oito (M8), doze (M12) e quatorze (M14) meses de idade. Considerando os estados refrativos da curvatura anterior e da ceratometria corneana total verificou-se diminuição progressiva (aplanamento) ao longo do primeiro ano de vida dos coelhos com tendência a estabilização em M12. De modo contrário, na curvatura posterior foi observado aumento com estabilização no M5. Na espessura corneana houve aumento até M4 e posterior estabilização do M5 ao M12 com aumento não significativo entre M12 e M14. Quanto ao volume e profundidade de câmara anterior verificou-se correlação positiva com a idade, e estabilização aos quatro meses de idade. O uso do sistema duplo Scheimpflug e disco de plácido possibilitou identificar a influência da idade sobre o estado de refração da córnea, tanto em sua curvatura como espessura em coelhos durante a fase de crescimento, bem como no volume e profundidade de câmara anterior. Esses dados serão importantes em futuros estudos os quais utilizarão o coelho como modelo experimental.

**Palavras-chaves:** curvatura anterior; Galilei; paquimetria; refração corneana; fase de desenvolvimento.

GONÇALVES, L.G. **Analysis of changes corneanas and the anterior chamber of the eye in rabbits of growth phase by double Scheimpflug system and Placido discs.** Botucatu, 2018. 71p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

### ABSTRACT

The aim of this study was to describe the keratometric changes of anterior and posterior corneal curvatures, total keratometry, corneal thickness, volume and depth of the anterior chamber, during rabbit growth phase through the combined system of Placido disc and two Scheimpflug cameras. For this purpose, were studied 28 rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) of the Botucatu genetic group randomly assigned to two experimental groups. Animals of group 1 (n = 15) were evaluated at two (M2), three (M3), four (M4) and five (M5) months of age. While the animals in group 2 (n = 13), at five (M5), eight (M8), twelve (M12) and fourteen (M14) months of age. Refractive states of anterior curvature and corneal keratometry showed a progressive decrease (flattening) throughout the first year of life of rabbits presenting a tendency to stabilize in M12. On the other hand, an increase of the posterior curvature was observed with stabilization in M5. Corneal thickness presented an increase until M4 and subsequent stabilization of M5 to M12 with a non significant increase between M12 and M14. As to the anterior chamber volume and depth, there was a positive correlation with age, and stabilization at four months of age. Therefore, the use of the Double Scheimpflug system and Placido disc allowed to identify the influence of age on the refractive state of the cornea, both in its curvature and thickness in rabbits during the growth phase, as well as in volume and depth of the anterior chamber. These data will be important in future studies which may use rabbits as an experimental model.

**Keywords:** Anterior curvature; corneal refraction; Galilei; pachymetry.

# Capítulo 1

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Os coelhos são amplamente utilizados em investigações oftálmicas (WERNER et al., 2006). Em comparação aos humanos, apresentam uma córnea mais delgada e um comprimento axial menor, entretanto são animais de fácil manipulação e são utilizados como modelos experimentais em diversos estudos das mais diversas técnicas envolvendo córnea e segmento anterior (GODOY et al., 2007; VALINHOS, 2011; LIU et al., 2015; YÜKSEL et al., 2015; AVILA et al., 2016; ZHAO et al., 2017).

A prática de adoção dessa espécie como animal de companhia tem aumentado expressivamente e, conseqüentemente, o interesse no seu bem-estar e saúde (GONZÁLEZ-REDONDO; CONTRERAS-CHACÓN, 2012; MÄKITAIPALE et al., 2015). Doenças oculares são comumente diagnosticadas, com destaque para afecções da córnea, ductos nasolacrimais e lente (WILLIAMS, 2012).

A topografia e tomografia corneana representam exames importantes na avaliação de irregularidades da córnea, bem como na investigação de erros refracionais e ectasias corneanas (COURVILE et al., 2004; LUZ et al., 2016). O sistema por discos de Plácido é o método topográfico mais utilizado por permitir uma ampla avaliação da curvatura corneana (COURVILE et al., 2004; FAN et al., 2017).

Outro método utilizado é o sistema óptico de tomografia de maior qualidade, o de Scheimpflug, capaz de obter imagens da córnea e segmento anterior (AMBRÓSIO et al., 2013).

A junção do sistema de imagens Scheimpflug ao sistema de Plácido (Galilei<sup>®</sup>) aumenta a sensibilidade e especificidade do exame da córnea e do segmento anterior. Este analisador apresenta um sistema de varredura rotacional composto por duas câmeras Scheimpflug que giram opostamente 180° em torno do eixo central e adquirem um total de 60 imagens tridimensionais da córnea simultaneamente com duas imagens de disco de Plácido (MELLO et al., 2013).

Estudos em coelhos com a utilização do Galilei foram descritos na análise da espessura corneana e do filme lacrimal (DONG et al., 2013), bem como para avaliar, com precisão, a resposta biológica e biomecânica a diferentes técnicas de cirurgia refrativa em coelhos (ARMSTRONG et al., 2013). Em outros estudos, o sistema de Scheimpflug foi utilizado, com resultados satisfatórios, para análise do segmento anterior, análise de potência e elevação corneana (YÜKSEL et al., 2015), estudo da biomecânica (ZHANG et al., 2016) e das opacificações de lentes (SAIKA et al., 2001).

O desenvolvimento ocular e refrativo é um processo mediado por componentes genéticos e ambientais. A idade influencia em algumas medidas e variáveis do bulbo ocular de coelhos (RIAU et al., 2012; ZHANG et al., 2017), assim como a diabetes e a pressão intraocular demonstraram ter efeitos sobre a espessura corneana (ZHANG et al., 2016; BAO et al., 2017).

Apesar dos coelhos serem muito utilizados na experimentação oftálmica, as diferenças anatômicas, fisiologia e idade devem ser levadas em consideração para uma interpretação adequada dos resultados (WENER et al., 2006; RIAU et al., 2012). Há vários estudos em coelhos, com diversos sistemas de topografia e tomografia, para a avaliação da córnea (LIU et al., 2015; YÜKSEL et al., 2015).

No entanto, na literatura consultada, não foram encontrados trabalhos utilizando análise pelo sistema de disco de Plácido, associado às imagens de duplo Scheimpflug, para avaliar o estado refrativo da córnea de coelhos em crescimento, demonstrando a importância de mais estudos com estes sistemas.

Presume-se com este trabalho, encontrar a idade em que a córnea e câmara anterior estejam estáveis, em todas as variáveis examinadas e sugerir idades ideais para utilização de coelhos como modelo experimental em estudos que envolvam a córnea e segmento anterior a fim de evitar a interferência do crescimento nos resultados obtidos.

Assim, este estudo tem como objetivo descrever e analisar as alterações ceratométricas das curvaturas anterior a e posterior da córnea,



ceratometria total, espessura corneana, volume e profundidade de câmara anterior, durante o crescimento de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), utilizando-se o sistema combinado de disco de Plácido e duas câmeras de Scheimpflug, estabelecendo idades em que o crescimento ocular deixe de interferir nestas variáveis.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Córnea**

A córnea é a porção transparente e anterior da túnica fibrosa capaz de transmitir e refratar a luz, além de proteger e oferecer suporte às estruturas intraoculares (SAMUELSON, 2013). Suas propriedades biomecânicas e geométricas são essenciais para que suas funções sejam preservadas (LIU; ROBERTS, 2005). A ausência de vasos sanguíneos e pigmentos, deturgescência e organização das estruturas celulares são fundamentais para que a córnea se mantenha transparente (RIORDAN-EVA; WHITCHER, 2008).

A estrutura corneana é constituída, basicamente, por epitélio, estroma, membrana de Descemet e endotélio. Os primatas, inclusive humanos, e algumas espécies de aves, grandes mamíferos herbívoros e marinhos possuem uma quinta camada abaixo do epitélio, chamada de membrana de Bowman (SAMUELSON, 2013).

Diferente dos humanos, os coelhos não possuem a camada de Bowman (DAVIS, 1929). Apresentam epitélio escamoso estratificado que recobre a superfície corneana anterior, composto de aproximadamente seis camadas. O estroma representa cerca de 90% da espessura corneana e é constituído por camadas organizadas de fibras de colágeno, responsáveis pela transparência corneana (DAVIS, 1929; WILLIAMS, 2013; MAGGS et al., 2013).

A membrana de Descemet é uma camada acelular e homogênea, mais espessa em coelhos quando comparada aos humanos e outros animais, e tende a aumentar com a idade. Em seguida, em contato com o humor aquoso,

encontra-se uma única camada de células endoteliais de formato hexagonal (DAVIS, 1929; WILLIAMS, 2013).

Uma das primeiras descrições corneanas dos coelhos foi por Davis, em 1929, onde descreveu que a córnea é excepcionalmente proeminente, considerando o tamanho do olho e apresenta formato próximo do elíptico. O raio de curvatura relatado foi de 7,3mm, diâmetro horizontal de 15,6mm e vertical de 13,8mm, sendo mais curto.

Bozkir et al. (1997) destacaram que, assim como em humanos, os coelhos apresentaram um diâmetro horizontal (13,41mm) maior que o vertical (13,02mm). Em humanos, o diâmetro horizontal médio é de 11,75mm, enquanto que o vertical de 10,55mm (BOZKIR et al., 1997). Em animais domésticos como cães e gatos, a diferença entre esses diâmetros é pequena, aproximando o formato corneano do circular, o contrário do encontrado em ungulados, nos quais essa diferença é maior, aumentando o campo de visão horizontal (SAMUELSON, 2013).

A espessura varia de acordo com espécies, raças, indivíduos e entre as regiões corneais; a maioria dos animais domésticos encontra-se entre 0,5 e 0,8mm, não ultrapassando 1,0mm e tendendo a ser mais fino em aves, répteis e pequenos mamíferos (SAMUELSON, 2013; MAGGS et al., 2013). Em relação às regiões, a córnea não é uniforme, tendendo a ser mais espessa na periferia e mais fina centralmente. No cão, a espessura média é de aproximadamente 562 $\mu$ m e a região periférica demonstra-se mais espessa que a central em média de 50 $\mu$ m (GILGER et al., 1991).

Nos coelhos, valores descritos de espessura central são de 370 $\mu$ m e discretamente maiores (450 $\mu$ m) na periferia próxima ao limbo (DAVIS, 1929). Godoy et al. (2007) relataram espessura corneana de 356,11 $\pm$ 14,34 $\mu$ m em coelhos de 2 a 4 meses da raça Nova Zelândia, com o uso de paquimetria ultrassônica, condizente com os achados de Davis (1929).

A espessura corneana de cães apresenta influência relacionada ao peso, idade e sexo. Nas fêmeas, há uma propensão em apresentar-se mais fina, cerca de 22 $\mu$ m, em comparação aos machos. O peso cresce na

proporção de  $2\mu\text{m}/\text{Kg}$  na espessura e a idade  $14\mu\text{m}$  por mês até 100 meses (GILGER et al., 1991; SAMUELSON, 2013). Em coelhos, segundo RIAU et al. (2012), o sexo não foi destacado como um fator potencialmente influente, entretanto, os autores destacaram correlação positiva da idade em relação à espessura corneana.

## 2.2. Refração

O aparelho óptico funciona como uma complexa lente convergente com poder de focalizar os raios luminosos na retina. Denominam-se raios de luz, a luz capaz de se propagar em um meio homogêneo e transparente. O olho é formado por duas superfícies e meios refrativos. São eles a córnea, lente, humor aquoso e humor vítreo, respectivamente. Na óptica, consideram-se como refração as alterações de desvio que os raios sofrem ao passar por essas estruturas oculares e o seu grau depende da densidade de cada uma delas (SCHOR et al., 2013).

Após o filme lacrimal, a córnea é o primeiro tecido ocular que recebe os raios luminosos. Devido à sua curvatura e transparência, possui grande capacidade de refração e transmissão de luz. Sua forma elíptica faz com que tenha duas curvaturas de refração. A curvatura anterior convexa e a curvatura posterior côncava (SAMUELSON, 2013).

Levando-se em consideração as diferenças dos índices de refração do ar ( $n=1.000$ ) e da córnea ( $n\approx 1.376$ ), em humanos, a curvatura anterior dispõe de aproximadamente 48D, enquanto que a curvatura posterior contribui com aproximadamente -5D da potência corneana (COURVILE et al., 2004). Ao todo, a córnea promove um poder refrativo de 40 a 42D, o que representa 70% do poder óptico do olho, conferidos principalmente pela curvatura anterior (SAMUELSON, 2013; SCHOR et al., 2013).

Em cães e gatos, a potência de refração corneana é de aproximadamente 40D (GAIDDON et al., 1991; GILGER et al., 1998). Em um estudo com coelhos aos seis meses de idade e com o uso do Pentacam

(Oculus, Alemanha), foi observado um poder de aproximadamente 43,34D na curvatura anterior e de -5,58D na posterior (YÜKSEL et al., 2015).

### **2.3. Erros Refracionais**

Durante o desenvolvimento, antes e após nascimento, o olho está sujeito a alterações na refração corneana. Emetropia representa o fenômeno de correta refração, pelo qual os raios de luz paralelos estão focados na retina formando corretamente a imagem. As ametropias são erros de refração pelos quais perde-se a capacidade de focar perfeitamente os raios luminosos, promovendo a formação da imagem antes ou após a retina, com o olho em repouso (OFRI, 2013).

Os erros refrativos são herdados e constituem a causa mais comum de deficiência visual. Miopia, hipermetropia, astigmatismo, presbiopia e anisometropia são as formas mais comuns de ametropias (RIORDAN-EVA; WHITCHER, 2008).

No caso da miopia, a imagem é formada antes da retina criando uma dificuldade em visualizar objetos mais distantes. Contrariamente, em casos de hipermetropia, o erro de refração faz com que a imagem seja projetada atrás da retina, gerando a dificuldade em enxergar objetos próximos. No astigmatismo, devido à irregularidade corneana, os raios de luz não chegam ao mesmo ponto na retina ocorrendo à formação de vários focos e distorção de imagem. Quando o erro refrativo é diferente entre os olhos, como por exemplo, um olho que apresenta miopia e o outro a hipermetropia, denomina-se anisometropia. A presbiopia é caracterizada pela redução fisiológica da capacidade de acomodação da lente, resultando em perda da nitidez de objetos próximos (SCHOR et al., 2013).

Na medicina veterinária, os erros refrativos em cães já foram estudados; são variados e influenciados pela raça e idade. Em uma população de 1.440 cães, 24% apresentaram baixo grau de miopia. Em cães, a prevalência de miopia aumenta significativamente para ambos os sexos com a maturidade (KUBAI et al., 2008).

Nas raças rottweiler, collie, schnauzer, poodle toy notou-se miopia  $\leq$  a  $-0,5D$ , enquanto que nas raças de pastor australiano, malamute do Alaska e bouvier dês Flandres, hipermetropia  $\geq$  a  $0,5D$ . O astigmatismo foi detectado em 1% da população, anisometropia em 6%, ambos com prevalência em cães adultos da raça pastor alemão (KUBAI et al., 2008).

Em coelhos, Bozkir et al. (1997) observaram astigmatismo corneano em 19 olhos das fêmeas ( $n=11$ ) e em 15 olhos dos machos. ( $n=9$ ), com astigmatismo médio de aproximadamente  $0,20mm$  e  $0,15mm$ , respectivamente; e astigmatismo médio geral de  $0,18mm$  ( $\approx 2D$ ).

Em humanos, a maioria dos recém-nascidos dispõe de hipermetropia que diminui até atingir a emetropia (RIORDAN-EVA; WHITCHER, 2008).

Os erros refrativos podem ser corrigidos pelo uso de óculos, lentes de contato ou por meio de cirurgia refrativa. A cirurgia refrativa engloba diversas técnicas que alteram a curvatura da superfície anterior (KANSKI; BOWLING, 2012). Algumas dessas técnicas, como implantação de anéis intraestromais e ceratectomia, demonstraram resultados promissores em cães, coelhos e gatos (NAGY et al., 1997; GODOY et al., 2007; BÜHREN et al., 2010 ZHAO et al., 2017).

Estudos mais detalhados da curvatura corneana auxiliam no diagnóstico e tratamento de doenças que afetam a córnea, bem como na análise de candidatos a procedimentos refrativos, visando aumentar a segurança e eficácia dos procedimentos cirúrgicos (SCHOR et al., 2013).

Na medicina humana, outras manifestações clínicas da córnea podem propiciar déficit visual. As ectasias corneais representam um importante grupo de doenças capazes de afetar a visão. Dentro deste grupo, encontram-se o ceratocone, degeneração marginal pelúcida e ceratoglobos. O ceratocone, também conhecido como distrofia ectásica da córnea, é a forma mais comum de ectasia (RIORDAN-EVA; WHITCHER, 2008). É uma desordem progressiva, na qual há o afinamento do estroma central ou paracentral acompanhado por protrusão apical, resultando na conicidade corneana. Nestes casos, há perda

visual progressiva decorrente de um aumento severo e irreversível de astigmatismo miópico (KANSKI; BOWLING, 2012).

### **2.3. Topografia e Tomografia da córnea**

A ectasia corneana é considerada uma complicação importante após correção visual refrativa a laser, ceratectomia fotorrefrativa e extração lenticular (DAWSON et al., 2008; MOSHIRFAR et al., 2017; WAN et al., 2017). Irregularidades em córnea e a preexistência de ectasias são os principais fatores de risco que aumentam a probabilidade de desenvolvimento de ectasias após cirurgias refrativas e podem ser evitadas com um exame pré-cirúrgico acurado (LUZ et al., 2016; GIRI; AZAR, 2017).

A topografia corneana analisa, qualitativa e quantitativamente, a forma e características da superfície corneana, com o intuito de diagnosticar alterações e existência de ectasias pré-operatórias e auxiliar no planejamento cirúrgico com posterior acompanhamento pós-operatório (BLASBALG et al., 2009). Quando computadorizada, a topografia torna-se excelente para investigar sinais de desequilíbrio corneana e formas subclínicas de doenças ectásica; além de disponibilizar informações que auxiliam na escolha de lente intraocular (LIO), avalia a qualidade do filme lacrimal, na presença de cicatrizes e distrofias epiteliais (KLYCE; WILSON, 1989; FAN et al., 2017).

A avaliação da superfície corneana pode ser expressa em unidades de milímetros (mm) ou dioptrias (D). Quando se avalia aplicações clínicas específicas, como a modelagem de lente de contato, a medição da curvatura em milímetros pode ser mais conveniente. Entretanto, quando se deseja avaliar afecções, erros e poder de refração, torna-se adequado que a curvatura corneana seja representada como potência em unidades de dioptrias (COURVILE et al., 2004).

A análise da superfície posterior da córnea também é relevante para o diagnóstico de ectasia corneana (FAN et al., 2017). Existe uma necessidade de se ultrapassar a superfície da córnea para avaliação da susceptibilidade à instabilidade da sua biomecânica e investigar a possibilidade de progressão de

ectasia. Por este motivo, apesar de importante, a topografia corneana se faz insuficiente para uma cirurgia refrativa, devendo-se examinar além da curvatura anterior (LUZ et al., 2016).

A espessura corneana está relacionada com a estabilidade biomecânica da córnea e, assim como a curvatura corneana, é uma variável importante para o diagnóstico de doenças corneais e na avaliação pré-operatória para a cirurgia refrativa (EHLERS; HJORTDAL, 2004; SCHOR et al., 2013). Fatores individuais e região corneana são capazes de influenciar na espessura corneana. O centro da córnea tende a ser mais delgado, enquanto que a periferia mais espessa, porém nem sempre o ponto mais fino da córnea encontra-se no centro.

Desta forma, a espessura central pode servir como um guia para prever a espessura periférica; entretanto, em casos de procedimentos cirúrgicos realizados especificamente nas zonas médias e periféricas, medidas reais no local da cirurgia são necessárias (FARES et al., 2012).

Os tomógrafos corneais são capazes de reconstruir a estrutura corneana, proporcionando uma avaliação abrangente das suas faces anterior e posterior, bem como de sua espessura e toda a câmara anterior (FAN et al., 2017). A reconstituição permite a identificação da localização precisa e o valor do ponto mais fino da córnea, o que auxilia tanto no diagnóstico precoce de ectasias corneais e seleção dos pacientes, quanto no planejamento e no acompanhamento de todos os tipos de cirurgia corneais, minimizando o risco de ectasia iatrogênica (BLASBALG et al., 2009; FARES et al., 2012)

Por constituírem um método padrão para reconhecer pacientes com alto risco de ectasia corneana, a topografia e avaliação da espessura corneana por tomografia devem estar inclusas e serem devidamente avaliadas antes de uma cirurgia refrativa (LUZ et al., 2016; FAN et al., 2017).

### *2.3.1. Topografia por disco de Plácido*

A maioria dos topógrafos corneais baseia-se no sistema de discos de Plácido (FAN et al., 2017). Em 1880, António Plácido desenvolveu o

primeiro aparelho que consistia em um disco plano com cinco anéis concêntricos alternados em preto e branco, ao redor de um orifício central (COURVILE et al., 2004).

Este projeta anéis concêntricos sobre ampla área da córnea. Há, então, a captação e o processamento da imagem dos discos refletidos da superfície da córnea. Quanto mais projeções de discos, maior a área corneana avaliada e qualidade dos resultados (COURVILE et al., 2004).

O estudo por meio da topografia de Plácido cria mapas da curvatura corneana que transformam o formato da superfície em potência dióptrica. Estes mapas são codificados por cores e índices que ajudam na mensuração do poder da superfície corneana, avaliação da qualidade óptica, bem como na investigação de padrões de afecções e sua localização, como o ceratocone (COURVILE et al., 2004; LUZ et al., 2016).

### *2.3.2. Tomografia por sistema Scheimpflug*

A imagem de Scheimpflug é um sistema óptico de câmeras que captam cortes sagitais da córnea e de todo segmento anterior. O princípio de Scheimpflug é uma regra geométrica comumente usada na área da fotografia e originalmente patenteada por Theodor Scheimpflug em 1904 (AMBRÓSIO et al., 2013).

A técnica consiste em três planos imaginários e dispostos de forma não paralela: o plano do filme, o plano da lente e o plano de focagem. O princípio afirma que quando um sujeito plano não é paralelo ao plano da imagem, uma tangente oblíqua pode ser desenhada a partir da imagem, objeto e os planos das lentes; e o ponto de interseção é chamado de interseção Scheimpflug. Uma manipulação cuidadosa do plano da imagem e do plano da lente é usada para obter uma imagem nítida e focada do objeto não paralelo (AMBRÓSIO et al., 2013; FAN et al., 2018).

Sistemas modernos na oftalmologia com essa tecnologia possuem processamento rápido e digitalização de imagens tornando o exame muito mais prático e confortável. Há geração de imagens tridimensionais e criação de



mapas que permitem a avaliação de elevação e curvatura das superfícies anterior e posterior da córnea, mapeamento paquimétrico, cálculo do poder refrativo total da córnea e biometria do segmento anterior (AMBRÓSIO et al., 2013).

Alguns tomógrafos com sistema Scheimpflug já foram utilizados em modelos animais experimentais como roedores, gatos e macacos para a documentação do segmento anterior (WEGENER; LASER-JUNGA, 2009). Em coelhos, estudos analisando opacificações em lentes (SAIKA et al., 2001), o segmento anterior, potência e elevação corneana (YÜKSEL et al., 2015) e a biomecânica (ZHANG et al., 2016), foram satisfatoriamente avaliados com este sistema de imagens.

### 2.3.3. Sistema de análise Galilei

O analisador Galilei (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Suíça) é um sistema de varredura rotacional que faz uso de duas câmeras Scheimpflug integrado com o sistema disco de Plácido (ANAYOL et al., 2014). A associação de imagens Scheimpflug (*tomografia*) ao sistema de Plácido (topografia) aumenta a extensão da área analisada e, conseqüentemente, a precisão dos cálculos e análise da curvatura e segmento anterior e paquimetria, promovendo maior sensibilidade e especificidade do exame (BLASBALG et al., 2009).

Cada câmera Scheimpflug gira opostamente 180° em torno do eixo central e adquire um total de 60 imagens tridimensionais da córnea simultaneamente com duas imagens de Plácido obtidas de 20 anéis (MELLO et al., 2013). O sistema duplo rotacional não considera a descentralização do feixe de luz no ápice da córnea, tornando-se independente da inclinação da superfície corneana, possibilitando que a espessura da córnea possa ser avaliada em diversos ângulos (BLASBALG et al., 2009).

O Galilei possui um rastreador de íris que compensa movimentos involuntários do olho durante a varredura gerando, ao final da leitura, um algoritmo de correção de movimento, o qual é aplicado aos dados combinados (MELLO et al., 2013).

Com o exame, são obtidos: mapas da ceratometria corneana; elevação anterior e posterior; paquimetria; cálculo automático da profundidade e ângulo da câmara anterior; análise de lente intraocular; tamanho de pupila; e aberrometria corneana (BLASBALG et al., 2009).

O Galilei foi usado em coelhos da raça Nova Zelândia de quatro a cinco meses de idade, para medição de espessura corneana e do filme lacrimal. Demonstrou-se uma espessura média central da córnea de  $388,8 \pm 9,5 \mu\text{m}$  e, após a instilação de fluoresceína, de  $407 \pm 10,5 \mu\text{m}$ , com uma espessura central do filme lacrimal de  $18,2 \pm 5,31 \mu\text{m}$ . Os autores concluíram que o Galilei pode ser usado para medir a espessura média central e, com a ajuda da fluoresceína, a espessura do filme lacrimal (DONG et al., 2013).

Armstrong et al. (2013) também fizeram uso efetivo do Galilei na avaliação da resposta biológica e biomecânica a diferentes técnicas de cirurgia refrativa em coelhos fêmeas da raça Nova Zelândia de 12 a 15 semanas de idade. Concluíram que o cross-linking transepitelial de BKC-EDTA produziu menos morte celular estromal e menor risco de dano de células endoteliais do que cross-linking riboflavina-UVA ou cross-linking assistido com laser femtosegundo (ARMSTRONG et al., 2013).

#### **2.4. Coelho como modelo experimental na Oftalmologia**

O coelho tem sido amplamente utilizado como modelo em investigações oftálmicas (WERNER et al., 2006). Dentre estas, pode-se ressaltar pesquisas com implantes intra-corneais (GODOY et al., 2007) e cirurgia refrativa nas mais diversas técnicas (LIU et al., 2015; AVILA et al., 2016). Além de manejo com relativamente baixo dispêndio econômico e de fácil manipulação, apresentam mais semelhanças do que diferenças, quando comparados ao homem (VALINHOS, 2011; WILLIAMS, 2012).

Adicionalmente, o interesse pelo bem-estar e a prática de manter essa espécie como um animal de companhia tem aumentado, tal como o interesse considerando aspectos oftalmológicos. Doenças oculares têm sido comumente diagnosticadas, observando principalmente o acometimento da

córnea, ductos nasolacrimais e lente (GONZÁLEZ-REDONDO; CONTRERAS-CHACÓN, 2012; WILLIAMS, 2012; MÄKITAIPALE et al., 2015).

O coelho doméstico (*Oryctolagus cuniculus*, LINNAEUS, 1758) pertence à família Leporidae e ordem Lagomorpha. É um animal com olhos relativamente grandes, quando comparados ao seu tamanho, protuberantes e situados lateralmente à cabeça, o que lhes permite amplo campo de visão de aproximadamente 380° com um ponto cego à frente do focinho (PESSOA, 2014).

Em seu estudo, Valinhos (2011) analisou olhos de coelhos (n=116), do grupo genético Botucatu, com idade entre dois a três meses, e com peso de aproximadamente 2,3Kg, utilizando ultrassonografia modo-A e ceratometria. Não constatou diferenças significativas com relação ao sexo e lateralidade em termos de diâmetro corneano, comprimento axial do bulbo, profundidade de câmara anterior e do poder dióptrico. O diâmetro corneano horizontal médio foi de 12,65±0,55 mm. A curvatura média foi de 49,71±2,05D e a profundidade de câmara anterior de 2,56±0,14mm.

A idade influencia variáveis do bulbo ocular de coelhos (RIAU et al., 2012; ZHANG et al., 2017). Dezesesseis coelhos, dez machos e seis fêmeas, da raça Nova Zelândia foram monitorados durante o primeiro ano de vida. Os valores de ceratometria e estado refrativo foram obtidos por ceratômetro autorefrator, enquanto que a espessura corneana foi avaliada por tomografia de coerência óptica do segmento anterior (AS-OCT) (RIAU et al., 2012).

Considerando a córnea quanto à espessura, curvatura e refração, RIAU et al. (2012) verificaram significativa transformação até os sete meses de vida do coelho. A curvatura corneana média foi de 45,60±2,77D e apresentou redução de aproximadamente 1,36D/mês de idade até os sete meses com desaceleração do 8º ao 12º mês, enquanto que, na espessura, houve aumento de 10µm/mês até o 7º mês, reduzido a 1µm/mês entre os oito aos 12 meses de idade, onde pareceu estabilizar-se com 403±14µm.

Outro estudo que analisou alterações nas variáveis biomecânicas e geométricas da córnea e de pressão intraocular fez uso da tomografia de

coerência óptica (OCT), analisador de resposta ocular (ORA) e paquímetro em 30 coelhos da raça Nova Zelândia aos 3, 7, 12, 18 e 24 meses de idade. Foi observado que a pressão intraocular mudou significativamente do 3º ao 7º mês de idade (ZHANG et al., 2017).

Nesse mesmo estudo, a espessura corneana e o raio de curvatura foram positivamente correlacionados com a idade. Entre sete a 18 meses, a espessura corneana aumenta, ao passo que do 3º ao 7º e do 18º ao 24º mês apresenta-se diminuída. O raio de curvatura corneana apresentou tendência ascendente de três para 18 meses, diminuindo de 18 para 24 meses (ZHANG et al., 2017).

Além da idade, a diabetes e a pressão intraocular demonstraram ter efeitos sobre a espessura corneana. BAO et al. (2017) avaliaram o efeito da diabetes mellitus nas propriedades biomecânicas da córnea de coelhos; concluíram que a córnea de coelhos diabéticos apresentou aumento de espessura e rigidez mecânica.

Zhang et al. (2016) demonstraram, em seu estudo, que a espessura da córnea diminui em cerca de 10% e o volume corneano em 7% com o aumento da pressão intraocular de 15mmHg para 75mmHg. O desenvolvimento refrativo é um processo que também pode ser mediado por componentes genéticos e ambientais. As diferenças anatomofisiológicas e a idade dos coelhos devem ser levadas em consideração para uma interpretação adequada dos resultados na experimentação oftálmica (WENER et al., 2006; RIAU et al., 2012).

As pesquisas acima estimulam o estudo do desenvolvimento do bulbo ocular e suas alterações temporais para que ocorra interpretação adequada de técnicas cirúrgicas refrativas e exame de modo geral; faz-se importante, portanto, a investigação em coelhos das mudanças conforme a idade do estado refrativo da córnea que inclua as superfícies anterior e posterior, bem como da espessura em diversas zonas para melhor conhecimento da estabilização refrativa, aumentando a segurança no resultado de pesquisas, bem como no conhecimento dos valores normais para a espécie.

### 3. REFERÊNCIAS\*

ANAYOL, M. A.; GÜLER, E.; YAGCI, R.; SEKEROGU, M. A.; YILMAZOGLU, M.; TIRHIS, H.; KULAK, A. E.; YILMAZBAS, P. Comparison of central corneal thickness, thinnest corneal thickness, anterior chamber depth, and simulated keratometry using galilei, pentacam, and sirius devices. **The Journal of Cornea and External Disease**, v. 33, n. 6, p. 582-586, 2014.

AMBRÓSIO, R. J.; VALBON, B. F.; FARIA-CORREIA, F.; RAMOS, I.; LUZ, A. Scheimpflug imaging for laser refractive surgery. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 24, n. 4, p. 310-320, 2013.

ARMSTRONG, B. K.; LIN, M. P.; FORD, M. R.; SANTHIAGO, M. R.; SINGH, V.; GROSSMAN, G. H.; AGRAWAL, V.; ROY, A. S.; BUTLER, R. S.; DUPPS, W. J.; WILSON, S. E. Biological and biomechanical responses to traditional epithelium-off and transepithelial riboflavin-UVA CXL techniques in rabbits. **Journal of Refractive Surgery**, v. 29, n. 5, p. 332-341, 2013.

AVILA, M. Y.; NARVAEZ, M.; CASTAÑEDA, J. P. Effects of genipin corneal crosslinking in rabbit corneas. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 42, p. 1073-1077, 2016.

BAO, F.; DENG, M.; ZHENG, X.; LI, L.; ZHAO, Y.; CAO, S.; YU, A.; WANG, Q.; HUANG, J.; ELSHEIKN, A. Effects of diabetes meliitus on biomechanical properties of the rabbit cornea. **Experimental Eye Research**, v. 161, p. 82-88, 2017.

BLASBALG, F. P. T.; CIGNA, A. C.; GARCIA, R.; AMBRÓSIO, R. JR.; JÚNIOR, J. B. 2009. Propedêutica Complementar. In: BECHARA, S. J.; GARCIA, R.; MEDEIROS, F. W.; BARRETO JUNIOR, J.; VIEIRA NETTO, M. (Org.). **Guia prático de cirurgia refrativa**. Porto Alegre: Artmed, 2009. cap. 5, p. 47-89.

BOZKIR, G.; BOZKIR, M.; DOGAN, H.; AYCAN, K.; GULER, B. Measurements of axial length and radius of corneal curvature in the rabbit eye. **Acta Medica Okayama**, v. 51, n. 1, p. 9-11, 1997.

---

\* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação - Referências - Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

BÜHREN, J.; YOON, G.; MACRAE, S.; HUXLIN, K. Contribution of optical zone decentration and pupil dilation on the change of optical quality after myopic photorefractive keratectomy in a cat model. **Journal of Refractive Surgery**, v. 26, n. 3, p. 183-190, 2010.

COURVILLE, C. B.; SMOLEK, M. K.; KLYCE, S. D. Contribution of the ocular surface to visual optics. **Experimental Eye Research**, v. 78, n. 3, p. 417-425, 2004.

DAVIS, F. A. The anatomy and histology of the eye and orbit of the rabbit. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 27, p. 400-441, 1929.

DAWSON, D. G.; RANDLEMAN, J. B.; GROSSNIKLAUS, H. E.; O'BRIEN, T. P.; DUBOVY, S. R.; SCHMACK, I.; STULTING, R. D.; EDELHAUSER, H. F. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology. **American Academy of Ophthalmology**, v. 115, n. 12, p. 2181-2191, 2008.

DONG, J.; WU, Q.; WANG, X. Measurement of central corneal thickness and pre-corneal tear film thickness of rabbits using the Scheimpflug system. **International Journal of Ophthalmology**, v. 6, n. 5, p. 584-587, 2013.

EHLERS, N.; HJORTDAL, J. Corneal thickness: measurement and implications. **Experimental Eye Research**, v. 78, n. 3, p. 543-548, 2004.

FAN, R.; CHAN, T. C. Y.; PRAKASH, G.; JHANJI, V. Applications of corneal topography and tomography: a review. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, p. 1-14, 2017. doi:10.1111/ceo.13136, 2018.

FARES, U.; OTRI, A. M.; AL-AQABA, M. A.; DUA, H. S. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. **Contact Lens & Anterior Eye**, v. 35, n. 1, p. 39-45, 2012.

GAIDDON, J.; ROSOLEN, S. G.; STERU, L.; COOK, C. S.; PEIFFER, R. J. Use of biometry and keratometry for determining optimal power for intraocular lens implants in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 5, p. 781-783, 1991.

GILGER, B. C.; WHITLEY, R. D.; MCLAUGHLIN, S. A.; WRIGHT, J. C.; DRANE, J. W. Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 10, p. 1570-1572, 1991.

GILGER, B. C.; DAVIDSON, M. G.; HOWARD, P. B. Keratometry, ultrasonic biometry, and prediction of intraocular lens power in the feline eye. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n. 2, p. 131-134, 1998.

GIRI, P.; AZAR, D. T. Risk profiles of ectasia after keratorefractive surgery. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 28, n. 4, p. 337-342, 2017.

GODOY, C. S. O.; WAHAB, S. A.; MOREIRA, H.; MOREIRA, L. B.; GODOY, G. Análise das alterações na curvatura corneana com implante intra-estromal: estudo experimental em coelhos. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 70, n. 2, p. 303-311, 2007.

GONZÁLEZ-REDONDO, P.; CONTRETAS-CHACÓN, G. M. Perceptions among university students in Seville (Spain) of the rabbit as livestock and as a companion animal. **World Rabbit Science**, v. 20, p. 155-162, 2012.

KLYCE, S. D.; WILSON, S. E. Methods of analysis of corneal topography. **Journal of Refractive Surgery**, v. 5, n. 6, p. 368-371, 1989.

KANSKI, J. J.; BOWLING, B. **Oftalmologia clínica**: uma abordagem sistemática. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. cap. p.245-249.

KUBAI, M. A.; BENTLEY, E.; MILLER, P. E.; MUTTI, D. O.; MURPHY, C. J. Refractive states of eyes and association between ametropia and breed in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 7, p. 946-951, 2008.

LIU, J.; ROBERTS, C. J. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 31, n. 1, p. 146-155, 2005.

LIU, Y.; KONSTANTOPOULOS, A.; RIAU, A. K.; BHAYANI, R.; LWIN, N. C.; TEO, E. P. W.; YAM, G. H. F.; MEHTA, J. S. Repeatability and reproducibility of corneal biometric measurements using the visante omini and a rabbit

experimental model of post-surgical corneal ectasia. **Translational Vision Science & Technology**, v. 4, n. 2, art. 16, p. 1-13, 2015.

LUZ, A.; LOPES, B.; SALOMÃO, M.; AMBRÓSIO, R. Application of corneal tomography before keratorefractive procedure for laser vision correction. **Journal of Biophotonics**, v. 9, n. 5, p. 445-453, 2016.

MAGGS, D. J. Cornea and sclera. In: MAGGS, D. J.; MILLER, P. E.; OFRI, R. **Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology**. 5. ed. São Paulo: Saunders Elsevier, 2013. p. 184-219.

MÄKITAIPALE, J.; HARCOURT-BROWN, F. M.; LAITINEN-VAPAAVUORI, O. Health survey of 167 pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Finland. **Veterinary Record**, v. 177, n. 16, p. 418, 2015.

MELLO, G. R.; ROBERTS, C. J.; SMADJA, D.; SERPE, C. C.; KRUEGER, R. R.; SANTHIAGO, M. R. Comparison of keratometric changes after myopic ablation: ray tracing versus simulated keratometry. **Journal of Refractive Surgery**, v. 29, n. 9, p. 604-610, 2013.

MOSHIRFAR, M.; ALBARRACIN, J. C.; DESAUTELS, J. D.; BIRDSOONG, O. C.; LINN, S. H.; HOOPES, P. C. Ectasia following small-incision lenticule extraction (SMILE): a review of the literature. **Clinical Ophthalmology**, v. 11, p. 1683-1688, 2017.

NAGY, Z.; KRASZNAI, G.; MÓDIS, L. J.; SEFCSEK, I.; FURKA, I.; MIKÓ, I. Intrastromal corneal ring, a new refractive surgical technique to decrease myopia. Experimental and clinical results. **Acta Chirurgica Hungarica**, v. 36, n. 14, p. 248-250, 1997.

OFRI, R. Optics and Physiology of Vision. In: GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. **Veterinary ophthalmology**. 5. ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2013. cap. 4, p. 208-270.

PESSOA, C. A. Lagomorpha (Coelho, Lebre e Tapiti). In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de animais selvagens**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2014. v. 1, cap. 56, p. 1209-1237.



RIAU, A. K.; TAN, N. Y. S.; ANGUNAWELA, R. I.; HTOON, H. M.; CHAURASIA, S. S.; MEHTA, J. S. Reproducibility and age-related changes of ocular parametric measurements in rabbits. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 138, p. 1-9, 2012.

RIORDAN-EVA, P.; WHITCHER, J. P. **Oftalmologia geral de Vaughan e Asbury**. 17. ed. Porto Alegre: AMGH Ltda, 2008.

SAIKA, S.; MIYAMOTO, T.; ISHIDA, I.; TANAKA, T.; OKADA, Y.; NAGANE, Y.; SHIRAI, K.; OHNISHI, Y. Comparison of Scheimpflug images of posterior capsule opacification and histological finding in rabbits and humans. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 27, n. 7, p. 1088-1092, 2001.

SAMUELSON, D. A. Ophthalmic Anatomy. In: GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. (Ed.). **Veterinary Ophthalmology**. 5. ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2013. v. 1, cap. 2, p. 39-170.

SCHOR, P.; URAS, R.; HADDAD, M. A. O. Óptica, Refração e Visão Subnormal. In: MOREIRA, C. A. **Semiologia básica em oftalmologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2013. (Série Oftalmologia Brasileira – Conselho Brasileiro de Oftalmologia).

VALINHOS, M. A. R. **Mensuração do bulbo ocular e cálculo do poder dióptrico de lentes intraoculares em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*, LINNAEUS, 1758)**. 2011. 79 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011.

WAN, Q.; WANG, D.; YE, H.; TANG, J.; HAN, Y. A review and meta-analysis of corneal cross-linking for post-laser vision correction ectasia. **Journal of Current Ophthalmology**, v. 29, n. 3, p. 145-153, 2017.

WERNER, L.; CHEW, J.; MAMALIS, N. Experimental evaluation of ophthalmic devices and solutions using rabbit models. **Veterinary Ophthalmology**, v. 9, n. 5, p. 281-291, 2006.

WEGENER, A.; LASER-JUNGA, H. Photography of the anterior eye segment according to scheimpflug's principle: options and limitations – a review. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, v. 37, n. 1, p. 144-154, 2009.

WILLIAMS, D. L. The rabbit eye. In:\_\_\_\_. **Ophthalmology of exotic pets**. Iowa: Wiley-Blackwell, 2012. chap. 4, p. 15-55.

WILLIAMS, D. The Rabbit. In: GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. (Ed.). **Veterinary ophthalmology**. 5. ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2013. v. 2, chap. 32, p. 1725-1749.

YAMANE, R. **Semiologia ocular**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2003.

YÜKSEL, H.; TÜRKÇÜ, F. M.; ARI, S.; ÇINAR, Y.; CINGÜ, A. K.; SAHIN, M.; SAHIN, A.; ÖZKURT, Z.; ÇAÇA, İ. Anterior segment parameters of rabbits with rotating scheimpflug camera. **Veterinary Ophthalmology**, v. 18, n. 3, p. 210-213, 2015.

ZHANG, B.; GU, J.; ZHANG, X.; YANG, B.; WANG, Z.; ZHENG, D. Biomechanical measurement of rabbit cornea by a modified scheimpflug device. **Journal of Ophthalmology**, v. 2016, p. 1-6, 2016. doi: 10.1155/2016/8271762. Epub 2016 Jul 3.

ZHANG, H.; QIN, X.; CAO, X.; ZHANG, D.; LI, L. Age-related variations of rabbit corneal geometrical and clinical biomechanical parameters. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1-11, 2017. ID: 3684971.

ZHAO, J.; SHEN, Y.; TIAN, M.; SUN, L.; ZHAO, Y.; ZHANG, X.; ZHOU, X. Corneal lenticule allotransplantation after femtosecond laser small incision lenticule extraction in rabbits. **The Journal of Cornea and External Disease**, v. 36, n. 2, p. 222-228, 2017.

## Capítulo 2

1 Trabalho a ser enviado para The Journal of Cornea and external Disease

2 <http://edmgr.ovid.com/cornea/accounts/ifaauth.htm>

3 \*Todo o manuscrito será transposto para a língua inglesa

4 **ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES CORNEANAS E DO SEGMENTO ANTERIOR**  
5 **DE OLHOS DE COELHOS EM CRESCIMENTO PELO SISTEMA DUPLO**  
6 **SCHEIMPFLUG E DISCOS DE PLÁCIDO**

7 Palavras-chaves: ceratometria; Galilei; paquimetria; tomografia; topografia.

8 Os autores não têm financiamento ou conflitos de interesse para divulgar.

9

## 10 RESUMO

11 Objetivo: Descrever e analisar as alterações da córnea e do segmento anterior durante o  
12 crescimento de coelhos, por meio do sistema combinado de discos de Plácido e duas  
13 câmeras de Scheimpflug, estabelecendo idades em que o crescimento deixa de interferir  
14 nas variáveis analisadas.

15 Material e Métodos: Foram estudados 28 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), machos, do  
16 grupo genético Botucatu, distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais de  
17 15 animais (G1) e 13 (G2). Os animais foram avaliados do 2º ao 5º mês no G1 e no G2  
18 no 5º, 8º, 12º e no 14º mês de idade.

19 Resultados: A curvatura anterior e o poder dióptrico total da córnea diminuem com o  
20 crescimento e apresentam tendência à estabilização aos 12 meses de idade. As variáveis  
21 relacionadas à espessura corneana apresentaram aumento até o 4º mês de vida com  
22 estabilidade do 5º ao 12º mês, enquanto que a espessura central (CCT) apresentou  
23 aumento do 5º até o 14º mês. A curvatura posterior da córnea e o volume e  
24 profundidade do segmento anterior aumentam com o crescimento, com propensão à  
25 estabilização a partir do 4º e 5º mês de idade.

26 Conclusão: A análise da córnea e do segmento anterior de olho de coelhos em  
27 crescimento pelo sistema de duplo Scheimpflug e discos de plácido mostrou  
28 aplanamento corneano e aumento da espessura corneana, com tendência a estabilização  
29 ao redor do 12º mês de vida e aumento da profundidade e do volume da câmara anterior  
30 com estabilização entre o 4º e 5º mês de vida.

31

## 32 INTRODUÇÃO

33 Os coelhos são amplamente utilizados como modelo experimental, pois são  
34 animais fácil manejo<sup>1,2</sup> e, portanto, muito utilizados em estudos abordando cirurgia  
35 refrativa como, por exemplo, em Femtosecond laser-assisted small incision lenticule  
36 extraction (SMILE)<sup>3</sup>, crosslinking<sup>4,5</sup> e estudos com implantes de lente intraocular.<sup>2</sup>

37 A topografia e tomografia pelos sistemas de disco de Plácido e imagens de  
38 Scheimpflug tem se destacado nas avaliações oftalmológicas específicas.<sup>6-8</sup> Resultados  
39 satisfatórios foram obtidos com o uso desses sistemas, aplicados de forma única ou  
40 associada em coelhos.<sup>9-12</sup>

41 O analisador Galilei (Ziemer, Port, Suíça) é um sistema de varredura rotacional,  
42 composto por duas câmeras Scheimpflug, integrado ao sistema de disco de Plácido com  
43 significativa sensibilidade e especificidade para exames corneais e do segmento  
44 anterior.<sup>13</sup>

45 Apesar dos coelhos serem muito utilizados na experimentação oftalmológica,  
46 diferenças anatomofisiológicas e relacionadas com idade devem ser consideradas a fim  
47 de se obter interpretação adequada dos resultados.<sup>1,14</sup>

48 Na literatura consultada, não foram encontrados trabalhos descrevendo o  
49 segmento anterior de coelhos durante a fase de crescimento utilizando análise pelo  
50 sistema de disco de Plácido associado às imagens de duplo Scheimpflug. O que  
51 estimulou o desenvolvimento deste estudo, bem como a sua importância na utilização  
52 destes animais como modelo experimental, afim de estipular uma idade ideal para que  
53 não haja interferência na avaliação dos resultados finais de técnicas cirúrgicas  
54 envolvendo a córnea e segmento anterior.

55 Presume-se com este trabalho, encontrar a idade em que haja estabilização das  
56 variáveis examinadas da corneais e do segmento anterior e sugerir idades ideais para  
57 utilização de coelhos como modelo experimental em estudos que envolvam a córnea e  
58 segmento anterior a fim de evitar a interferência do crescimento nos resultados obtidos.

59 Assim, este estudo tem como objetivo descrever e analisar as alterações  
60 ceratométricas das curvaturas anterior a e posterior da córnea, ceratometria total,  
61 espessura corneana, volume e profundidade de câmara anterior, durante o crescimento  
62 de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), utilizando-se o sistema combinado de disco de  
63 Plácido e duas câmeras de Scheimpflug. A fim de estabelecer idades onde o crescimento  
64 ocular deixe de interferir nestes parâmetros.

## 65 MATERIAL E MÉTODOS

66 Os procedimentos experimentais desenvolvidos foram realizados de acordo com  
67 as diretrizes e aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), protocolo  
68 nº 0231/2017, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da  
69 Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Campus de Botucatu, bem como seguiram  
70 as orientações da The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

71 Foram avaliados 28 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) machos do Grupo Genético  
72 Botucatu (GGB), fornecidos pelo biotério central da UNESP, Campus de Botucatu. Os  
73 animais apresentavam-se sadios no exame físico e sem alterações oculares ao exame  
74 oftalmológico. Durante todo o período experimental os animais foram mantidos em  
75 gaiolas individuais e receberam dieta alimentar composta por ração comercial Linha do  
76 Campo para coelhos (Presence, Brasil) e água *ad libitum*.

77 Os coelhos foram distribuídos, de forma aleatória, em dois grupos experimentais  
78 com 15 animais no grupo 1 (G1) e 13 no grupo 2 (G2). Todos os animais foram  
79 submetidos à avaliação bilateral com o uso do analisador Galilei G4 Dual Sheimpflug  
80 (Figura 1). Os animais do G1 foram submetidos ao exame nos momentos dois (M2),  
81 três (M3), quatro (M4) e aos cinco (M5) meses de idade, já que nas fases mais precoces  
82 o crescimento e alterações são maiores. Nos animais do G2 (n=13), os olhos foram  
83 analisados nos momentos cinco (M5), oito (M8), doze (M12) e quatorze (M14) meses  
84 de idade.

85 Para a realização dos exames, os coelhos foram submetidos à sedação com  
86 acepromazina (Apromazin 1%, maleato de acepromazina, Syntec, Brasil), na dose 0,1  
87 mg/Kg, pela via intramuscular; quando necessário, foi reaplicada metade da dose.

88 Os exames foram conduzidos em uma sala com baixa luminosidade. As  
89 mensurações foram realizadas seguindo as instruções do fabricante. Os animais foram  
90 posicionados na altura da tela de capturada, a pálpebra aberta manualmente e o bulbo do  
91 olho mantido paralelo e centralizado (Figura 2). Foi instilado colírio de lágrima artificial  
92 quando necessária à lubrificação. Todas as medidas foram realizadas manualmente pelo  
93 mesmo operador.

94 Para as mensurações foram consideradas: a centralização da cruz vermelha aos  
95 quatro pontos de Purkinje; o alinhamento da linha vermelha única de referência junto à  
96 superfície da córnea; e quando o foco dos anéis de Plácido foi otimizado. Como  
97 critérios de inclusão foram adotados apenas exames com qualidades iguais ou  
98 superiores a 60%, associados à qualidade das imagens, dos mapas de curvatura e  
99 paquimetria obtidos.



## 101 **Variáveis Analisadas**

102 Todas as variáveis foram calculadas automaticamente pelo software Galilei G4  
103 (versão 6.3.1).

### 104 *Curvatura Anterior (CA)*

105 Referente à curvatura axial anterior da córnea foram mensurados a Ceratometria  
106 simulada central (SimK), meridiano plano (Simkf), meridiano curvo (SimKs),  
107 ceratometria máxima (Kmax) e ceratometria na zona central (CAC), paracentral (CAM)  
108 e periférica (CAP).

### 109 *Curvatura posterior (CP)*

110 Na curvatura axial posterior da córnea a Ceratometria central posterior (Kmean),  
111 o eixo plano (Kf) e o eixo curvo (Ks) foram calculados.

### 112 *Ceratometria Total (TCP)*

113 Calculado por Ray Traced, por ele foram analisados o TCP médio (TCPmean),  
114 no meridiano plano (TCPf), no meridiano curvo (TCPs) e TCP nas zonas central  
115 (TCPC), paracentral (TCPM) e periférica (TCPP).

### 116 *Astigmatismo Corneano*

117 Foram mensurados o astigmatismo na curvatura anterior (AstigCA), curvatura  
118 posterior CP (AstigCP) e no TCP (AstigTCP).

### 119 *Espessura Corneana*

120 Referente à espessura corneal foi verificada as variáveis de espessura média  
121 central (CCT); volume corneano (CV); paquimetria do ponto mais fino (PPF); e  
122 paquimetria nas zonas central (PC), paracentral (PM) e periférica (PP).

123 *Dados Morfométricos do Segmento Anterior*

124 Foram mensurados o Volume (ACV) e profundidade de câmara anterior (ACD).

125 *Potencial Ceratocone*

126 Foram incluídas as variáveis de Excentricidade de CA ( $e^2(-Q)$ ) e a Probabilidade  
127 de Percentual de Ceratocone (PPK).

128 **Análise Estatística**

129 O estudo da normalidade das variáveis analisadas foi realizado utilizando-se o  
130 teste Kolmogorov-Smirnov. Uma análise preliminar, para verificar as diferenças de  
131 resposta quanto à lateralidade dos olhos dos animais, foi realizada pelas técnicas: t-  
132 student para amostras dependentes e com aderência à anormalidade e pelo teste de  
133 Wilcoxon na ausência da normalidade.<sup>15</sup>

134 Para o estudo sequencial das variáveis de ceratometria, espessura corneana,  
135 volume e profundidade de câmara anterior, avaliadas em 56 olhos de coelhos ao longo  
136 de sete momentos de avaliação foi realizada a técnica de análise de variância para o  
137 modelo de medidas repetidas, complementada com o teste de comparações múltiplas de  
138 Bonferroni.<sup>16</sup>

139 Para as variáveis excentricidade e probabilidade de porcentagem de ceratocone,  
140 o estudo sequencial foi realizado considerando-se a técnica de análise de variância não  
141 paramétrica para o modelo de medidas repetidas, complementada com o teste de  
142 comparações múltiplas de DUNN.<sup>15</sup> As análises descritivas e comparativas foram  
143 realizadas adotando-se  $p > 0.5$  para ausência de significância.

144

## 145 RESULTADOS

146 Os valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de todas as 27 variáveis analisadas em  
147 todos os momentos de avaliação estão tabuladas em Anexo I. No G1, avaliados do M2  
148 ao M5, verificou-se diferença estatística significativa ( $p < 0,01$ ) em 24 (88,9%) das 27  
149 variáveis analisadas (Tabela 1). Nos momentos de M5 a M14 do G2, a diferença  
150 ( $p < 0,01$  ou  $p < 0,05$ ) foi notada em apenas 18 das variáveis (66,6%) indicando tendência  
151 à estabilização (Tabela 2). Na comparação entre M5, nos grupos G1 e G2 não foram  
152 encontradas diferenças nas variáveis estudadas ( $p > 0,05$ ).

153 A ceratometria de curvatura anterior diminuiu progressivamente do 2º para 12º  
154 mês de vida e verificou-se valores constantes do 12º ao 14º mês, sugerindo estabilidade  
155 corneana com  $41,96 \pm 0,73D$  (Figura 3A). As variáveis do TCP também demonstraram  
156 um padrão negativo de correlação com a idade com indicação de estabilização a partir  
157 de M8. O TCP médio em M8 foi de  $41,23 \pm 5,96D$  (Figura 3B). Na curvatura posterior,  
158 as variáveis analisadas demonstraram um aumento, sugerindo estabilização a partir do  
159 M5 com um Kmean de  $-5,63 \pm 0,11D$  (Figura 3C).

160 Em relação à espessura corneana, as variáveis tiveram aumento significativo até  
161 M3 e mantiveram-se estabilizadas do 4º ao 14º mês, com exceção o CCT que do M12  
162 ( $383,15 \pm 15,16\mu m$ ), para o M14 apresentou aumento da espessura total  
163 ( $410,39 \pm 20,46\mu m$ ) (Figura 4A). O volume total da córnea apresentou aumento  
164 significativo até o 4º mês e posterior estabilização até M14 (Figura 4B). Ao início, em  
165 M2, foi encontrada uma paquimetria de ponto fino de  $291,13 \pm 69,41\mu m$  enquanto que ao  
166 final, em M14 foi de  $394,42 \pm 31,67\mu m$  (Figura 4C).

167 A profundidade e volume de câmara anterior aumentaram do 2º ao 4º mês. Do  
168 M5 ao M14 não foi encontrado diferença estatística ( $p>0,05$ ) entre os momentos,  
169 sugerindo tendência à estabilização (Figura 5).

170 Quanto à excentricidade e PPK, não foram observadas diferenças estatísticas  
171 ( $p>0,05$ ) em nenhum dos grupos e momentos de avaliação (Tab. 3). A probabilidade  
172 média de PPK observada foi de 7,66%.

173 Cinquenta e seis olhos dos 28 coelhos estudados não demonstraram diferença  
174 estatística quanto à lateralidade nas variáveis analisadas em coelhos.

## 175 **DISCUSSÃO**

176 Há poucos estudos em coelhos que descrevem as mudanças oculares  
177 relacionadas à idade. Riau et al.<sup>14</sup> descreveram a ceratometria, estado refrativo e  
178 espessura da córnea em 16 coelhos da raça Nova Zelândia de um a 12 meses de idade,  
179 com o uso de tomografia de coerência óptica (OCT) e ceratometro autorrefrator.

180 Trinta coelhos da raça Nova Zelândia aos 3, 7, 12, 18 e 24 meses (seis coelhos  
181 para cada idade) foram avaliados no estudo por Zhang et al.<sup>17</sup>, onde descreveram a  
182 pressão intraocular, o raio de curvatura corneana e o CCT com o analisador de resposta  
183 ocular, OCT e paquímetro.

184 Na literatura consultada, não foram observados trabalhos que relatam valores de  
185 referência quanto à normalidade da espessura corneana, estado refrativo da córnea e da  
186 câmara anterior, durante o desenvolvimento de coelhos saudáveis, utilizando-se duplo  
187 Scheimpflug e disco de plácido.

188 A ceratometria demonstrou estabilidade corneana após 12º mês de vidas dos  
189 coelhos, resultado este similar ao encontrado por Ludlam e Twarowski<sup>18</sup> que

190 observaram a diminuição dos poderes de refração da córnea nas primeiras 50 semanas  
191 ( $\approx 11,5$  meses).

192 Os resultados encontrados neste estudo corroboram os de Riau et al.<sup>14</sup>, que  
193 descreveram redução progressiva similar dos valores de ceratometria do 1º ao 7º mês de  
194 vida com estabilização aos 9 meses de idade com média de  $41,30 \pm 1,37D$  resultado  
195 semelhante aos  $41,96 \pm 0,73D$  observados em M12 no presente estudo.

196 Em M2 pode-se observar SimK de  $50,12 \pm 1,40D$ , com SimKf de  $49,47 \pm 1,35D$  e  
197 SimKs de  $50,79 \pm 1,58D$ . Aos três meses, o SimK foi de  $47,56 \pm 0,67D$ , com um SimKf  
198 de  $47,01 \pm 0,56$  e um SimKs de  $48,11 \pm 0,83$ . Valinhos<sup>19</sup> fez uso do auto ceratômetro para  
199 avaliar coelhos com dois a três meses de idade observando uma ceratometria média de  
200  $49,71 \pm 2,05D$ , com  $48,76 \pm 2,10D$  no meridiano plano e  $50,68 \pm 2,15D$  no meridiano  
201 curvo, resultados semelhantes aos obtidos, utilizando coelhos da mesma raça que o  
202 presente estudo (GGB).

203 No 5º mês de idade, no G1 notou-se SimKf de  $44,15 \pm 0,81D$  e um SimKs de  
204  $45,21 \pm 0,96D$ , enquanto que no G2 foi  $44,80 \pm 0,70D$  no SimKf e  $45,68 \pm 0,66D$  no  
205 SimKs. Os valores médios para eixo plano e curvo da curvatura anterior obtidos por  
206 Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Alemanha), observados por Yüksel et al.<sup>11</sup> em coelhos  
207 de seis meses de idade, foi de  $42,7 \pm 2,0D$  e  $43,9 \pm 1,9D$ , respectivamente.

208 Deve-se levar em consideração que assim como a ceratometria, os valores dos  
209 SimKf e SimKs diminuíram progressivamente até M12, com tendência a estabilizar em  
210  $41,45 \pm 0,85D$  e  $42,46 \pm 0,63D$ , respectivamente. Neste estudo, não foi realizada avaliação  
211 pontual ao 6º mês, mas provavelmente estes valores estariam menores.

212 Yüksel et al.<sup>11</sup> também descreveram um poder corneano posterior de  $-5,58$   
213  $\pm 0,25D$ , sendo o meridiano plano posterior de  $-5,3 \pm 0,31D$  e o meridiano curvo posterior

214 de  $-5,7\pm 0,27D$ , resultados similares ao encontrado em M5 no G1 com  $K_{\text{m\u00e9dio}}$  de -  
215  $5,96\pm 0,11D$ ,  $K_f$  de  $-5,59\pm 0,12D$  e  $K_s$  de  $-5,79\pm 0,12D$ , enquanto que o G2 foi de -  
216  $5,35\pm 1,08D$ ,  $-5,47\pm 0,81D$  e  $-5,98\pm 0,35D$ , respectivamente.

217 Na literatura consultada, n\u00e3o foram encontrados estudos com o TCP em coelhos.  
218 O TCP \u00e9 calculado levando-se em considera\u00e7\u00e3o tanto a regi\u00e3o central como perif\u00e9rica  
219 da c\u00f3rnea, bem como as superf\u00edcies anterior e posterior da c\u00f3rnea. As diminui\u00e7\u00f5es  
220 progressivas nos valores de ceratometria contribuíram para que as vari\u00e1veis do TCP  
221 tamb\u00e9m demonstrassem um padr\u00e3o negativo de correla\u00e7\u00e3o com a idade com indica\u00e7\u00e3o  
222 de estabiliza\u00e7\u00e3o a partir de M8 com  $TCP_{\text{m\u00e9dio}}$  de  $41,23\pm 5,96D$ .

223 Neste trabalho foi avaliado o astigmatismo da curvatura anterior, posterior e  
224 total em todos os momentos de avalia\u00e7\u00e3o. No G1 em M5 foi observado um  $AstigCA$  de  
225  $1,06\pm 0,41D$ ,  $AstigCP$  de  $-0,195\pm 0,063D$  e  $1,27\pm 0,48D$  no  $AstigTCP$ . Em seu estudo,  
226 Bozkir et al.<sup>20</sup>, observaram um astigmatismo m\u00e9dio de  $0,18\pm 0,13mm$  em coelhos Nova  
227 Zel\u00e2ndia de cinco meses de idade, ou seja, valores inferiores aos encontrados. Em seu  
228 trabalho, Bozkir et al.<sup>20</sup> calculou o astigmatismo com base na diferen\u00e7a na curvatura  
229 entre os dois meridianos principais aferidos pelo ceratometro Javal.

230 As vari\u00e1veis relacionadas \u00e0 espessura corneana tiveram aumento significativo  
231 at\u00e9 M3 e mantiveram-se estabilizadas do 4\u00b0 ao 14\u00b0 m\u00eas, com exce\u00e7\u00e3o o CCT que do  
232 M12 ( $383,15\pm 15,16\mu m$ ) para o M14 apresentou aumento da espessura m\u00e9dia central  
233 ( $410,39\pm 20,46\mu m$ ). Zhang et al.<sup>17</sup> observaram um comportamento semelhante, onde o  
234 CCT demonstrou um aumento at\u00e9 18 meses com o valor de  $411\pm 19\mu m$  e, sua posterior  
235 diminui\u00e7\u00e3o at\u00e9 os 24 meses de idade dos coelhos, com  $381\pm 23\mu m$ . Aos 12 meses de  
236 idade, o resultado observado foi similar ao encontrado por Riau et al.<sup>14</sup> e Zhang et al.<sup>17</sup>  
237 com um CCT de  $404\pm 12\mu m$  e  $377\pm 28\mu m$ , respectivamente.

238 Godoy et al.<sup>21</sup>, em coelhos entre 2 a 4 meses, descreveram espessura de  
239  $356,11 \pm 14,34 \mu\text{m}$ , utilizando-se paquímetro ultrassônico, semelhante a observada no M3  
240 ( $357,40 \pm 21,44 \mu\text{m}$ ). Dong et al.<sup>22</sup>, com o uso do Galilei, verificaram um CCT de  
241  $388,8 \pm 9,5 \mu\text{m}$  em coelhos de 4 a 5 meses de idade, e Yüksel et al.<sup>11</sup> com o Pentacam  
242  $388 \pm 39 \mu\text{m}$  em coelhos de 6 meses, resultados corroboram o este estudo (valores no M5,  
243  $370,97 \pm 21,97 \mu\text{m}$  no G1;  $374,57 \pm 14,26 \mu\text{m}$  no G2).

244 Aos cinco meses, o volume corneano encontrado neste estudo foi de  
245  $19,43 \pm 1,23 \text{mm}^3$  para G1 e  $18,66 \pm 2,70 \text{mm}^3$  para o G2, aos oito meses de  $19,70 \text{mm}^3$ ;  
246 valores estes inferiores aos relatados por Yüksel et al.<sup>11</sup> de  $36,82 \pm 3,01 \text{mm}^3$  em coelhos  
247 de 6 meses avaliados pelo Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany).

248 Werner et al.<sup>1</sup> observaram uma profundidade de câmara anterior de  
249  $2,16 \pm 0,11 \text{mm}$ , porém não descreveram a idade dos coelhos utilizados. Em M2 e M3 as  
250 ACD foram de  $2,60 \pm 0,12 \text{mm}$  e  $2,75 \pm 0,11 \text{mm}$ , respectivamente, similar ao encontrado  
251 por Valinhos et al.<sup>5</sup> em coelhos de dois a três meses de idade, com média descrita de  
252 ACD de  $2,56 \pm 0,14 \text{mm}$ .

253 Na literatura consultada, não foram encontrados estudos que avaliassem a  
254 excentricidade e PPK em coelhos, entretanto a probabilidade média de PPK observada  
255 foi de 7,66%.

256 Assim como feito por Dong et al.<sup>22</sup>, todas as medidas foram realizadas pelo  
257 mesmo operador evitando-se fatores de influência do interoperador.

258 Neste estudo, padronizou-se a utilização de coelhos machos, devido à alguns  
259 autores não tenham verificado diferença significativa nas variáveis oftalmológicas  
260 relacionadas ao sexo.<sup>2,20</sup> A ausência de diferença estatística para lateralidade nas  
261 variáveis analisadas em coelhos, corroborou os achados de Valinhos et al.<sup>2</sup>

262 Os dados apresentados poderão auxiliar em estudos que envolvam a córnea e  
263 câmara anterior como em cirurgias refrativas, catarata e outros que instituírem o coelho  
264 como modelo experimental, indicando que a idade ideal para se verificar o efeito de  
265 diferentes cirurgias refrativas, com menor interferência de fatores de desenvolvimento, é  
266 a partir dos 12º a 14º mês, conforme os resultados observados, na raça GGB.

267 O bulbo ocular apresenta alterações das estruturas oculares durante o seu  
268 desenvolvimento que pode ser mediado por componentes genéticos, ambientais ou  
269 processos compensatórios para manter um equilíbrio do estado refrativo.<sup>1,14,18</sup> Isto  
270 posto, a idade dos coelhos é um fator fundamental e relevante na interpretação de dados  
271 e resultados de pesquisas oftálmicas.

272 Neste estudo, o Galilei foi prático e eficaz na avaliação destas alterações  
273 refrativas e morfométricas influenciadas pela idade em coelhos, instituindo-se apenas  
274 sedação dos mesmos. Semelhante ao descrito por Dong et al.<sup>22</sup> em sua investigação  
275 sobre CCT e filme lacrimal e também por Armstrong et al.<sup>4</sup> que avaliaram a resposta  
276 biológica e biomecânica a diferentes técnicas de cirurgia refrativa em coelhos com uso  
277 do Galilei.

278 Em conclusão, a análise da córnea e do segmento anterior de olho de coelhos em  
279 crescimento pelo sistema de duplo Scheimpflug e discos de plácido mostrou diminuição  
280 na ceratometria da curvatura anterior e total da córnea e aumento da espessura corneana,  
281 com tendência a estabilização ao redor do 12º mês de vida. Foi observado aumento  
282 ceratométrico da curvatura posterior, volume e profundidade de câmara anterior com  
283 estabilização entre o 4º e 5º mês de vida.

284



285 **REFERÊNCIAS**

- 286 1. Werner L, Chew J, Mamalis N. Experimental evaluation of ophthalmic devices and  
287 solutions using rabbit models. *Vet. Ophthalmol.* 2006;9:281-291.
- 288 2. Valinhos MAR, Ranzani JJT, Rodrigues ACL, et al. Mensuração do bulbo ocular e  
289 cálculo do poder dióptrico de lentes intraoculares em coelhos. *Arq. Bras. Med. Vet.*  
290 *Zootec.* 2012;64:58-62.
- 291 3. Zhao J, Shen Y, Tian M, et al. Corneal lenticule allotransplantation after  
292 femtosecond laser small incision lenticule extraction in rabbits. *The Journal of*  
293 *Cornea and External Disease.* 2017;36:222-228.
- 294 4. Armstrong BK, Lin MP, Ford MR, et al. Biological and biomechanical responses to  
295 traditional epithelium-off and transepithelial riboflavin-uv-a csl techniques in  
296 rabbits. *J. Refract. Surg.* 2013;29:332-341.
- 297 5. Avila MY, Narvaez M, Castañeda JP. Effects of genipin corneal crosslinking in  
298 rabbit corneas. *J. Cataract Refract. Surg.* 2016;42:1073-1077.
- 299 6. Courville CB, Smolek MK, Klyce SD. Contribution of the ocular surface to visual  
300 optics. *Exp. Eye Res.* 2004;78:417-425.
- 301 7. Ambrósio RJ, Valbon BF, Faria-Correia F, et al. Scheimpflug imaging for laser  
302 refractive surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2013;24:310-320.
- 303 8. Fan R, Chan TCY, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and  
304 tomography: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2018;1-14. doi:10.1111/ceo.13136,  
305 2018.

- 306 9. Dierick HG, Van Mellaert CE, Missotten L. Topography of rabbit corneas after  
307 photorefractive keratectomy for hyperopia using airborne rotational masks. *J.*  
308 *Refract. Surg.* 1996;12:774-782.
- 309 10. Liu Y, Konstantopoulos A, Riau AK, et al. Repeatability and reproducibility of  
310 corneal biometric measurements using the visante omini and a rabbit experimental  
311 model of post-surgical corneal ectasia. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2015;4:1-13.
- 312 11. Yüksel H, Türkcü FM, Ari S, et al. Anterior segment parameters of rabbits with  
313 rotating scheimpflug camera. *Vet. Ophthalmol.* 2015;18:210-213.
- 314 12. Zhang B, Gu J, Zhang X, et al. Biomechanical measurement of rabbit cornea by a  
315 modified scheimpflug device. *J. Ophthalmol.* 2016;2016:1-6.
- 316 13. Mello GR, Roberts CJ, Smadja D, et al. Comparison of keratometric changes after  
317 myopic ablation: ray tracing versus simulated keratometry. *J. Refract. Surg.*  
318 2013;29:604-610.
- 319 14. Riau AK, Tan NYS, Angunawela RI, et al. Reproducibility and age-related changes  
320 of ocular parametric measurements in rabbits. *BMC Vet. Res.* 2012;8:1-9.
- 321 15. Zar JH, 5. ed. Biostatistical analysis. New Jersey: Prentice-Hall, 2009.
- 322 16. Johnson RA, Wichern DW, 6. ed. Applied multivariate statistical analysis. New  
323 Jersey: Prentice-Hall, 2007. p.800.
- 324 17. Zhang H, Qin X Cao X, et al. Age-related variations of rabbit corneal geometrical  
325 and clinical biomechanical parameters. *BioMed Res. Int.* 2017;2017:1-11.

- 326 18. Ludlam WM, Twarowski CJ. Ocular-dioptic-component changes in the growing  
327 rabbit. *J. Opt. Soc. Am.* 1973;63:95-98.
- 328 19. Valinhos, MAR. *Mensuração do bulbo ocular e cálculo do poder dióptrico de*  
329 *lentes intraoculares em coelhos (Oryctolagus cuniculus, LINNAEUS, 1758).* 2011.  
330 79f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina  
331 Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.
- 332 20. Bozkir G, Bozkir M, Dogan H, et al. Measurements of axial length and radius of  
333 corneal curvature in the rabbit eye. *Acta Med. Okayama.* 1997;51:9-11.
- 334 21. Godoy CSO, Wahab AS, Moreira H, et al. Análise das alterações na curvatura  
335 corneana com implante intra-estromal: estudo experimental em coelhos. *Arq. Bras.*  
336 *Oftalmol.* 2007;70:303-311.
- 337 22. Dong J, Wu Q, Wang X. Measurement of central corneal thickness and pre-corneal  
338 tear film thickness of rabbits using the Scheimpflug system. *Int. J. Ophthalmol.*  
339 2013;6:584-587.

## ANEXO I

Tabela 1. Média e desvio padrão das variáveis ceratométricas e morfométricas do segmento anterior de coelhos, com idade de 2 a 5 meses, no G1.

VARIÁVEIS (Un)	MOMENTOS DE AVALIAÇÃO				Valor p
	G1				
	M2	M3	M4	M5	
SimK (D)	50,12(1,40) <b>d*</b>	47,56(0,67) <b>c</b>	45,80(0,71) <b>b</b>	44,68(0,87) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
SimKf (D)	49,47(1,35) <b>d</b>	47,01(0,56) <b>c</b>	45,22(0,73) <b>b</b>	44,15(0,81) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
SimKs (D)	50,79(1,58) <b>d</b>	48,11(0,83) <b>c</b>	46,38(0,75) <b>b</b>	45,21(0,96) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
Kmax (D)	51,58(1,61) <b>d</b>	48,96(0,95) <b>c</b>	47,27(1,01) <b>b</b>	46,05(0,88) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
CAC (D)	50,19(1,45) <b>d</b>	47,61(0,69) <b>c</b>	45,72(0,89) <b>b</b>	44,71(0,90) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
CAM (D)	49,34(1,23) <b>d</b>	47,04(0,68) <b>c</b>	45,37(0,69) <b>b</b>	44,29(0,81) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
CAP (D)	47,41(1,09) <b>d</b>	45,67(0,59) <b>c</b>	44,19(0,87) <b>b</b>	43,33(0,85) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
Kmédio (D)	-6,38(0,15) <b>a</b>	-6,06(0,13) <b>b</b>	-5,85(0,13) <b>c</b>	-5,69(0,11) <b>d</b>	<b>p&lt;0,01</b>
Kf (D)	-6,32(0,18) <b>a</b>	-5,98(0,15) <b>b</b>	-5,78(0,13) <b>c</b>	-5,59(0,12) <b>d</b>	<b>p&lt;0,01</b>
Ks (D)	-6,46(0,16) <b>a</b>	-6,14(0,12) <b>b</b>	-5,92(0,15) <b>c</b>	-5,79(0,12) <b>d</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPmédio (D)	49,43(1,48) <b>d</b>	47,33(0,65) <b>c</b>	45,53(0,69) <b>b</b>	44,41(0,91) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPf (D)	49,20(1,34) <b>d</b>	46,66(0,54) <b>c</b>	44,85(0,71) <b>b</b>	43,78(0,84) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPs (D)	50,66(1,65) <b>d</b>	48,00(0,82) <b>c</b>	46,14(0,80) <b>b</b>	44,95(1,10) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPC (D)	49,84(1,49) <b>d</b>	47,29(0,68) <b>c</b>	45,47(0,75) <b>b</b>	44,37(0,95) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPM (D)	51,01(1,37) <b>d</b>	48,42(0,74) <b>c</b>	46,52(0,76) <b>b</b>	45,34(0,89) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPP (D)	52,18(1,44) <b>b</b>	49,80(0,76) <b>ab</b>	46,18(6,29) <b>a</b>	46,72(1,14) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
AstigCA (D)	1,29(0,54)	1,10(0,45)	1,17(0,41)	1,06(0,41)	<b>p&gt;0,05</b>
AstigCP (D)	-0,154(0,052) <b>ab</b>	-0,157(0,069) <b>ab</b>	-0,136(0,065) <b>b</b>	-0,195(0,063) <b>a</b>	<b>p&lt;0,05</b>
AstigTCP (D)	1,46(0,60)	1,33(0,51)	1,36(0,46)	1,27(0,48)	<b>p&gt;0,05</b>
CCT ( $\mu\text{m}$ )	338,60(16,23) <b>a</b>	357,40(21,44) <b>b</b>	366,43(27,74) <b>c</b>	370,97(21,97) <b>c</b>	<b>p&lt;0,01</b>
CV ( $\text{mm}^3$ )	17,72(0,78) <b>a</b>	18,61(1,06) <b>b</b>	19,20(1,38) <b>c</b>	19,43(1,23) <b>c</b>	<b>p&lt;0,01</b>
PPF ( $\mu\text{m}$ )	291,13(69,41) <b>a</b>	334,37(19,67) <b>b</b>	348,67(26,72) <b>b</b>	354,13(22,98) <b>b</b>	<b>p&lt;0,01</b>
PC ( $\mu\text{m}$ )	339,97(15,66) <b>a</b>	358,13(20,71) <b>b</b>	367,60(27,31) <b>c</b>	372,03(22,60) <b>c</b>	<b>p&lt;0,01</b>
PM ( $\mu\text{m}$ )	342,23(15,07) <b>a</b>	359,13(20,28) <b>b</b>	369,93(26,59) <b>c</b>	374,53(23,57) <b>c</b>	<b>p&lt;0,01</b>
PP ( $\mu\text{m}$ )	331,83(17,57) <b>a</b>	352,30(21,05) <b>b</b>	367,33(28,01) <b>c</b>	371,70(24,33) <b>c</b>	<b>p&lt;0,01</b>
ACV ( $\text{mm}^3$ )	104,03(15,21) <b>a</b>	121,37(9,86) <b>b</b>	132,93(13,10) <b>c</b>	141,23(13,59) <b>c</b>	<b>p&lt;0,01</b>
ACD (mm)	2,60(0,12) <b>a</b>	2,75(0,11) <b>b</b>	2,87(0,12) <b>c</b>	2,92(0,13) <b>c</b>	<b>p&lt;0,01</b>

D = dioptrias;  $\mu\text{m}$  = micrômetro; mm = milímetro;  $\text{mm}^3$  = milímetro cúbico; \*Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa das variáveis nos diferentes momentos de avaliação ( $p<0,05$ ).

Tabela 2. Média e desvio padrão das variáveis ceratométricas e morfométricas do segmento anterior de coelhos, com idade de 5 a 14 meses, no G2.

VARIÁVEIS (Un)	MOMENTOS DE AVALIAÇÃO				Valor p
	G2				
	M5	M8	M12	M14	
SimK (D)	45,24(0,64) <b>c*</b>	43,13(0,68) <b>b</b>	41,96(0,73) <b>a</b>	41,49(0,92) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
SimKf (D)	44,80(0,70) <b>c</b>	42,58(0,69) <b>b</b>	41,45(0,85) <b>a</b>	40,91(1,00) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
SimKs (D)	45,68(0,66) <b>c</b>	43,68(0,74) <b>b</b>	42,46(0,63) <b>a</b>	42,07(0,86) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
Kmax (D)	46,60(0,60) <b>d</b>	44,40(0,64) <b>c</b>	43,40(0,91) <b>b</b>	42,77(0,74) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
CAC (D)	45,28(0,63) <b>c</b>	43,18(0,66) <b>b</b>	41,97(0,68) <b>a</b>	41,55(0,87) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
CAM (D)	44,79(0,64) <b>c</b>	42,63(0,67) <b>b</b>	41,55(0,59) <b>a</b>	41,15(0,75) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
CAP (D)	43,94(0,60) <b>c</b>	41,64(0,85) <b>b</b>	40,84(0,59) <b>a</b>	40,51(0,75) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
Kmédio (D)	-5,35(1,08)	-5,28(0,80)	-5,34(0,16)	-5,28(0,11)	<b>p&gt;0,05</b>
Kf (D)	-5,47(0,81)	-5,17(0,78)	-5,22(0,13)	-5,19(0,12)	<b>p&gt;0,05</b>
Ks (D)	-5,98(0,35) <b>a</b>	-5,39(0,82) <b>b</b>	-5,46(0,20) <b>b</b>	-5,37(0,12) <b>b</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPmédio (D)	45,03(0,69) <b>b</b>	41,23(5,96) <b>a</b>	41,67(0,72) <b>a</b>	41,21(0,95) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPf (D)	44,39(0,74) <b>b</b>	40,67(5,83) <b>a</b>	41,06(0,87) <b>a</b>	40,55(1,02) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPs (D)	43,76(6,35)	43,52(0,71)	42,28(0,59)	41,86(0,92)	<b>p&gt;0,05</b>
TCPC (D)	44,92(0,62) <b>b</b>	41,24(5,92) <b>a</b>	41,62(0,66) <b>a</b>	41,23(0,91) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPM (D)	45,96(0,67) <b>b</b>	41,86(6,05) <b>a</b>	42,34(0,60) <b>a</b>	41,87(0,78) <b>a</b>	<b>p&lt;0,01</b>
TCPP (D)	45,70(6,76)	42,90(6,16)	43,55(0,70)	43,12(0,85)	<b>p&gt;0,05</b>
AstigCA (D)	0,89(0,40)	0,98(0,50)	0,93(0,24)	1,16(0,36)	<b>p&gt;0,05</b>
AstigCP (D)	-0,295(0,232)	-0,215(0,092)	-0,246(0,126)	-0,195(0,061)	<b>p&gt;0,05</b>
AstigTCP (D)	1,06(0,62)	1,13(0,55)	1,22(0,38)	1,31(0,41)	<b>p&gt;0,05</b>
CCT ( $\mu\text{m}$ )	374,57(14,26) <b>a</b>	388,23(9,89) <b>a</b>	383,15(15,16) <b>a</b>	410,39(20,46) <b>b</b>	<b>p&lt;0,01</b>
CV ( $\text{mm}^3$ )	18,86(2,70) <b>a</b>	19,70(2,95) <b>ab</b>	20,22(0,93) <b>ab</b>	21,51(1,13) <b>b</b>	<b>p&lt;0,05</b>
PPF ( $\mu\text{m}$ )	297,30(79,89) <b>a</b>	344,96(56,18) <b>ab</b>	359,08(28,93) <b>ab</b>	394,42(31,67) <b>b</b>	<b>p&lt;0,01</b>
PC ( $\mu\text{m}$ )	375,15(12,94) <b>a</b>	374,46(54,60) <b>a</b>	387,15(15,22) <b>ab</b>	410,81(20,13) <b>b</b>	<b>p&lt;0,01</b>
PM ( $\mu\text{m}$ )	363,81(52,33) <b>a</b>	379,15(56,69) <b>ab</b>	389,35(18,05) <b>ab</b>	414,19(21,43) <b>b</b>	<b>p&lt;0,05</b>
PP ( $\mu\text{m}$ )	360,38(52,66) <b>a</b>	385,00(60,17) <b>ab</b>	393,77(24,36) <b>ab</b>	415,54(25,92) <b>b</b>	<b>p&lt;0,05</b>
ACV ( $\text{mm}^3$ )	119,69(39,15)	137,81(43,32)	154,92(22,84)	149,73(33,26)	<b>p&gt;0,05</b>
ACD (mm)	2,65(0,66)	2,92(0,43)	2,94(0,40)	2,85(0,59)	<b>p&gt;0,05</b>

D = dioptrias;  $\mu\text{m}$  = micrômetro; mm = milímetro;  $\text{mm}^3$  = milímetro cúbico; \*Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa das variáveis nos diferentes momentos de avaliação ( $p<0,05$ ).

Tabela 3. Excentricidade e probabilidade de percentual de ceratocone nos diferentes grupos e momentos de avaliação, representados por mediana, seguido de valor mínimo e máximo.

GRUPOS	MOMENTOS DE AVALIAÇÃO	Variáveis (Un)		Valor p
		e <sup>2</sup> (-Q)	PPK (%)	
G1	M2	0,26(-0,06;0,55)	3,60(0,45;52,40)	p>0,05
	M3	0,18(0,01;0,37)	3,30(0,90;34,80)	
	M4	0,17(-0,10;0,52)	17,91(0,85;61,90)	
	M5	0,14(-0,31;0,14)	5,95(0,25;39,85)	
G2	M5	0,16(0,01;0,38)	12,10(0,85;51,05)	p>0,05
	M8	0,25(0,01;0,56)	2,70(0,85;39,75)	
	M12	0,22(0,02;0,12)	9,35(0,50;45,20)	
	M14	0,18(0,01;0,54)	6,40(1,35;47,85)	

e<sup>2</sup>(-Q) = excentricidade da córnea; PPK = probabilidade de percentagem de ceratocone.



Figura 1 – Aparelho de varredura rotacional Galilei (Ziemer, Suíça) utilizado na pesquisa.

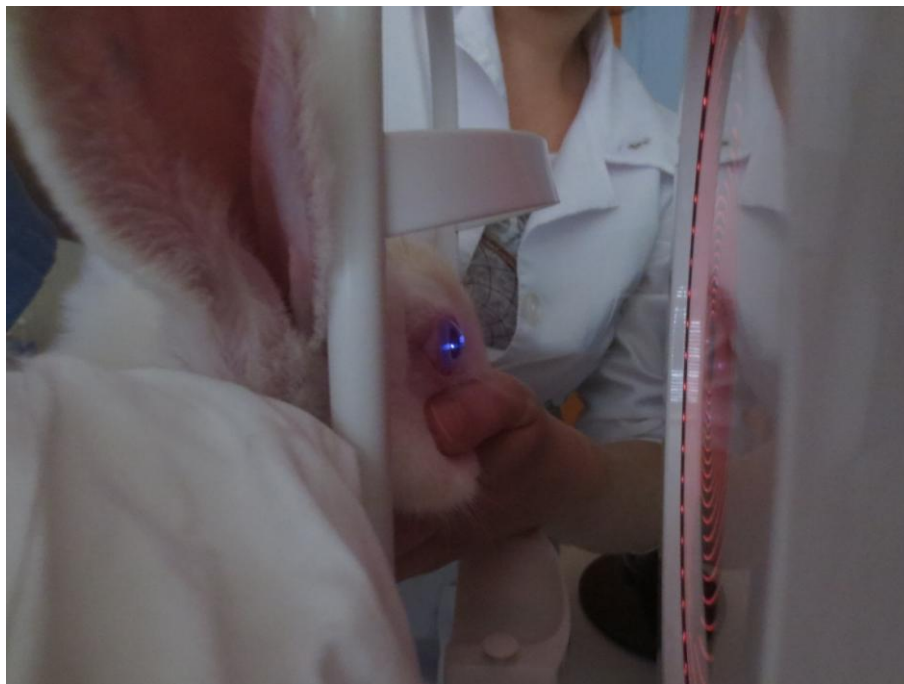


Figura 2 – Demonstração do posicionamento da cabeça do coelho para a realização do exame com o Galilei (Ziemer, Suíça).

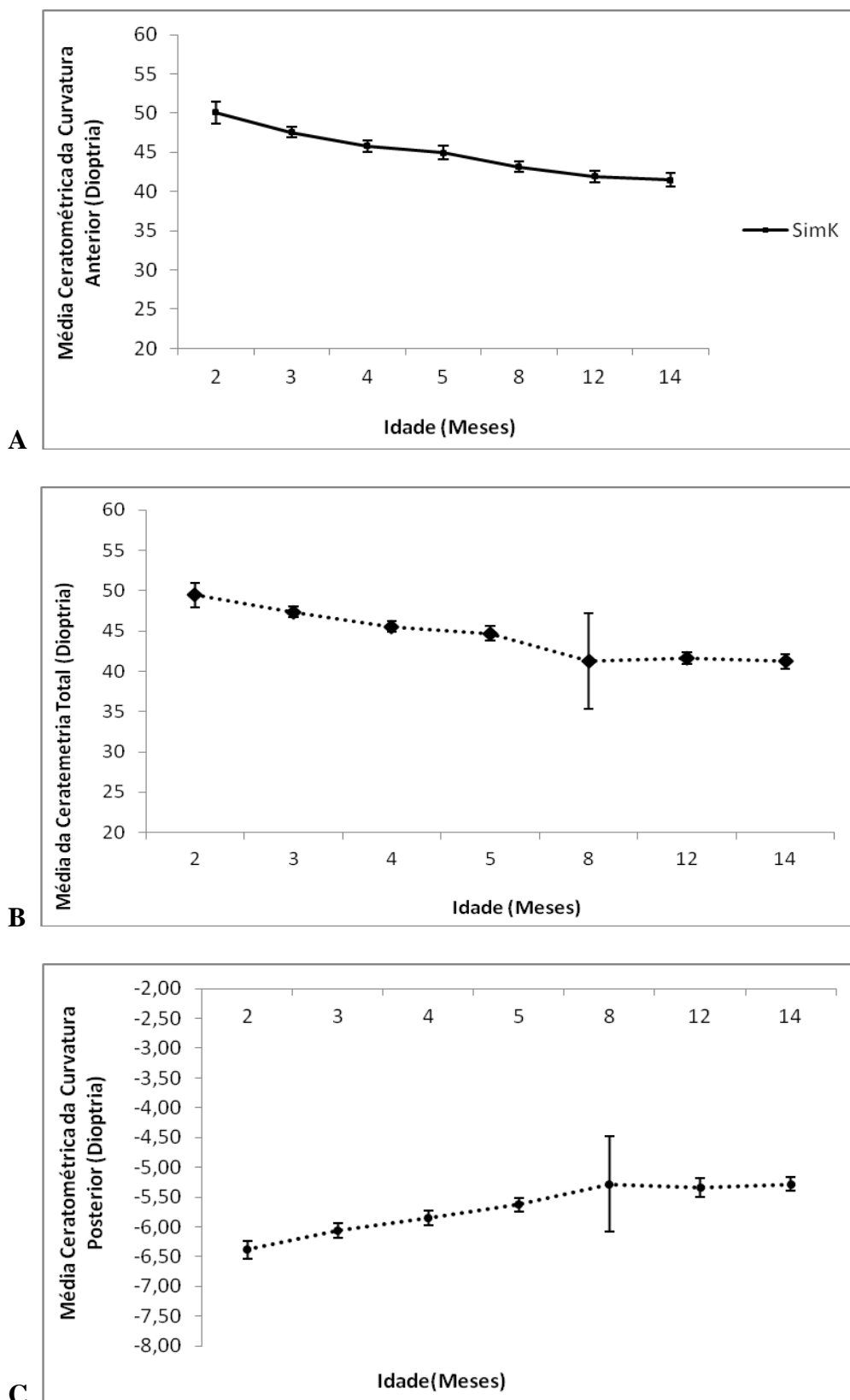


Figura 3 - Alterações relacionadas à idade na ceratometria da curvatura anterior (A), ceratometria total (B) e da curvatura posterior (C). Barras de erro representam o desvio padrão do valor médio.



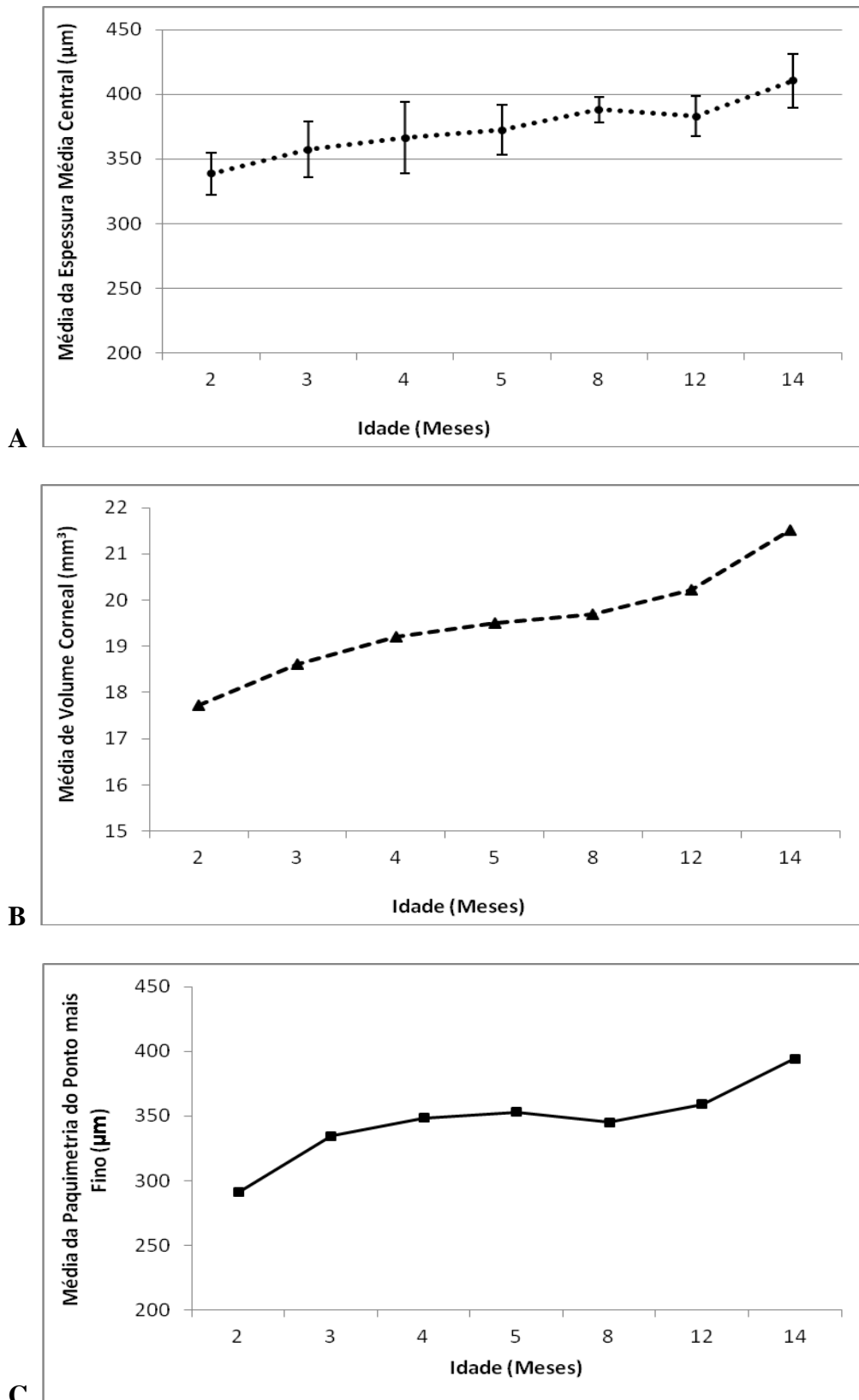


Figura 4 - Alterações relacionadas à idade no CCT (A), volume corneano (B) e da paquimetria do ponto mais fino (C). Barras de erro representam o desvio padrão do valor médio.

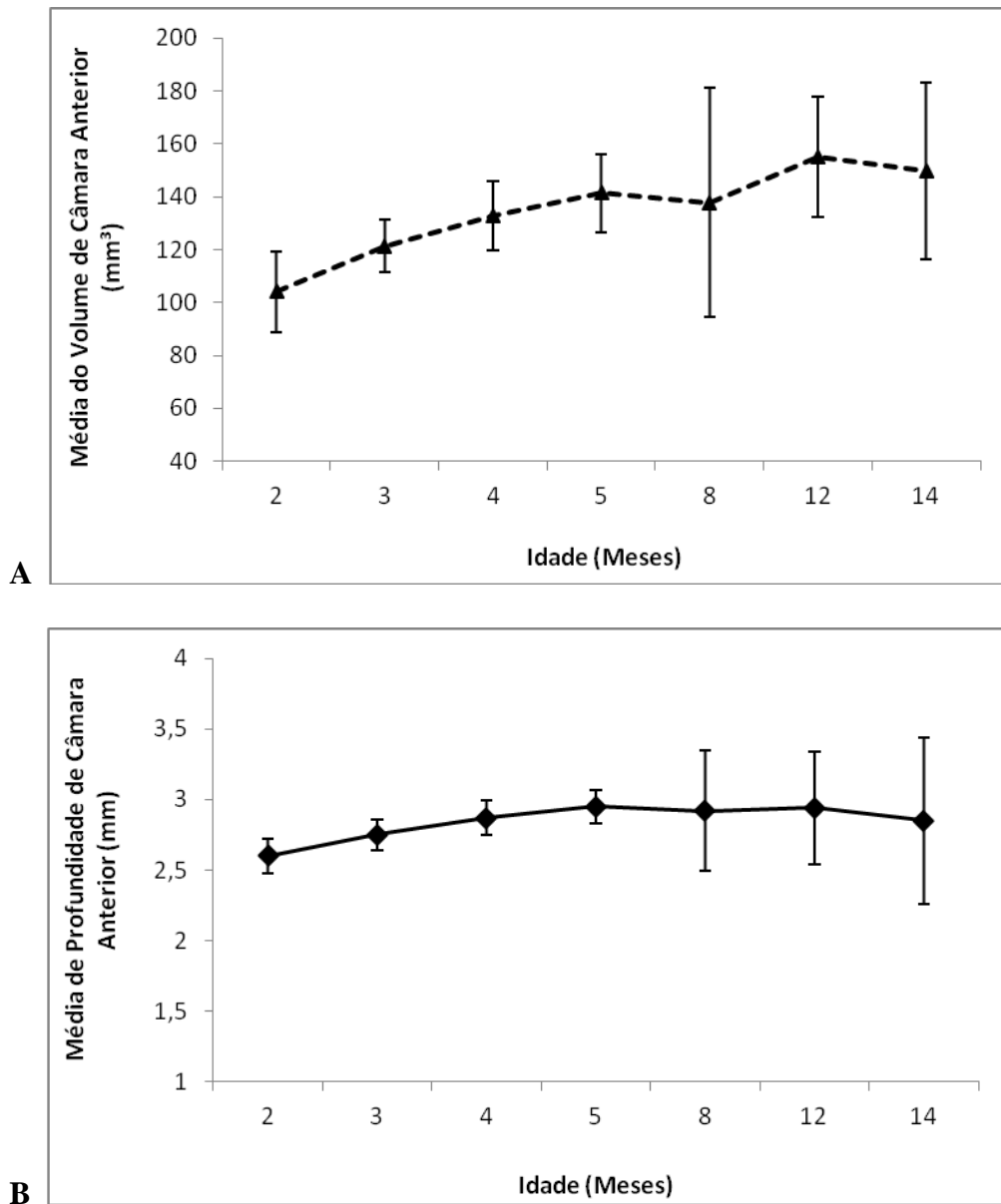


Figura 5 - Alterações relacionadas à idade no volume (A) e profundidade de Câmara Anterior (B). Barras de erro representam o desvio padrão do valor médio.

## ANEXO II

### The Journal of Cornea and external Disease

#### **CORNEA: Instructions for Authors Online Submission and Review System**

#### **SCOPE**

*Cornea* is a peer reviewed, scientific journal for the submission of original manuscripts describing clinical observations, clinical trials, basic investigation with clinical applicability, and unique and important case reports related to diseases of and medical and surgical treatment of the cornea and external eye.

#### **Ethical/Legal Considerations**

#### **Originality and validity of manuscript**

A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract or preliminary report), must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of Lippincott Williams & Wilkins. Although the editors and reviewers make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the Journal, its editors, or the publisher.

#### **Author's Role**

Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. *Cornea* abides by the Authorship Criteria as set by the International Committee of Medical Journal Editors. Please visit <http://www.icmje.org/index.html> to review the criteria and to determine whether contributors should be listed as authors or be listed in the acknowledgments.

**Patient anonymity and informed consent**

It is the *author's responsibility* to ensure that a patient's anonymity is carefully protected. For photographs or videos, the author must obtain written and signed permission from the patient if the patient could be recognizable.

**Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements**

A number of research funding agencies require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the appropriate mechanism.

**Permissions**

Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source. Any permission fees that might be required by the copyright owner are the responsibility of the authors requesting use of the borrowed material, not the responsibility of Lippincott Williams & Wilkins.

**Copyright**

Each author must complete the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations

of the International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" ([www.icmje.org/update.html](http://www.icmje.org/update.html)).

Copyright forms are collected electronically. The Additional Information submission step will lead you through the process.

**A copy of the form is made available to the submitting author within the Editorial Manager submission process. Co-authors will automatically receive an Email with instructions on completing the form upon submission of the manuscript.**

You may edit a co-author's E-mail address if you receive an undeliverable E-mail, view their Form responses, or Resend the verification form to your co-authors via the 'Author Status' action item in your 'Submissions Being Processed' or 'Revisions Being Processed' folders.

### **Conflicts of Interest**

Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding:" For example:

Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.

## **TYPES OF SUBMISSIONS**

**(Note: All Submissions Should be Succinct)**

**Basic Investigation:** Laboratory studies related to the Cornea and having direct or indirect clinical importance.

**Book Review:** Limited to subject matter of the journal and are published on-line only.

Books for review should be sent to Mark Mannis, MD, at: 4860 Y St, #2400, Sacramento, CA 95817-2307

**Case Report:** Should report new and important findings and should be limited to no more than 3 or 4 typescript pages, be limited to 10 references, and use only one or two high quality photographs. These are not strict rules, but suggestions.

**Clinical Science:** Should report well done clinical studies. Studies should be approved by an appropriate ethical committee/Institutional Review Board and adhere to the principles of the Declaration of Helsinki. Where appropriate, clinical trials should be registered with [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) and the registration number included in the manuscript.

**Editorial:** The journal does not accept unsolicited editorials. If you are contemplating writing an editorial, please check with the Editor.

**Letter to Editor:** Readers' comments on previously published articles in the Journal. Letters to the Editor should be limited in length and references.

**Review:** Should be on topics important to the field. Please check with the Editor to discuss potential topics.

**Technique:** Should succinctly describe new methods and include appropriate illustrations.

## **Preparation and Submission of the Manuscript**

The journal requires ALL manuscripts and illustrations to be submitted via our online submission site at <http://www.editorialmanager.com/cornea/>. We will NOT accept hard copy manuscript submission or submissions received by email or CD. Manuscripts that do not adhere to the following instructions will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review.

### **General Format**

**All manuscripts must be submitted in English and double-spaced for all copy, including legends, footnotes, tables, and references.** Use the automatic **page numbering** and **continuous line numbering** functions. Please clearly label every file name to correspond with content (e.g. Main Manuscript, Figure 1, Table 1, etc).

### **Title page**

Include:

- Complete manuscript title
- Full author names
- Academic degrees (e.g. PhD, MD)
- Affiliations of all authors including city and country
- Postal address, email address, and telephone number of the corresponding author
- Conflict of interest statement (if there is no Conflict to disclose, please state so on the title page)
- 3-5 keywords
- Disclosure of any funding received for this work – Please clearly identify if your research was funded from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s)

Please specify if the corresponding author is different from the author who is to receive reprints.

**Abstract**

A structured abstract is required in 2 places: at the beginning of the submission process, where requested; and in the manuscript, following the title page.

It should include sections for purpose, methods, results and conclusion and is limited to 250-word count.

**Text**

Organize the manuscript into four main headings: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. A conclusion section should not be included. Define abbreviations at first mention in text and in each table and figure. If a brand name is cited, supply the manufacturer's name and address (city and state/country). Acknowledge all forms of support, including pharmaceutical and industry support, in an Acknowledgments paragraph.

**Abbreviations**

For a list of standard abbreviations, consult the AMA Manual of Style or other standard sources. Write out the full term for each abbreviation at its first use unless it is a standard unit of measure.

**REFERENCES**

The authors are responsible for the accuracy of the references. Key the references (double-spaced) at the end of the manuscript. Cite the references in the text in the order of appearance using superscripts. Cite unpublished data, such as papers submitted but not yet accepted for publication or personal communications, in parentheses in the text. If there are more than three authors, name only the first three authors and then use et al. Refer to the List of Journals Indexed in Index Medicus for abbreviations of journal names, or access the list at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>.



Sample references are given below:

***Journal article***

1. Terry MA. The evolution of lamellar grafting techniques over twenty-five years. *Cornea* 2000;19:611-616.

***Book chapter***

2. Pels E, Beekhuis WH, Volker-Dieben HJ. Long-term tissue storage for keratoplasty. In: Brightbill FS, ed. *Corneal surgery. Theory, technique, and tissue*. St. Louis: Mosby, 1999:897.906.

***Entire book***

3. Brightbill FS, ed. *Corneal surgery. Theory, technique, and tissue*. St. Louis: Mostby, 1999.

***Software***

4. Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

***Online journals***

5. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* [serial online]. January 1988; 71:22.37. Available from: BRS Information Technologies, McLean, VA. Accessed December 15, 1990.

***Database***

6. CANCERNET-PDQ [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1996. Updated March 29, 1996.

***Internet***

7. Gostin LO. Drug use and HIV/AIDS [JAMA HIV/AIDS web site]. June 1, 1996. Available at: <http://www.ama-assn.org/special/hiv/ethics>. Accessed June 26, 1997.

## Figures

### A) Creating Digital Artwork

1. Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>
2. Create, Scan, and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).
3. Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

### B) Digital Artwork Guideline Checklist

Here are the basics to have in place before submitting your digital artwork:

- Artwork should be saved as TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files. High resolution PDF files are also acceptable.
- Crop out any white or black space surrounding the image.
- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi. If created in an MS Office program, send the native (DOC, PPT, XLS) file.
- Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

### Remember

- Cite figures consecutively in your manuscript using superscripts.
- Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.
- Upload figures consecutively to the Editorial Manager web site and enter figure numbers consecutively in the Description field when uploading the files.

### Figure Legends

Legends must be submitted for all figures. They should be brief and specific, and they should appear on a separate manuscript page after the references. Use scale markers in the image for electron micrographs, and indicate the type of stain used.

### Color Figures

Authors may choose to pay to publish color figures in the print issue of the journal. There is a per figure color charge. At the proof stage, authors will be given the

option to choose to pay for color in print. If an author does not want to pay for color, the publisher will convert the images for print to black and white for free. All color figures will appear in the online version of the article at no cost to the author.

### **Tables**

Each table must be saved and submitted as a separate word doc file. Tables should not be embedded in the manuscript text file. Please do not upload images of tables. All tabular matter must be editable. An image of a table, such as a scan, is not acceptable for publication. Cite tables consecutively in the text and number them in that order. They should be self-explanatory and should supplement, rather than duplicate, the material in the text

### **Supplemental Digital Content (SDC)**

Authors are encouraged to submit supplemental digital content to enhance their article's text and to be considered for online posting only. Supplemental digital content may include as the following types of content: text documents, graphs, tables, figures, graphics, illustrations, audio, and video. Cite all supplemental digital content consecutively in the text. Citations should include the type of material submitted, should be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," should include a sequential number, and should provide a brief description of the supplemental content. Provide a legend of supplemental digital content at the end of the text. List each legend in the order in which the material is cited in the text. The legends must be numbered to match the citations from the text. Include a title and a brief summary of the content. Authors must get written and signed permission from patients if the patient would be recognizable. Copyright and Permission forms for article content including supplemental digital content must be completed at the time of submission. If an article

with SDC is accepted, our production staff will create a URL with the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copyedited by LWW staff, they will be presented digitally as submitted.

### **Supplemental Digital Content Size & File Type Requirements**

To ensure a quality experience for those viewing supplemental digital content, it is suggested that authors submit supplemental digital files **no larger than 10 MB each**. Documents, graphs, and tables may be presented in any format. Figures, graphics, and illustrations should be submitted with the following extensions: .tif, .eps, .ppt, .jpg, .gif.

### **Supplemental Video and Audio Guidelines**

#### **MP4 Video Format**

This document provides general guidelines for encoding videos to MP4. All video destined for the journals platform **MUST** be encoded in MP4 Video (.mp4) format. This format allows for embedded, streaming playback through the journal website and also works on iOS and Android mobile devices.

#### **H.264 Video Codec**

Video should be encoded using the H.264/Advanced Video (AVC) codec with the extension as (.mp4). H.264 is an excellent codec for desktop video and can be played in wide variety of mobile browsers including the iPhone/iPod/iPad and Android. Its compression quality is better than any other widely available codec on the market, meaning that at the same bitrate, a H.264 video will generally look better than a video in another codec (and conversely, at the same visual quality, a H.264 file will generally be smaller).

**MP3 Audio Codec**

Audio should be encoded using the MPEG Layer III (MP3) codec. Videos with people talking and no music can be encoded in mono. Videos using music should be encoded in stereo.

**File Size****Stand Alone**

For standalone video that will be posted in the video gallery video size should be limited to **(1) GB in size**. Given the encoding recommendation for 1280x720, this would allow for around 45 minutes of video. It is advised to break videos more than 45 minutes into multiple parts for the best user experience.

**SDC**

For Supplemental Digital Content (SDC) video size should be limited to **(100) MB in size**.

For more information, please review LWW's requirements for submitting supplemental digital content: <http://links.lww.com/A142>.

**Style**

Pattern manuscript style after the *American Medical Association Manual of Style* (10th edition). Refer to drugs and therapeutic agents by their accepted generic or chemical names, and do not abbreviate them. Use code numbers only when a generic name is not yet available. In that case, supply the chemical name and, if appropriate, a figure giving the chemical structure of the drug. Capitalize the trade names of drugs and place them in parentheses after the generic names. To comply with trademark law, include the name and location (city and state in USA; city and country outside USA) of the manufacturer of any drug, supply, or equipment mentioned in the manuscript. Use the metric system

to express units of measure and degrees Celsius to express temperatures, and use SI units rather than conventional units.

### **For enquiries regarding submission of your manuscript**

Please contact the Production Coordinator, Leslie Burke at: [lburke@corneasociety.org](mailto:lburke@corneasociety.org) or (703) 591-2220.

### **Open Access**

LWW's hybrid open access option is offered to authors whose articles have been accepted for publication. With this choice, articles are made freely available online immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

### **Authors retain copyright**

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant LWW a license to publish the article and identify itself as the original publisher.

### **Creative Commons license**

Articles opting for open access will be freely available to read, download and share from the time of publication. Articles are published under the terms of the Creative Commons License Attribution-NonCommerical No Derivative 3.0 which allows readers to disseminate and reuse the article, as well as share and reuse of the scientific material. It does not permit commercial exploitation or the creation of derivative works without specific permission. To view a copy of this license visit: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0>.

## **Compliance with NIH and Other research funding agency accessibility requirements**

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW identifies to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and transmits the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism. LWW ensures that authors can fully comply with the public access requirements of major funding bodies worldwide. Additionally, all authors who choose the open access option will have their final published article deposited into PubMed Central.

### **FAQ for open access**

<http://links.lww.com/LWW-ES/A48>

## **AFTER ACCEPTANCE**

### **Electronic Page Proofs and Corrections**

Corresponding authors will receive electronic page proofs to check the copyedited and typeset article before publication. Portable document format (PDF) files of the typeset pages and support documents (such as the reprint order form) will be sent to the corresponding author by e-mail.

Complete instructions will be provided with the e-mail for downloading and printing the files and for faxing or e-mailing the corrected page proofs to the publisher.

It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Changes that have been made to conform to journal style will stand if they do not alter the authors' meaning. Only the most critical changes to the accuracy of the content will be made. Changes that are stylistic or are a reworking of previously accepted material will be disallowed. The publisher reserves the right to deny any changes that do not affect the accuracy of the content. Authors may be charged for alterations to the proofs beyond those required to correct errors or to answer queries. Proofs must be checked carefully and corrections faxed within 24 to 48 hours of receipt, as requested in the cover letter accompanying the page proofs.

### **Reprints**

Authors will receive a reprint order form with the electronic page proofs that includes reprint costs. Reprint requests should be faxed with the corrected proofs, if possible. Reprints are normally shipped 6 to 8 weeks after publication of the issue in which the item appears. Contact the Reprint Department, Lippincott Williams & Wilkins, 351 W. Camden Street, Baltimore, MD 21201; Fax: (410) 528-4434; E-mail: [reprints@wolterskluwer.com](mailto:reprints@wolterskluwer.com) with any questions.

### ***Publisher's contact***

E-mail corrected page proofs, reprint order form, and any other related materials to Aidan Derrico, E-mail: [Aidan.Derrico@wolterskluwer.com](mailto:Aidan.Derrico@wolterskluwer.com)