CRISLAINE CAROLINE SERPE

**Influência de fatores biomecânicos e tomográficos da córnea no
resultado cirúrgico do implante de anel intraestromal isolado e
associado ao crosslinking em pacientes com ceratocone**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Marcony Rodrigues de
Santhiago

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Serpe, Crislaine Caroline

Influência de fatores biomecânicos e tomográficos da córnea no resultado cirúrgico do implante de anel intraestromal isolado e associado ao crosslinking em pacientes com ceratocone / Crislaine Caroline Serpe. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oftalmologia.

Orientador: Marcony Rodrigues de Santhiago.

Descritores: 1.Ceratocone 2.Córnea 3.Doenças da córnea 4.Cirurgia da córnea a laser 5.Tomografia 6.Biomecânica

USP/FM/DBD-173/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A meu marido **Glauco**,

A você, que sempre esteve a meu lado, desde meu primeiro contato com a Oftalmologia. Contagiou-me com o amor, a dedicação completa e a sabedoria sem limites por esta especialidade. Obrigada por me inspirar e, sobretudo, incentivar-me a realizar mais esse sonho, dentre muitos já conquistados juntos. Obrigada por entender meus momentos de distanciamento, os quais mesmo que necessários, você se esforçou a todo custo em estar a meu lado....

A meus amores infinitos, meus filhos **Theo e Lis**, vocês nasceram em meio a esta conquista e foram e sempre serão meu melhor motivo para crescer e aprender mais a cada dia. Obrigada por fazerem meus dias completos e felizes....amando-me incondicionalmente.

A meus amados pais **Mauri e Zenita**, agradeço por todas as renúncias que fizeram em prol de minha educação e formação. Ensinarão-me a importância da dedicação e da perseverança na conquista dos sonhos, sem perder a honestidade e humildade. Mostraram-me a importância dos estudos e do trabalho, sempre com muito amor e carinho, do “tamanho do Universo”.

A minha querida irmã **Cristiane**, minha irmã mais velha, meu exemplo, minha companheira. Obrigada pelos fins de semana descontraídos e em família, aliviando meus momentos de estresse e mostrando-me os valores da união e do amor.

A minha professora, médica e sogra, **Claudete**. Não só me ensinou Ginecologia e Obstetrícia na UFPR, mas, ensinou-me o valor da ética, do esforço, da competência e da importância do trabalho na vida de uma mulher. Não foi apenas minha médica, mas a pessoa que trouxe a meu mundo minhas maiores fortunas, Theo e Lis. Obrigada por todos os conselhos, incentivos e suporte, como mãe e profissional.

A meus amigos e familiares, por compreenderem minha ausência e mesmo assim permanecerem a meu lado em todas as minhas decepções e conquistas.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador e amigo, **Dr. Marcony Santhiago**.

Sempre admirei seu entusiasmo pela realização de pesquisa, discussão de artigos científicos, apresentações em Congressos nacionais e internacionais e, assim pela incessante busca pelo conhecimento. Obrigada por acreditar em meu sonho e incentivar-me nas dificuldades e instigar sempre por mais e melhores resultados. Agradeço imensamente pela oportunidade e, sobretudo, pelos ensinamentos; aprendi a importância de sermos críticos e exigentes, não só como pesquisadores, mas, principalmente como médicos. Fez-me profissional mais apta e dedicada.

Aos pacientes submetidos a esta pesquisa, obrigada por terem confiado em mim e optado por participar deste estudo. Foram fundamentais para a realização deste sonho.

À Universidade Federal do Paraná e seus funcionários médicos e professores, por terem me apoiado e fornecido condições para a concretização deste projeto.

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Monteiro**, coordenador da Pós-Graduação da área de Oftalmologia da Universidade de São Paulo, por ter me acolhido como aluna.

Ao **Prof. Dr. William J. Dupps**, meu orientador do setor de córnea e biomecânica do Cole Eye Institute - Cleveland Clinic Foundation, por permitir a realização deste projeto e por todo conhecimento em biomecânica. Obrigada por plantar a sementinha do saber que desde então só cresce neste assunto.

As minhas amigas de pós-graduação **Carla Medeiros e Natália Giacomini**, agradeço pela amizade e imensurável ajuda na realização deste sonho, do início até o fim.

Aos amigos e funcionários do laboratório do setor de biomecânica da córnea da Cleveland Clinic Foundation, **Ibrahim Seven, Matthew Ford e Vinicius Stefano**, agradeço por todo apoio e colaboração.

À amiga **Regina Ferreira de Almeida**, secretária da Pós-Graduação da Universidade de São Paulo. Obrigada pelo carinho e cuidado para que todas as etapas deste sonho fossem realizadas com responsabilidade e exatidão.

Ao **Vendolino Fischer**, avô de coração de meus filhos Theo e Lis, agradeço por me incentivar a iniciar e terminar este trabalho árduo. Mesmo sem laços sanguíneos, nunca se negou a me ajudar: desde a cuidar das crianças até estudar temas específicos da tese e alheios a seu dia a dia.

À babá de meus filhos **Rosely Sauer**, agradeço por enfrentar este sonho junto comigo, cuidando com todo carinho, amor e responsabilidade de meus filhos. Permitiu-me paz e tranquilidade para que me dedicasse por completo a esta pesquisa.

“The important thing is not to stop questioning. Curiosity has its own reason for existing.”

(Albert Einstein)

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Siglas e Abreviaturas	
Lista de Símbolos	
Lista de Tabelas	
Lista de Figuras	
Lista de Gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	5
2.1 Objetivo Geral	6
2.2 Objetivos específicos.....	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 Córnea.....	9
3.1.1 Anatomia e estrutura	9
3.1.2 Biomecânica	10
3.1.3 Função óptica	14
3.2 Ceratocone	18
3.2.1 Alterações estruturais e biomecânicas no ceratocone	19
3.2.2 Métodos diagnósticos do ceratocone	20
3.2.3 Qualidade óptica e performance visual no ceratocone.....	24
3.3 Anel intraestromal	27
3.3.1 História.....	28
3.3.2 Tipos de anéis intraestromais	28
3.3.3 Procedimento cirúrgico	29
3.3.4 Mecanismo de ação	29
3.3.5 Efeito clínico	32
3.3.6 Complicações	33
3.4 Crosslinking de colágeno.....	34
3.4.1 Procedimento.....	35
3.4.2 Efeito clínico	35
3.5 Associação ICRS +CXL.....	36
3.6 Metodologia baseada em modelo	37
4 MÉTODOS.....	41
4.1 Desenho do estudo.....	42
4.2 Amostra	43
4.2.1 Pacientes.....	43

4.2.1.1 Critérios de inclusão.....	44
4.2.1.2 Critérios de exclusão.....	44
4.3 Análise tomográfica da córnea pré e pós-operatória	45
4.4 Análise biomecânica da córnea	49
4.5 Procedimento cirúrgico.....	52
4.5.1 Procedimento anestésico	52
4.5.2 Procedimento cirúrgico	52
4.5.3 Escolha dos segmentos de anéis.....	53
4.5.4 Escolha entre procedimento isolado de implante de anel intraestromal ou associado ao crosslinking de colágeno.....	53
4.5.5 Avaliação pós-operatória	53
4.6 Cálculo do tamanho amostral, método de análise dos dados e estatística	54
5 RESULTADOS	56
5.1 Características pré-operatórias da amostra por grupos	59
5.2 Características cirúrgicas da amostra por grupos	62
5.3 Resultados pós-operatórios da amostra por grupos	63
5.3.1 Grupo anel intraestromal.....	63
5.3.2 Grupo anel intraestromal associado ao crosslinking	75
5.4 Resultados pós-operatórios da amostra entre grupos	77
6 DISCUSSÃO.....	84
7 CONCLUSÃO.....	100
7.1 Geral	101
7.2 Específicos.....	101
8 ANEXOS.....	104
9 REFERÊNCIAS	117

LISTAS

SIGLAS E ABREVIATURAS

ASCRS	Sociedade Americana de Cirurgia de Catarata e Refrativa, sigla derivada da língua inglesa (American Society of Cataract and Refractive Surgery)
AV	Acuidade visual
AVSC	Acuidade visual sem correção
AVCC	Acuidade visual com correção
BFS	Melhor esfera de referência, sigla derivada da língua inglesa (best-fit sphere)
BFSx	Posição do pico da melhor esfera de referência com relação ao vértex corneano no eixo x, sigla derivada da língua inglesa (best-fit sphere x)
BFSy	Posição do pico da melhor esfera de referência com relação ao vértex corneano no eixo y, sigla derivada da língua inglesa (best-fit sphere y)
BFSvec	Posição vetorial do pico da melhor esfera de referência com relação ao vértex corneano, sigla derivada da língua inglesa (vectorial best-fit sphere)
BFTA	Melhor esfera de referência tórica e asférica, sigla derivada da língua inglesa (best-fit toric and aspheric sphere)
BSCVA	Melhor acuidade visual corrigida com óculos, sigla derivada da língua inglesa (best spectacle corrected visual acuity)
CA	Califórnia
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CH	Histere corneana, sigla derivada da língua inglesa (corneal hysteresis)
CLMI	Índice de magnitude da localização do cone, sigla derivada da língua inglesa (cone location magnitude index)

CLMI_x	Posição do índice de magnitude da localização do cone com relação ao vértex corneano no eixo x, sigla derivada da língua inglesa (cone location magnitude index x)
CLMI_y	Posição do índice de magnitude da localização do cone com relação ao vértex corneano no eixo y, sigla derivada da língua inglesa (cone location magnitude index y)
CLMI_{vec}	Posição vetorial do índice de magnitude da localização do cone com relação ao vértex corneano, sigla derivada da língua inglesa (vectorial cone location magnitude index)
CRF	Fator de resistência corneana, sigla derivada da língua inglesa (corneal resistance factor)
CTP	Ponto corneano mais fino, sigla derivada da língua inglesa (corneal thinnest point)
CTP_x	Posição do ponto corneano mais fino com relação ao vértex corneano no eixo x, sigla derivada da língua inglesa (corneal thinnest point x)
CTP_y	Posição do ponto corneano mais fino com relação ao vértex corneano no eixo y, sigla derivada da língua inglesa (corneal thinnest point y)
CTP_{vec}	Posição vetorial do ponto corneano mais fino com relação ao vértex corneano, sigla derivada da língua inglesa (vectorial corneal thinnest point)
CV	Volume corneano, sigla derivada da língua inglesa (corneal volume)
CXL	Crosslinking corneano de colágeno, sigla derivada da língua inglesa (crosslinking)
D	Dioptria
DP	Desvio Padrão
EE	Equivalente Esférico
E²	Asfericidade
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Administração de comidas e remédios do governo dos Estados Unidos da América, sigla derivada da língua inglesa (Food and Drug Administration)
FEM	Modelo finito de elementos, sigla derivada da língua inglesa (finite element model)

FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GAGs	Glicosaminoglicanos
HC	Hospital de Clínicas
HLA	Área de loop da histerese corneana, sigla derivada da língua inglesa (hysteresis loop area)
hMPS	Maior valor ou pico de strain principal máximo, sigla derivada da língua inglesa (highest maximum principal strain)
hMPSx	Posição com relação ao vértex corneano do maior valor ou pico de strain principal máximo no eixo x, sigla derivada da língua inglesa (highest maximum principal strain x)
hMPSy	Posição com relação ao vértex corneano do maior valor ou pico de strain principal máximo no eixo y, sigla derivada da língua inglesa (highest maximum principal strain y)
HR	Alta resolução, sigla derivada da língua inglesa (high resolution)
IC	Intervalo de confiança
ICRS	Implante corneano de anel intraestromal, sigla derivada da língua inglesa (intracorneal ring segment)
ICRSx	Posição com relação ao vértex corneano dos segmentos de anel intracorneanos no eixo x, sigla derivada da língua inglesa (intracorneal ring segment x)
ICRSy	Posição com relação ao vértex corneano dos segmentos de anel intracorneanos no eixo y, sigla derivada da língua inglesa (intracorneal ring segment y)
ICRSvec	Posição vetorial com relação ao vértex corneano dos segmentos de anel intracorneanos, sigla derivada da língua inglesa (vectorial intracorneal ring segment)
ICRS/CXL	Implante corneano de anel intraestromal associado ao crosslinking de córnea, sigla derivada da língua inglesa (intracorneal ring segment combined with corneal crosslinking)
Inc	Corporação, sigla derivada da língua inglesa (incorporated)
IS	Índice de assimetria de córnea inferior-superior, sigla derivada da língua inglesa (inferior-superior index)
J/cm²	Joules por centímetros quadrados

K1	Ceratometria no meridiano mais plano
K2	Ceratometria no meridiano mais curvo
Kmean	Ceratometria média, sigla derivada da língua inglesa (mean keratometry)
KMax	Ceratometria máxima, sigla derivada da língua inglesa (maximum keratometry)
KMaxVec	Posição vetorial da ceratometria máxima com relação ao vértex corneano, sigla derivada da língua inglesa (vectorial maximum keratometry)
KMAXx	Posição da ceratometria máxima com relação ao vértex corneano, no eixo x, sigla derivada da língua inglesa (maximum keratometry x)
KMAXy	Posição da ceratometria máxima com relação ao vértex corneano, no eixo y, sigla derivada da língua inglesa (maximum keratometry y)
LogMAR	Logaritmo do ângulo mínimo de resolução
Ltd	Limitada
m	mês
mg	miligramas
mm	milímetros
MMP	Metaloproteinase da matrix extracelular, sigla derivada da língua inglesa (matrix metalloproteinase)
mOSM	Miliosmóis
MPa	Mega pascal, unidade de medida de pressão do sistema internacional de medidas
MRCyl	Parte cilíndrica da refração manifesta, sigla derivada da língua inglesa (manifest refraction cylinder)
MRSph	Parte esférica da refração manifesta, sigla derivada da língua inglesa (manifest refraction sphere)
mMPS	Valor médio do ponto de strain principal máximo, sigla derivada da língua inglesa (mean maximum principal strain)
mW/cm²	Miliwatts por centímetro quadrado
nm	Nanômetro

OCE	Elastografia por coerência óptica, sigla derivada da língua inglesa (ocular coherence elastography)
OCT	Tomografia de coerência óptica, sigla derivada da língua inglesa (ocular coherence tomography)
OH	Ohio
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORA	Analisador de resposta ocular, sigla derivada da língua inglesa (Ocular Response Analyzer)
PGs	Proteoglicanos
PMMA	Polimetilmetacrilato
RM	Refração manifesta
SAI	Índice de assimetria de superfície, sigla derivada da língua inglesa (surface asymmetry index)
SE	Equivalente esférico, sigla derivada da língua inglesa (spherical equivalent)
SphAb	Aberração esférica, sigla derivada da língua inglesa (spherical aberration)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCP	Poder corneano total, sigla derivada da língua inglesa (total corneal power)
TCyl	Cilindro tomográfico, sigla derivada da língua inglesa (tomographical cylinder)
TIMP	Inibidores teciduais de metaloproteinases, sigla derivada da língua inglesa (tecidual inhibitors of metalloproteinases)
UCVA	Acuidade visual não corrigida, sigla derivada da língua inglesa (acuidade visual não corrigida)
UFPR	Universidade Federal do Paraná
USP	Universidade de São Paulo
Vs	Versus
WHO	Organização Mundial da Saúde, sigla derivada da língua inglesa (World Health Organization)

2D   Duas dimensões

3D   Três dimensões

SÍMBOLOS

N   Grupo amostral

P   Valor de p – probabilidade de significância

°   Graus

%   Porcentagem

<   Menor

=   Igual

>   Maior

±   Mais ou menos

μm   Micrômetros ou micra

TABELAS

Tabela 1 -	Características dos principais anéis comercialmente disponíveis.....	28
Tabela 2 -	Valores obtidos com modelo de análise de elementos finitos para córneas normais e com ceratocone	39
Tabela 3 -	Comparação dos dados epidemiológicos da amostra entre grupos.....	58
Tabela 4 -	Comparação dos dados pré-operatórios refracionais entre grupos	59
Tabela 5 -	Comparação dos dados pré-operatórios tomográficos da córnea (índices de poder) entre grupos.....	60
Tabela 6 -	Comparação dos dados biomecânicos da córnea pré-operatórios entre grupos.....	61
Tabela 7 -	Características cirúrgicas analisadas.....	62
Tabela 8 -	Resumo dos parâmetros dos anéis implantados por grupo	62
Tabela 9 -	Comparação entre pré e pós-operatório das variáveis refracionais e tomográficas no grupo 1.....	63
Tabela 10 -	Correlação entre melhor acuidade visual pós-operatória e dados refracionais e tomográficos pré-operatórios no grupo 1	64
Tabela 11 -	Correlação entre melhor acuidade visual pós-operatória e dados biomecânicos pré-operatórios no grupo 1.....	66
Tabela 12 -	Correlação entre melhor acuidade visual pós-operatória e as mudanças refracionais e tomográficas causadas pelo ICRS no grupo 1	67
Tabela 13 -	Correlação entre o ganho de linhas de visão com a melhor correção e dados refracionais e tomográficos pré-operatórios no grupo 1	68
Tabela 14 -	Correlação entre o ganho de linhas de visão com a melhor correção e as mudanças refracionais e tomográficas causadas pelo ICRS no grupo 1	70
Tabela 15 -	Correlação entre o ganho de linhas de visão com a melhor correção e dados biomecânicos pré-operatórios no grupo 1.....	71
Tabela 16 -	Correlação entre parâmetros biomecânicos e mudanças corneanas causadas pelo ICRS	72

Tabela 17 -	Comparação entre pré e pós-operatório das variáveis refracionais e tomográficas no grupo 2.....	75
Tabela 18 -	Correlação entre parâmetros biomecânicos e mudanças corneanas causadas pelo ICRS/CXL	76
Tabela 19 -	Comparação entre dados refracionais pós-operatórios entre grupos 1 e 2.....	77
Tabela 20 -	Comparação entre dados tomográficos - índices de poder - pós-operatórios entre grupos 1 e 2.....	78
Tabela 21 -	Comparação entre dados tomográficos - índices de assimetria e elevação - pós-operatórios entre grupos 1 e 2.....	79
Tabela 22 -	Comparação entre mudanças tomográficas e refracionais entre grupos 1 e 2.....	80

FIGURAS

Figura 1 -	Aberrações de frentes de onda (Polinômio de Zernike).....	16
Figura 2 -	Imagem obtida com tomógrafo Galilei de paciente submetido a implante de anel intraestromal	24
Figura 3 -	Representação do tomógrafo de córnea duplo scheimpflug	46
Figura 4 -	Imagem de um exame de tomografia de córnea.....	46
Figura 5 -	Mapa paquimétrico com molde para localização de centro de segmentos intracorneanos de anel.....	48
Figura 6 -	Wavefront corneano obtido pelo tomógrafo de córnea duplo Scheimpflug	49
Figura 7 -	Relatório geral de simulação gerado por modelo finito de elementos.....	51
Figura 8 -	Relatório estrutural de simulação gerado por modelo finito de elementos.....	51

GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Correlação linear de Pearson entre a melhor acuidade visual com correção pós-operatória e a posição do centro do segmento de anel implantado nos eixos x e y no grupo 1	65
Gráfico 2 -	Correlação linear de Pearson entre a melhor acuidade visual com correção pós-operatória e o volume corneano pré-operatório no grupo 1	65
Gráfico 3 -	Correlação linear de Pearson entre o ganho de linhas de visão corrigida e fatores pré-operatórios no grupo 1.....	69
Gráfico 4 -	Correlação linear de Pearson entre o ganho de linhas de visão corrigida e fatores cirúrgicos no grupo 1	69
Gráfico 5 -	Correlação linear de Pearson entre o ganho de linhas de visão corrigida e mudanças tomográficas no grupo 1	71
Gráfico 6 -	Correlação linear de Pearson entre o “strain” médio e mudanças tomográficas no grupo 1	73
Gráfico 7 -	Correlação linear de Pearson entre a posição y do valor máximo do “strain” principal máximo e parâmetros tomográficos pré-operatórios no grupo 1	73
Gráfico 8 -	Correlação linear de Pearson entre a posição y do valor máximo do “strain” principal máximo e mudanças tomográficas no grupo 1	74
Gráfico 9 -	Diagrama de dispersão da correlação entre o valor médio de “strain” pré-operatório e alterações tomográficas após ICRS e ICRS/CXL	81
Gráfico 10 -	Diagrama de dispersão da correlação entre o maior valor de “strain” principal máximo pré operatório e alterações tomográficas após ICRS e ICRS/CXL.....	82
Gráfico 11 -	Diagrama de dispersão da correlação entre a posição na coordenada y do maior valor do “strain” principal máximo e alterações tomográficas após ICRS e ICRS/CXL.....	83

RESUMO

Serpe CC. *Influência de fatores biomecânicos e tomográficos no resultado cirúrgico do implante de anel intraestromal isolado e associado ao crosslinking em pacientes com ceratocone* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Objetivo: Determinar e comparar a resposta tomográfica e visual do implante de anel intraestromal (ICRS) isolado versus associado a crosslinking de córnea (ICRS+CXL) e sua relação com fatores biomecânicos pré-operatórios. **Métodos:** Estudo prospectivo comparativo transversal não randomizado que analisou 44 pacientes com ceratocone insatisfeitos com sua acuidade visual corrigida. Grupo 1 foi submetido a apenas ICRS (n=27) e Grupo 2 a ICRS+CXL em mesmo tempo cirúrgico (n=22) quando identificado sinais de progressão da doença. Dados tomográficos pré e pós-operatórios foram obtidos com tomógrafo de córnea *dual Scheimpflug*. Modelo finito de elementos (FEM) foi utilizado para a obtenção de variáveis biomecânicas pré-operatórias corneanas de *strain* (*strain* principal máximo, MPS): a média do MPS (mMPS) e o valor do pico (hMPS) e sua respectiva posição relativa ao vértex da córnea (hMPSx, hMPSy). A acuidade visual e os resultados tomográficos finais e sua variação (Δ , diferença entre o pós e o pré-operatório) dos grupos 1 e 2 foram analisados, comparados e correlacionados com fatores biomecânicos pré-operatórios de *strain*. **Resultados:** Não houve diferenças pré-operatórias estatisticamente significativas entre os grupos. As ceratometrias mais curva (K2) e máxima (Kmax), o índice de assimetria inferior-superior (IS) e o coma sofreram redução em ambos os grupos. A acuidade visual corrigida foi estatisticamente melhor após ICRS, mesmo permanecendo com maior valor de IS pós-operatório (p=.03 e p=.04, respectivamente). Houve aumento do volume corneano (CV) no grupo 1 e redução do CV (p=.002) e do ponto mais fino corneano (p=.0004) no grupo 2. Houve correlação significativa positiva após ICRS entre mMPS e a alteração (Δ) da asfericidade; e negativa entre mMPS e a Δ do CLMI após ICRS+CXL. hMPS correlacionou-se com a Δ de K2, Kmax, IS e coma após ICRS+CXL. hMPSy apresentou correlação com a Δ de K2, Kmédio e aberração esférica após ICRS e com a Δ de coma e IS após ICRS+CXL. **Conclusão:** O implante de anel intraestromal apresentou melhor acuidade visual corrigida final quando não associado a crosslinking. A análise do pico de *strain* principal máximo poderia personalizar o tratamento, uma vez que apresentou correlação com a redução do K2, Kmax, IS e coma após ICRS+CXL. A posição y do hMPS correlacionou-se com a redução do K2, Kmédio e aberração esférica após ICRS e melhora da assimetria após ICRS+CXL por redução de coma e IS.

Descritores: Ceratocone; Córnea; Doenças da córnea; Cirurgia da córnea a laser; Tomografia; Biomecânica.

ABSTRACT

Serpe CC. *Comparison of intracorneal rings alone or combined with crosslinking and its correlation to preoperative biomechanics* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Purpose: To compare the results of intrastromal corneal rings (ICRS) alone or combined with same-day crosslinking (CXL) and investigate the relationship of preoperative corneal biomechanics data on the outcomes. **Methods:** Prospective nonrandomized transversal comparative study. Forty-nine eyes of 44 keratoconus patients dissatisfied with corrected distance visual acuity underwent ICRS only (n=27) or same day ICRS+CXL (n=22) if progression signs were present. Tomographic data was obtained with a dual Scheimpflug analyzer, and eye-specific finite-element models (FEM) were used to derive 3 variables related to preoperative biomechanical strain (maximum principal strain, MPS): mean MPS (mMPS), highest local MPS value (hMPS) and position (hMPSx, hMPSy). The relationship between preoperative strain data and the change (Δ , difference between post and preoperative data) in tomographic parameters was also investigated. **Results:** There were no preoperative significant differences between groups. S Steepest (K2) and maximum keratometry (Kmax), I-S index, coma and CLMI significantly improved in both groups. CDVA was significantly better after ICRS alone, (p=.03), whereas corneal asymmetry measured through the IS index was better after CXL + ICRS (p=.04). In group 1, hMPSy significantly correlated with K2, Tcyl, Kmean and spherical aberration Δ whereas mMPS significantly correlated with eccentricity Δ . In group 2, hMPS significantly correlated with K2, Kmax, IS and coma Δ and hMPSy significantly correlated with IS and coma Δ . mMPS significantly correlated with CLMI Δ . **Conclusion:** ICRS alone seems to be the most suitable option to improve visual acuity whereas combined ICRS+CXL provided better cornea regularizing results. Pre-op peak strain (hMPS) was predictive of the extent of regularization and flattening after ICRS+CXL as it was correlated with K2, Kmax, IS and coma decrease. Knowledge of the strain distribution in keratoconic corneas and its relation to corneal surgical outcomes could lead to more personalized decision-making for ICRS alone or in combination with CXL.

Descriptors: Keratoconus; Cornea; Corneal diseases; Corneal surgery, laser; Tomography; Biomechanics.

1 INTRODUÇÃO

---

1 INTRODUÇÃO

O ceratocone é uma doença ectásica da córnea, bilateral, caracterizada por afinamento e protusão corneanos de caráter progressivo. Costuma iniciar durante a puberdade e progredir até a terceira década de vida, quando na maior parte dos casos torna-se estável ¹.

O principal elemento de ligação do estroma corneano é o colágeno do tipo 1, organizado em lamelas que cruzam com a matriz extracelular, conferindo tanto rigidez como transparência. Alterações intrínsecas na matriz lamelar durante o alinhamento do colágeno levam a uma instabilidade biomecânica, cursando com a deterioração da elasticidade e rigidez corneana e um subsequente encurvamento do tecido, que clinicamente resulta em uma piora da acuidade visual em razão do astigmatismo irregular, miopia progressiva, aberrações de alta ordem, assim como às cicatrizes e opacidades após hidropsia ¹.

Para uma qualidade visual ideal, os raios de luz devem atravessar os meios oculares transparentes, córnea e cristalino e atingirem um único ponto na retina, a fóvea. Assimetrias ou alterações desse percurso geram aberrações oculares. Estas aberrações podem ser de baixa ou alta ordem. As de baixa ordem têm maior impacto na qualidade visual e são sobretudo a miopia, a hipermetropia e o astigmatismo. Já as aberrações de alta ordem estão presentes em pequena quantidade em olhos normais, mas, em grande quantidade em olhos com assimetrias na córnea, como no ceratocone. As mais significativas na função visual são o coma e a aberração esférica ².

Dentre as propriedades topográficas da córnea, três são as mais importantes para sua função óptica: a forma, a curvatura e o poder refrativo. A forma e a curvatura são propriedades geométricas; e o poder funcional. A forma determina sua curvatura, que consequentemente define seu poder refrativo. A tomografia de córnea avalia as porções anterior e posterior da córnea e gera mapas de curvatura, paquimetria, elevação e aberrações de alta ordem. Os mapas de elevação avaliam a forma da córnea comparando-a com uma superfície de referência. Isso detecta

assimetrias na forma da córnea de modo diferente à realizada pelos mapas de curvatura ³. A avaliação tomográfica da córnea em pacientes com ceratocone traz maior quantidade de informações para a avaliação pré-operatória, além da curvatura realizada pelos topógrafos, identificando fatores adicionais que podem melhorar o planejamento cirúrgico do implante de anel intraestromal; no entanto, mantém-se incapaz de prever o resultado tomográfico e visual de maneira individualizada.

Atualmente, há uma série de opções para o tratamento do ceratocone, que compreendem, desde a correção óptica até a estabilização da doença. Dentre elas, estão: óculos ¹, lentes de contato (gás-permeáveis rígidas, gelatinosas ou híbridas) ⁴, anéis intraestromais (ICRS) ⁵, crosslinking (CXL) ⁶ e as ceratoplastias lamelar ou penetrante ⁷.

O objetivo do implante dos anéis intraestromais é induzir uma alteração geométrica na curvatura central corneana, e assim reduzir o erro refrativo e a ceratometria média. Este remodelamento corneano resulta ainda em uma melhora na qualidade visual da córnea, geralmente, associada a uma redução nas aberrações ópticas ^{4, 5}. Na atualidade, os principais anéis disponíveis comercialmente para esta finalidade são: Intacs (Addition Technology, Inc, Fremont, CA), Ferrara (Ferrara Ophthalmics Ltd.), Corneal Ring (Viontech Company, Nova Lima, Brasil) e Keraring (Mediphacos Ltd, Belo Horizonte, Brasil).

Apesar do implante de anel intraestromal demonstrar melhora importante da morfologia corneana, não se pode prever com acurácia seus resultados refrativos, bem como sua capacidade de impedir a progressão da doença. Com o objetivo de parar a progressão da doença, vem-se demonstrando que a melhor opção seria associar o uso de anéis à realização de crosslinking (CXL) ⁶.

Os nomogramas quanto à escolha do segmento de anel são, atualmente, baseados em dados empíricos e subjetivos de cada cirurgião, adicionando a isso o desconhecimento de fatores biomecânicos da córnea e sua aplicabilidade clínica em pacientes com ceratocone. A inclusão das propriedades biomecânicas da córnea poderia, assim, melhorar os algoritmos de planejamento cirúrgico.

O sistema visual é baseado na relação biológica entre estrutura, mecânica e função. A compreensão desta relação e o conhecimento de sua heterogeneidade

fornece dados para um melhor diagnóstico e tratamento de doenças oculares. No entanto, os métodos atuais de avaliação biomecânica da córnea, especialmente in vivo, não podem ser de um modo geral diretamente interpretados ou comparados por diversas razões: diferentes escalas temporais, espaciais e módulos mecânicos. Além disso, a própria córnea normal mostra-se complicada por sua estrutura heterogênea e anisotrópica e pela influência de outros fatores, como a esclera e a pressão intraocular nas propriedades biomecânicas corneanas ⁸.

O modelo finito de elementos (FEM) vem sendo utilizado para simular a resposta biomecânica da córnea à cirurgia refrativa desde o final da década de 1980. Recentemente, a partir de mapas de elevação paciente-específicos e modelos baseados no alinhamento e distribuição específicos das fibras de colágeno, tornaram-se mais preditivos e com resultados clínicos e cirúrgicos mais fidedignos à realidade. Embora a completa etiologia do ceratocone ainda seja desconhecida, os efeitos mecânicos também vêm sendo simulados por FEM e mostram-se semelhantes em fenótipos distintos da doença ⁹.

O presente estudo propõe-se a comparar a resposta tomográfica e visual do implante de anel intraestromal isolado versus associado à crosslinking de córnea (ICRS/CXL) e sua relação com fatores biomecânicos e tomográficos pré-operatórios. Este conhecimento adicional a respeito de propriedades biomecânicas de pacientes com ceratocone poderá auxiliar no melhor entendimento da variabilidade de apresentações clínicas, bem como na melhor indicação e planejamento cirúrgico, possibilitando resultado visual satisfatório e personalizado a pacientes com ceratocone.

2 OBJETIVOS

---

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar e comparar parâmetros visuais, refracionais e tomográficos pós-operatórios e estudar sua correlação com características tomográficas e biomecânicas pré-operatórias da córnea de pacientes com ceratocone submetidos a implante de anel intraestromal isolado e associado a crosslinking.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Determinar a presença de diferença entre os resultados refracionais, visuais e tomográficos dos pacientes submetidos apenas ao implante de anel intraestromal e aqueles associados a crosslinking.
- b. Comparar as mudanças tomográficas da córnea (diferenciais) entre pacientes submetidos apenas ao implante de anel intraestromal e aqueles associados a crosslinking.
- c. Analisar a correlação entre a melhor acuidade visual corrigida com óculos obtida após implante de anel intraestromal com fatores refracionais, tomográficos e biomecânicos corneanos pré-operatórios, bem como com parâmetros cirúrgicos.
- d. Analisar a correlação entre o ganho de linhas de acuidade visual corrigida obtida após implante de anel intraestromal com fatores refracionais, tomográficos e biomecânicos corneanos pré-operatórios, bem como com parâmetros cirúrgicos.

- e. Detectar a presença de correlação entre parâmetros de “strain” tecidual com as mudanças refracionais e tomográficas, após implante de anel intraestromal.
- f. Detectar a presença de correlação entre parâmetros de “strain” tecidual com as mudanças refracionais e tomográficas, após implante de anel intraestromal associado a crosslinking.

3 REVISÃO DA LITERATURA

---

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CÓRNEA

3.1.1 Anatomia e estrutura

Anatomicamente, a córnea faz parte da túnica externa ocular, abrangendo 20% de sua área total, e circundada pela esclera, que compreende os 80% restantes. Em sua periferia há uma região de transição para a esclera chamada limbo esclerocorneano. A córnea em humanos possui um sexto da área total da camada externa do globo ocular. Anteriormente, relaciona-se com o filme lacrimal e as pálpebras, posterior com o humor aquoso, e perifericamente com a conjuntiva, cápsula de tenon e esclera ¹⁰.

A córnea humana pode ser dividida em seis camadas: epitélio, camada de Bowman, estroma, membrana pré-Descemet (Dua), Descemet e endotélio ^{10, 11}. Apresenta espessura central de quase 550 μm , e, gradualmente, espessa-se em direção à periferia, chegando a 700 μm . Mostra uma superfície prolada, isto é, mais curva no centro e mais aplanada na periferia ¹².

O estroma é a camada mais espessa da córnea e compreende 90% de sua espessura total. É composto por fibras colágenas, fibroblastos e fibras nervosas. O colágeno ocupa cerca de 70% do peso seco da córnea e é, sobretudo do tipo I, e em pequenas quantidades dos tipos III, V e VI. Estas fibras formam, aproximadamente, 300 a 500 lamelas dispostas de forma paralela à superfície ocular e são orientadas entre si com ângulos variados, menores que 90 graus no estroma anterior e quase ortogonais no posterior. Ocorre também considerável heterogeneidade na orientação destas fibrilas lateral-temporal de acordo com olho direito ou esquerdo ^{9, 10}.

Colágenos, fibrinas, elastinas e outros distintos subtipos de polímeros presentes no tecido corneano apontam para diferentes funções biomecânicas. Glicosaminoglicanos (GAGs) são moléculas altamente polarizadas que atraem e retêm água, com a função de absorver choques mecânicos. Proteoglicanos (PGs) são

proteínas muitas das quais ligadas à GAGs, adquirindo funções semelhantes a estas. O espaçamento, por exemplo, entre as lamelas de colágeno adjacente, bem como fibrilas de colágeno, é de extrema importância para a transparência corneana e esta disposição é mantida por PGs. Hipóteses sobre a contribuição biomecânica de cada camada corneana podem ser realizadas baseadas nesta composição e distribuição ⁹.

O epitélio e o endotélio não possuem qualquer rede contínua de proteína e, assim, contribuem pouco à força biomecânica corneana. No entanto, a hidratação do tecido tem efeito significativo que, por sua vez, é regulada pela deturpção celular das células endoteliais ⁹.

A transparência, contorno, índice refrativo e regularidade de sua superfície determinam as propriedades ópticas da córnea. O filme lacrimal e o epitélio corneano contribuem para a regularidade da superfície. O poder refrativo da córnea é entre 40 e 44 dioptrias e constitui cerca de dois terços do poder refrativo total do olho. A córnea é avascular e rica em terminações nervosas. Muitas de suas características, incluindo sua força física, a estabilidade de seu formato e sua transparência são atribuídas à anatomia e propriedades bioquímicas do estroma. A manutenção do formato e a transparência corneana são fundamentais para a refração. Alterações sutis na curvatura corneana podem resultar em erros refrativos, bem como as alterações de regularidade da superfície ocular e espessura da córnea podem levar a distorções visuais ¹³.

3.1.2 Biomecânica

Testes mecânicos de tensão e compressão uniaxiais, possíveis, por métodos precisos de medidas da relação entre o estresse e o respectivo strain resultante, são utilizados como padrão ouro na caracterização mecânica de materiais ¹⁴. No entanto, esta avaliação, geralmente, causa alterações destrutivas ao material analisado. Assim, a estrutura e as propriedades funcionais de tecidos delicados e macios, como os da córnea, necessitam de métodos alternativos capazes de analisar propriedades biomecânicas *in vivo*, preservando suas características originais e função.

Diversas técnicas vêm sendo desenvolvidas para aferir propriedades biomecânicas da córnea. Estas são divididas em destrutivas *ex vivo* e não destrutivas

in vivo. As características mais comumente analisadas são o módulo elástico (módulo de Young ou módulo de armazenamento); o módulo de cisalhamento e o módulo de perda (viscosidade, também relacionado ao estresse do relaxamento, fluência e histerese). Todos obtidos a partir da observação do tempo e modo de deformação da amostra em resposta a uma força mecânica de duração e direção específicos ⁹.

A elasticidade compreende a capacidade de uma substância deformar-se reversivelmente sob estresse. A viscosidade, por sua vez, de alterar-se após a aplicação de uma força externa de cisalhamento e não voltar ao formato original após cessada esta força. A força ou tensão de cisalhamento consiste em toda tensão gerada a partir de forças que agem em direções semelhantes, em sentidos iguais ou contrários, mas, com intensidades diferentes no material analisado. Ambas propriedades são capazes de resistir à deformação, porém o viscoso resiste ao longo do tempo, e o elástico deforma-se imediatamente com a aplicação da força e retorna ao estado original quando cessada a respectiva força ⁹.

“Strain” é a resposta de um sistema a uma força de estresse aplicada. Quando um material ou sistema é submetido a uma força, este produz um estresse, que gera uma deformação material. Strain é uma variável adimensional e não apresenta termo traduzido para a língua portuguesa sem comprometer seu significado. A variável strain representa esta deformação ou deslocamento tecidual em função de uma posição inicial de partida, ou seja, é a quantidade de deformação na direção da força inicial aplicada, dividida pelo tamanho inicial do material. Deformações aplicadas perpendicularmente ao corte transversal são chamadas de strain normal, e a deformações aplicadas paralelas ao corte transversal são tensões de cisalhamento. O strain principal compreende o strain normal máximo e mínimo possível para um ponto específico em um elemento estrutural. A tensão de cisalhamento é zero na orientação onde ocorre o strain principal.

Por sua vez, o strain principal máximo representa a quantidade máxima de strain tracional possível para um específico ponto ou elemento estrutural. A tensão de cisalhamento também é zero onde ocorrem esses pontos. Valores elevados de tração estão associados a alto risco de falência material quando submetidos à deformação tecidual.

A córnea é um tecido viscoelástico, ou seja, apresenta tanto características viscosas como elásticas. Materiais viscoelásticos dissipam energia quando submetidos a uma força de estresse. A energia perdida nesse processo de dissipação é chamada de histeresis. Sua estrutura é heterogênea, suas propriedades biomecânicas variam, de acordo com sua localização espacial em 3D - e anisotrópica - as propriedades testadas variam ao longo de diferentes meridianos radiais. O estroma corneano possui importante variabilidade nas propriedades biomecânicas, de acordo com a profundidade, o que corresponde com o conhecimento sobre sua organização fibrilar de colágeno. Regiões do estroma anterior onde as lamelas de colágeno são mais entrelaçadas entre si apresentam maior rigidez que o estroma posterior, mas estas não parecem ser a única justificativa. Diversos estudos comprovaram diferenças biomecânicas da córnea de mamíferos do centro à periferia tecidual, bem como nos eixos nasal-temporal e superior-inferior ⁹.

Embora as técnicas *ex vivo* permitam diversas análises, a natureza destes testes induz a alguns possíveis erros, como diferente orientação fibrilar da real e pobre simulação da umidade tecidual presente *in vivo*. Contudo, pôde-se detectar a partir de técnicas *ex vivo* que a córnea humana apresenta resposta não linear estresse versus strain com o aumento progressivo de rigidez em altos strains; resposta não-linear viscoelástica com diferentes quantidades de histerese e estados iniciais; as córneas paracentral e a periférica são mais rígidas que a central em função da orientação e número de fibrilas de colágeno; há um aumento natural da rigidez tecidual com a idade.

O primeiro equipamento capaz de avaliar características biomecânicas da córnea foi o Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, Inc., Depew, Nova Iorque), que utiliza sopros de ar em alta velocidade para quantificar a dinâmica da deformação corneana e seu restabelecimento original, como um indicador de histerese corneana (CH). Valores altos de CH indicam uma grande capacidade tecidual de absorver e dissipar a energia cinética. Já o fator de resistência corneano (CRF), outro indicador mensurado, é teoricamente o valor de toda a resistência elástica da córnea. Ambos CH e CRF possuem valores baixos em olhos com ceratocone e correlacionam-se com a severidade da doença; no entanto, possuem

performance inconsistente para a discriminação entre ceratocone forma frustra e inicial ¹⁵.

É interessante que, ambos índices CH e CRF, não sofrem alterações após CXL em pacientes com ceratocone. Apenas a área de loop da histerese (HLA) mostrou-se mais sensível na detecção de alterações biomecânicas após CXL e na diferenciação entre normais e suspeitos de ceratocone ¹⁵.

O Corvis STL (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemanha) é um tonômetro de não contato que utiliza a mesma perturbação por sopro de ar, no entanto sem variações de pressão. Disponível no mercado desde 2011, possui uma câmera Scheimpflug ultrarrápida que grava todo o processo de deformação corneana em um corte de 8 mm horizontal, permitindo uma análise direta das alterações do formato da córnea do início ao fim do exame. As diferenças das pressões aplicadas entre ORA e Corvis STL impossibilitam a comparação de resultados obtidos com este dois equipamentos ¹⁵.

Mas, mesmo estas duas tecnologias serem as únicas comercialmente disponíveis, são incapazes ainda de discriminar diferenças biomecânicas setoriais corneanas e necessitam de maiores estudos quanto à correlação e significados clínicos. A elastografia por coerência óptica (OCE) e a microscopia de Brillouin mostram resultados recentes in vivo e com a capacidade de analisar essas diferenças biomecânicas espaciais teciduais ¹⁵.

A elastografia por coerência óptica (OCE) é uma nova técnica não invasiva em estudo, que utiliza a interferência óptica de baixa coerência para quantificar o desvio do tecido estromal ao ser submetido à indentação por uma lente côncava. É um método promissor de aferição das propriedades biomecânicas, pois possui imagens de alta resolução espacial (micrômetros) e foi capaz de observar comportamentos diferentes entre as porções estromais anterior e posterior e entre os eixos superior/inferior e nasal/temporal ¹⁵.

A microscopia de Brillouin é também uma técnica óptica não invasiva em estudo que, por sua vez, utiliza-se do princípio de que os fótons teciduais apresentam uma variação de frequência quando submetidos a uma luz monocromática e esta variação está relacionada à densidade desse tecido e suas propriedades biomecânicas

¹⁵. Estudos vêm apresentando mapas de distribuição da elasticidade tecidual em profundidade com resoluções especiais em escalas micrométricas em botões de córneas humanas com e sem ceratocone ex vivo ¹⁶, córneas de porco antes e após CXL ex vivo e em córneas humanas in vivo ¹⁵.

Por fim, a criteriosa quantificação de alterações nas propriedades biomecânicas e o conhecimento das diferentes condições fisiológicas de células e tecidos de diversas doenças, mas mais especificamente da córnea de pacientes com ceratocone, podem possibilitar o diagnóstico mais precoce e auxiliar na escolha de tratamentos cirúrgicos personalizados e com resultados pós-operatórios de maior previsibilidade.

3.1.3 Função óptica

A córnea é o elemento de maior poder refrativo ocular, sendo responsável por dois terços do poder focal do olho e, assim, tem um papel fundamental na qualidade visual da imagem formada na retina. Sua função óptica é determinada por sua asfericidade e pela importante diferença entre os índices refrativos na interface ar-córnea. Imperfeições no formato corneano impedem que o raio de luz convirja do infinito até um único ponto na retina. Estes erros no foco visual são conhecidos como aberrações ópticas e são responsáveis pela queda na performance visual.

Pacientes que possuem acuidade visual de 20/20 pela tabela de Snellen podem estar insatisfeitos com sua visão em função da presença destas aberrações oculares. No entanto, a magnitude das aberrações de alta ordem que permitem uma qualidade visual aceitável aumentam a profundidade de foco considerando o tamanho da pupila que ainda não foi determinada e pode variar muito em diferentes situações ².

A aberração óptica total compreende a aberração corneana associada à aberração interna ou cristaliniana. Aproximadamente, 90% das aberrações totais ópticas são em função da córnea, sendo assim é muito importante sua avaliação para a análise da qualidade óptica ¹⁷. A principal aberração é o defocus – positivo (hipermetropia) e negativo (miopia) –, seguida do astigmatismo, ortogonal ou oblíquo. As aberrações ópticas de alta ordem de maior prevalência em córneas

normais são as de terceira e quarta ordem ¹⁸. Estas aberrações podem ser aferidas por meio da tecnologia de frentes de onda.

O princípio geral desta tecnologia e da óptica fisiológica considera a direção dos raios que entram no olho, como a frente de onda ocular, e o desvio do raio de sua direção ideal como o erro de frente de onda. Como resultado da variedade de princípios utilizados, incluindo Ray tracing, Hartmann-Shack, Tscherning e retinoscopia automática, os valores das aberrações por frentes de onda encontrados são diferentes ¹⁹.

A aberrometria por frentes de onda compreende a captação do reflexo de uma fonte de luz de ondas infravermelhas, semelhante ao resultado de quando uma pedra é atirada contra a superfície de um lago. As propriedades ópticas oculares irão desviar a forma padrão de frentes de onda, o que será denominado de erro de frente de onda. Este erro então será capturado por um sensor e decomposto por uma equação matemática, neste caso um polinômio, que é a expressão de um número finito de termos, construídos a partir de variáveis e constantes, denominado Equação Polinomial de Zernike ou, simplesmente, Polinômio de Zernike ².

Os polinômios são as equações mais adequadas para representar aberrações ópticas, pois possibilitam a decomposição de toda a informação de frentes de onda obtida em qualquer ordem, esta, assim, pode ser analisada de modo independente e isoladamente. Os polinômios de Zernike são as equações mais utilizadas para decompor as frentes de onda e este decompõe-se em diferentes ordens, com um ou mais termos cada ²⁰. (Figura 1)

Fonte: Imagem de Claudio Rocchini. Disponível em: (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>, jul. 2014). Acesso em 05/03/2014.

Figura 1 - Aberrações de frentes de onda (Polinômio de Zernike). Decompostas e representadas até a 5ª ordem

A ordem zero possui apenas um termo que representa uma constante. A primeira ordem possui dois termos, que representam o tilt para os eixos x e y. A segunda ordem possui três termos, os quais representam o defocus e o astigmatismo regular nos eixos vertical e horizontal. A terceira ordem demonstra o coma e o trifoil em quatro termos. Em um padrão semelhante, a quarta ordem representa a aberração esférica, o astigmatismo secundário e o tetrafoil em cinco termos. As primeira e a segunda ordens são chamadas de aberrações de baixa ordem e as demais, aberrações de alta ordem ²⁰.

Em olhos normais, as aberrações de alta ordem são de menor magnitude comparadas às de baixa ordem, contribuindo com menos de 10 % de toda aberração ocular e, assim, podem ter baixo impacto na qualidade visual. Já em olhos com

grandes aberrações ópticas, como naqueles com ceratocone, pós-cirurgias refrativas ou com cicatrizes corneanas, a decomposição de Zernike envolve a criação de inúmeras funções matemáticas básicas que requerem cálculos complexos para representá-los corretamente e, por aumentarem as aberrações de alta ordem, podem se tornar extremamente relevantes para a avaliação da qualidade visual ².

Apesar da variabilidade, a aberração esférica de quarta ordem da superfície anterior da córnea possui valores positivos e a posterior, negativos, justificando as baixas aberrações esféricas da córnea de pacientes jovens. A interface posterior participa apenas em uma pequena parte da compensação da aberração do tipo coma presente em toda a córnea ¹⁸.

Os valores de aberração esférica sofrem influência do diâmetro pupilar. Se o tamanho da pupila for considerado fixo, a aberração esférica altera-se em função da asfericidade, do índice refrativo e do raio de curvatura. Se o índice refrativo, diâmetro pupilar e a asfericidade forem considerados constantes, a aberração esférica diminuirá com o aplanamento da superfície corneana e aumentará como seu encurvamento ²¹. Valores elevados de aberração esférica reduzem a sensibilidade ao contraste e há uma perda do foco visual, que pode ser incômoda em ambientes com baixa luminosidade onde a midríase causa um aumento da aberração esférica.

O sistema do aparelho Galilei pode extrapolar informações sobre as frentes de onda corneanas por meio das curvaturas anterior e posterior da córnea pela análise matemática dos mapas de elevação ²². Estudos prévios já haviam validado o uso da videoceratoscopia para avaliação das aberrações da superfície anterior da córnea ²³. Tanto os mapas de wavefront e os índices RMS são obtidos para o vértex corneano e então recalculados para o centro pupilar, em zonas ópticas de diâmetros variáveis, mas, usualmente de 6 mm.

Alguns pesquisadores utilizaram as aberrações de alta ordem para distinguir o ceratocone inicial de córneas normais e outros para graduar a severidade do ceratocone ²⁴. Sabe-se até o presente momento que todas as aberrações, com exceção do trifoil horizontal e o tetrafoil horizontal e vertical, são significativamente maiores em pacientes com ceratocone comparados àqueles normais. E dentre os índices

correlacionados, os de assimetrias nos 3 e 5 mm centrais tiveram muito forte correlação com as aberrações de alta ordem ²⁵.

Maeda *et al.* citam em um de seus trabalhos que o coma e a aberração esférica são maiores em pacientes com ceratocone moderado comparados aos de forma frustra, com dominância para a aberração do tipo coma. Esta observação indica que a primeira manifestação de assimetria corneana no ceratocone é vertical e, com a evolução, vertical e horizontal.²⁶ As aberrações esféricas, no entanto, têm maior associação com a média ceratométrica e índices de assimetria, tanto nos 3 como nos 5 mm centrais, com o coma.²⁵

3.2 CERATOCONE

A existência de córneas cônicas são descritas na literatura por cerca de três séculos. Entre as diversas populações, descreve-se incidência de ceratocone entre 1.3 e 25 casos por 100.000 habitantes por ano e prevalência entre 8.8 e 229 a cada 100.000 habitantes ²⁷. O surgimento constante de novos métodos complementares de imagem da córnea levaram a um aumento dos estudos sobre suas alterações estruturais e funcionais ²⁸.

O ceratocone é, essencialmente, uma doença bilateral, progressiva, assimétrica, caracterizada por um afinamento e protrusão da córnea. Estas alterações levam ao surgimento de miopia, astigmatismo irregular e aumento de profundidade da câmara anterior, com consequente diminuição da acuidade visual ^{1, 28}. É uma patologia não-inflamatória, que, geralmente, se inicia na puberdade, com variáveis graus de progressão, até as terceira ou quarta décadas de vida, quando há a estabilidade da doença. Sabe-se ser de causa multifatorial, multigênica, com herança complexa, com fatores ambientais, como o prurido ocular, de igual importância para seu aparecimento ²⁸.

A superfície anterior da córnea é o maior componente refrativo ocular e é significativamente distorcida no ceratocone ¹. A protrusão assimétrica da córnea é a principal causa do astigmatismo irregular. Esta deformidade afeta, tanto a curvatura

anterior como a posterior da córnea ²⁹. Olhos com ceratocone possuem elevadas aberrações de alta ordem e baixos índices de histeresis corneana e fator de resistência.

Nos estágios iniciais, o erro refrativo pode ser facilmente corrigido pelo uso de óculos ou lentes de contato gelatinosas. Com a progressão da doença, apenas as lentes de contato rígidas podem fornecer boa acuidade visual. Na ausência de melhora visual com as lentes rígidas ou dificuldade de adaptação com as mesmas, propõe-se o tratamento cirúrgico com o anel intraestromal ou, em último caso, o transplante de córnea ²⁸.

3.2.1 Alterações estruturais e biomecânicas no ceratocone

O ceratocone é uma doença ocular potencialmente debilitante de importante componente biomecânico. É de etiologia genética e ambiental multifatorial, com uma série de marcadores estruturais e moleculares associados.

Sabe-se que córneas com ceratocone apresentam regulação anormal de collagenases, proteinases e inibidores teciduais de metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs) tipos 1 e 3, responsáveis pelo aparecimento da organização anormal do colágeno estromal, perda das fibrilas de colágeno de ancoragem próximas à Bowman e afinamento estromal.³⁰ Estas microfibrilas apresentam-se em menor quantidade, desde o estroma anterior até a membrana de Descemet, uma área que é densamente povoada em córneas normais e, por outro lado, concentradas justapostas ao epitélio (posteriormente a este), o que não ocorre em córneas normais (onde há uma distribuição mais homogênea). É dito que estas microfibrilas sub-epiteliais são produzidas tardiamente ao longo da progressão do ceratocone em resposta a uma alteração biomecânica com o objetivo de fortalecer o estroma anterior e prevenir roturas no ápice do cone. Assim, o aumento dessa atividade enzimática tecidual parece justificar a perda da organização tecidual original, com um enfraquecimento de toda a córnea mas, sobretudo, focal, resultando em um ciclo de afinamento, aumento de strain e redistribuição do estresse ³¹.

Alterações na geometria corneana também afetam a distribuição de estresse. Regiões finas e planas estão associadas a maior estresse que regiões espessas e

curvas. Em córneas com ceratocone, a área tecidual fraca, caracterizada por uma área de baixo módulo elástico circundada por outra área de elevado módulo elástico, sofre maior deformação quando submetida à pressão intraocular. Esta maior deformação pode resultar em afinamento explicado pelo coeficiente de Poisson, uma propriedade da engenharia de materiais. À medida que a córnea afina, a distribuição de estresse torna-se mais assimétrica e a córnea deforma ainda mais na região mais fina e com maior estresse. Essa cascata de compensação biomecânica de reduzir o estresse local com o aumento de curvatura e posterior afinamento torna-se cíclico e explica a progressão clínica da doença ³⁰.

3.2.2 Métodos diagnósticos do ceratocone

Na última década, houve avanços significativos nos métodos de mensuração das propriedades biomecânicas da córnea, tanto *ex vivo* como *in vivo*. Contudo, o método diagnóstico padrão ouro do ceratocone mantém-se baseado nos achados biomicroscópicos associados aos exames complementares como paquimetria, ceratometria, topografia e tomografia de córnea ¹.

Os achados biomicroscópicos são muitas vezes característicos. Há uma protrusão excêntrica da córnea, geralmente, inferior, mais facilmente evidenciada nos casos avançados; e apresentam estrias no estroma posterior, logo anterior à membrana de Descemet, que desaparecem com o aumento transitório da pressão externa ao globo ocular, denominadas estrias de Vogt ²⁷.

A ceratometria em um paciente com ceratocone pode detectar uma córnea curva, com alto astigmatismo e/ou miras distorcidas.

A videoceratoscopia computadorizada foi primeiramente utilizada para o diagnóstico de ceratocone nos anos 1980. Uma zona de maior poder dióptrico circundada por zonas de menores poderes, a assimetria do poder corneano superior-inferior e a perda de alinhamento do eixo mais curvo acima e abaixo do meridiano horizontal (*skew*) foram designados como característicos de ceratocone ²⁸.

A medida da espessura da córnea é essencial para o diagnóstico, classificação, acompanhamento e tratamento do paciente com ceratocone. Esta pode ser realizada

além de maneira isolada com a paquimetria ultrassônica, por mapas paquimétricos obtidos com os tomógrafos de córnea. A ultrassônica possui limitações pois, além de observar a espessura de um único ponto da córnea, por ser uma técnica de contato depende da experiência de quem a realiza, ou seja, é examinador-dependente ³². Em pacientes com ceratocone, o mapa paquimétrico revela um afinamento localizado da córnea em relação à córnea normal e uma alteração na relação entre a paquimetria central e a periférica ³³. Estudos mostram, no entanto, que embora haja um afinamento progressivo com o decorrer da doença, o volume corneano não possui correlação direta com este afinamento. Nos ceratocones em estágios iniciais, pode haver uma redistribuição do volume corneano sem perda de tecido, justificando a redução paquimétrica, sem redução de seu volume ³⁴.

A crescente demanda por melhores resultados nas cirurgias oftalmológicas e no diagnóstico precoce de algumas patologias estimulou o desenvolvimento dos tomógrafos de córnea. Estes novos equipamentos criam modelos tridimensionais da córnea e possibilitam a medida não somente da superfície anterior como também da curvatura posterior da córnea ³⁵, com uma melhor estimativa do poder refrativo total corneano do que aqueles que avaliavam apenas a superfície anterior. Muitos índices corneanos baseados, então, em elevação, mapas paquimétricos ou mapas de aberração melhoraram a sensibilidade para o diagnóstico das formas frustras e subclínicas do ceratocone ³⁶.

Atualmente, citam-se como exemplos de tomógrafos de córnea o Orbscan, o Pentacam e o Galilei.

O Orbscan (Bausch e Lomb, Rochester, Nova Iorque, EUA) foi o primeiro tomógrafo de córnea e utiliza a tecnologia do escaneamento em fenda óptica para avaliar o mapa paquimétrico de espessura corneana e a elevação anterior e posterior, bem como os mapas ceratométricos. Uma versão posterior, o Orbscan II, combinaria esta tecnologia com a topografia com os discos de Plácido. Estudos recentes mostraram que é menos acurado que as versões mais recentes Pentacam e Galilei, resultando em erros de medida mais frequentes ³⁵.

O Pentacam (Oculus, Wetzlar, Alemanha) foi o primeiro a utilizar a tecnologia com câmera de Scheimpflug, representando um grande avanço na

tomografia de córnea. As câmeras de Scheimpflug, que giram 360 graus ao redor do eixo óptico ocular com um feixe de luz monocromático de 475 nm de comprimento de onda, adquirem imagens seccionais do segmento anterior do olho, desde a superfície anterior da córnea até a superfície posterior do cristalino. O software do aparelho então converte as imagens tridimensionais da córnea em dados topográficos ³⁷.

O princípio do Scheimpflug foi utilizado pelos tomógrafos de córnea: Pentacam (Oculus, Wetzlar, Alemanha), com apenas uma câmera, e Galilei (Ziemer Ophthalmics System AG, Port, Suíça), com duas câmeras rotatórias. A aquisição da imagem pelo Pentacam é mais demorada que outros aparelhos e, mesmo que o software considere esta imagem válida, este tempo maior de obtenção da imagem pode influenciar na fixação do paciente durante a realização do exame e, assim, sua acurácia, com baixa correlação de dados com outros equipamentos ³⁸.

O Galilei é um exame diagnóstico não invasivo que avalia o segmento anterior do globo ocular por meio da topografia de córnea, paquimetria, poder total corneano, mapas de elevação, profundidade da câmara anterior e mapa de aberrações corneanas ³⁹.

Este aparelho utiliza-se dos dois sistemas: as imagens de Plácido, que fornecem informações sobre curvatura, e as imagens Scheimpflug, que dão precisão aos mapas de elevação. Ele combina duas câmeras rotatórias Scheimpflug e consegue medir mais de 122 mil pontos da córnea por exame ⁴⁰. Esse sistema duplo Scheimpflug é capaz de avaliar a curvatura anterior e a posterior da córnea, aumentando sua acurácia diagnóstica para valores de astigmatismo, mesmo com descentrações oculares durante o exame.

O poder total e o astigmatismo total corneanos são calculados no Galilei pela tecnologia de Ray-tracing. Esse sistema avalia a propagação dos raios incidentes paralelos entre si e utiliza a lei de Snell para avaliar a refração desses raios por meio das curvaturas anterior e posterior da córnea. Os raios refratados atingem a superfície posterior, não mais paralelos em função dos diferentes índices de refração entre os meios ar-córnea-humor aquoso.

O tomógrafo de córnea Galilei é ainda capaz de obter imagens de todo o segmento anterior do olho, o que inclui a córnea, a íris, a pupila, a câmara anterior e o cristalino. Com estes dados, pode-se analisar o formato e a espessura da córnea, o tamanho pupilar, o tamanho, o volume e o ângulo da câmara anterior, além das imagens Scheimpflug. A superfície anterior da córnea é estudada por uma combinação de informações dos discos de Plácido e do sistema Scheimpflug e a superfície posterior, apenas por Scheimpflug.

Os mapas de elevação gerados por esses equipamentos resultam da comparação da forma da córnea estudada com uma superfície de referência padrão perfeita. O objetivo é visualizar assimetrias ou abaulamentos de forma que não possam ser visualizados somente por análise de curvatura. Estes mapas de elevação podem ser comparados a superfícies de referência esféricas “Best fit sphere (BFS)” ou superfícies tóricas e asféricas “Best fit toric asphere (BFTA)”, que têm o objetivo de observar somente assimetrias, eliminando o efeito do astigmatismo. O modelo tórico-elipsoide ou tórico-asférico é obtido incorporando a diferença de curvatura entre os dois meridianos principais (astigmatismo corneano) e a asfericidade média da córnea avaliada ²¹.

A capacidade de discriminação entre córneas normais e córneas com ectasia atingiu melhor performance com a utilização do BFTA comparado ao BFS, bem como a elevação da superfície posterior comparada à anterior. As formas frustas ou subclínicas de ceratocone devem ter elevadas irregularidades de elevação que, no entanto, não podem ser visualizadas com uma superfície apenas esférica como o BFS ³.

Em um estudo com 50 olhos de pacientes com ceratocone, medidas de ceratometria e paquimetria foram analisadas quanto à repetibilidade pelos três aparelhos: Galilei, Orbscan II e Pentacam HR. Estas, embora de alta repetibilidade, tiveram piores resultados apenas com o Orbscan II ⁴¹. Sogütlü e colaboradores observaram que há limitações com o Pentacam na reconstrução da superfície posterior da córnea em pacientes submetidos a implante de anel intraestromal na área logo posterior ao anel. Assim, apenas a porção central corneana poderia ser analisada com acurácia ⁴². Não há descrição semelhante com relação ao Galilei, mas este

parece diminuir esta limitação em função de seu duplo sistema de câmeras Scheimpflug. (Figura 2)

Figura 2 - Imagem obtida com tomógrafo Galilei de paciente submetido a implante de anel intraestromal. Pode-se observar dificuldade de reconstrução da superfície posterior por de trás do segmento de anel por uma das câmeras – ausência de traçado verde em imagem da direita - , no entanto, perfeita análise pela câmera da direita – presença do traçado em toda superfície posterior

3.2.3 Qualidade óptica e performance visual no ceratocone

Geralmente, mudanças topográficas são as alterações iniciais do paciente com ceratocone; a acuidade visual, no entanto, não está intrinsicamente relacionada a estes achados. Embora existam fatores complexos envolvidos nesse processo de caracterização da performance visual do paciente com ceratocone como: presença de cicatrizes corneanas, elevação da superfície posterior, e a compensação intraocular dessas mudanças, a elevação da superfície anterior é considerada a de maior

importância ⁴³. Contudo, até a presente data, não se sabe como características oculares individuais de pacientes com ceratocone influenciam e com que importância a acuidade visual mais especificamente.

Com base em modelos ópticos tridimensionais e ray-tracing, sabe-se que a natureza miópica do equivalente esférico de pacientes com ceratocone é em grande parte decorrente da localização do cone, independente do diâmetro pupilar. Cones mais centrais possuem mais miopia que cones mais periféricos. A parte cilíndrica do equivalente esférico varia também, conforme sua localização, mas não somente: nos cones centrais, o cilindro possui maior ou menor influência, de acordo com a forma do cone; caso contrário, predomina no valor total do equivalente esférico em cones periféricos. Uma vez que a curvatura do cone funciona para poder complementar o poder da superfície anterior corneana, o poder cilíndrico aumenta do centro à periferia e depois diminui novamente quanto mais distante do centro visual ⁴⁴.

Por sua vez, as aberrações de alta ordem, possuem forte correlação com o tamanho do cone e são de maior valor em regiões intermediárias entre o centro visual e a periferia. Os valores máximos das aberrações de alta ordem parecem ser nos cones descentrados, mas, que, pelo seu tamanho, sua curvatura sobrepõe à maior parte da área visual. A forma do cone em regiões mais distantes do centro visual não afeta o poder cilíndrico, nem as aberrações de alta ordem. As maiores aberrações de alta ordem estão relacionadas com cones moderados a avançados, localizados na meia periferia e formato irregular ⁴⁴.

Pesquisas experimentais prévias demonstraram que os polinômios individuais de Zernike possuem diferentes impactos na função visual em olhos normais. As aberrações esféricas contribuem mais que o coma, e este último contribui mais que o trifoil ⁴⁵. Em estudos que analisaram o impacto visual destas aberrações em pacientes com ceratocone submetidos a CXL, apenas o coma horizontal teve uma forte correlação ⁴⁶. Pacientes com ceratocone possuem uma distribuição diferente das aberrações de alta ordem e necessitam de um maior estudo individual nesse sentido.

No ceratocone, o cone é localizado inferiormente na maioria dos casos, resultando em um aumento dos índices topográficos como o índice inferior-superior (I-S) ou o índice de assimetria de superfície (SAI). A aberração do tipo coma

representa um tilt ou assimetria da superfície corneana ²⁴. O tilt é considerável em pacientes com ceratocone e resulta apenas da mudança de localização da imagem visualizada, sem interferência na qualidade da performance visual. Contudo, pode explicar algumas queixas visuais dos pacientes com ceratocone; com o avançar da doença, mudanças significativas e rápidas desse tilt, requerem maior esforço de compensação visual nesses pacientes ⁴⁴.

Sabe-se que as aberrações oculares possuem uma alta variabilidade inclusive entre indivíduos normais, presumidamente associadas a assimetrias da superfície ocular e tilts entre componentes ópticos e sua respectiva posição com relação à pupila ⁴⁷. Não há evidências, no entanto, que estas aberrações sejam diferentes entre olhos emétopes e ametrópicos ⁴⁸ ou que variem de modo sistemático, de acordo com o grau de emetropia. Cita-se apenas que, na presença de astigmatismo, há maior quantidade de aberrações de alta ordem comparadas a míopes e hipermetrópes.

Estudos experimentais mostram que cada aberração de alta ordem possui um diferente impacto na performance visual e pode interagir de maneira positiva ou negativa com outras aberrações. As aberrações no centro da pirâmide de Zernike, como a aberração esférica, o coma e o astigmatismo secundário possuem maior impacto do que as periféricas, ou seja, aquelas com maiores frequências angulares ⁴⁹. A orientação do coma, por exemplo, não possui correlação com a performance visual ⁴⁸.

A quantidade total de aberrações oculares em olhos normais é geralmente menor do que as aberrações corneanas ou internas isoladamente, explicando a presença de um mecanismo compensatório entre a córnea e o cristalino ⁵⁰. Sabe-se da presença desse mecanismo de compensação em pacientes normais no caso do astigmatismo (horizontal e vertical), coma horizontal e aberração esférica ⁵⁰. Não se sabe ao certo como esse processo ocorre, mas, que este é muito mais complexo do que o envolvido na compensação do defocus no processo de emetropização durante o desenvolvimento ocular ⁵¹.

Em pacientes com ceratocone, a superfície anterior corneana origina aberrações de baixa ordem do tipo astigmatismo (2ª ordem) e trifoil que não são

compensados internamente. Esta compensação é, provavelmente, decorrente da curvatura posterior ⁵².

Atualmente, o que certamente se sabe é que a correção das aberrações de alta ordem melhora significativamente a performance visual ⁵³. Entretanto, pacientes com super visão – 20/15 ou melhor – não exibem algum padrão característico de aberração, nem na magnitude nem em sua orientação ⁴⁸. Em condições normais, acredita-se que a combinação de diferentes tipos de aberrações possui um papel importante na performance visual, desconhecendo-se valores isolados ou a combinação ideal destas para uma melhor qualidade visual ⁵⁴. Como exemplo, alguns autores citam a ação conjunta entre defocus e aberração esférica, e do trifoil com o coma ⁴⁸.

3.3 ANEL INTRAESTROMAL

Os anéis corneanos intraestromais são pequenas próteses de material sintético, que são implantadas no estroma corneano. São capazes de induzir alterações da geometria e do poder da córnea, sendo utilizados para regularizar a forma da córnea, reduzir o astigmatismo corneano e as aberrações de alta ordem, melhorar a acuidade visual e postergar ou, muitas vezes, impedir a realização do transplante de córnea ⁵⁵.

A seleção do paciente ideal para a cirurgia de implante de anel é ainda controversa. A maioria dos estudos concorda para indicação à aqueles pacientes com acuidade visual baixa (melhor acuidade visual corrigida pior que 0,9, na escala decimal), intolerância ao uso de lentes de contato e ausência de leucoma central corneano ⁴.

Uma das grandes vantagens do implante de anel intraestromal é sua reversibilidade. Mesmo na presença de algumas complicações, tais como descentração ou extrusão de segmentos, o simples explante pode ser realizado de maneira segura, sem prejuízo da acuidade visual e retornando a valores refrativos e topográficos de antes da cirurgia ⁵⁶.

3.3.1 História

Em 1966, Blevatskava introduziu a idéia de implantar algo no estroma corneano com o objetivo de mudar seu poder refrativo. Do final dos anos 1980 ao início dos anos de 1990, os anéis intraestromais foram basicamente utilizados como um método alternativo ao tratamento de erros refrativos, especialmente, a miopia. Em 1996, Intacts Technology, uma das primeiras companhias que idealizou os anéis, recebeu aprovação do FDA apenas para a correção de miopia baixa a moderada ⁴.

Em 2000, Professor Joseph Colin descreveu pela primeira vez o implante de um anel intraestromal para o tratamento de ceratocone. Colin e seus colaboradores descobriram que os anéis eram capazes de aplanar o centro corneano e regularizar a assimetria, reduzindo as medidas ceratométricas e melhorando a refração e a visão de pacientes com ceratocone. O design inicial era composto de um segmento com comprimento de arco de 360 graus, que causou diversas complicações pós-operatórias relacionadas à cicatrização da incisão principal, levando a seu abandono e à evolução aos modelos atuais ⁵⁷.

3.3.2 Tipos de anéis intraestromais

Atualmente, existem diversos tipos de anéis intraestromais comercialmente disponíveis. São fabricados de polimetilmetacrilato (PMMA) ⁵⁵. Os dados da Tabela 1 resumem as principais características destes anéis.

Tabela 1 - Características dos principais anéis comercialmente disponíveis

Characteristic	Intacs	Keraring	Ferrara	Corneal Ring	MyoRing
Arc length	150°	90°, 120°, 150°, 160°, 210°, 355°	90°, 120°, 160°, 210°	155° or 220°	360°
Cross-section	Hexagonal	Triangular	Triangular	Spindle	No data
Thickness (mm)	0.25 to 0.45	0.15 to 0.35	0.15 to 0.30	0.15 to 0.35	0.2 to 0.32
Radius (mm)					
Inner	6.77	No data	4.4	No data	5
Outer	8.10	No data	5 to 6	No data	8

^aAll data were supported by manufacturer online information.
The Intacs is manufactured by Addition Technology, Inc., Fremont, CA, the Keraring by Mediphacos, Belo Horizonte, Brazil, the Ferrara by Ferrara Ophthalmics, Belo Horizonte, Brazil, the Corneal Ring by Visiontech, Belo Horizonte, Brazil, and the MyoRing by Diopex GmbH, Linz, Austria.

Fonte: J Refract Surg. 2016;32(12):829-839. Disponível em:
<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/1081597X-20160822-01>. Acesso em: 02/01/2018.

3.3.3 Procedimento cirúrgico

O posicionamento dos anéis no estroma profundo é possível pela confecção de túneis intraestromais. Estes túneis podem ser realizados de duas maneiras: manual ou mecânica e com laser de femtosegundo. Na primeira, uma lâmina calibrada é utilizada para criar a incisão principal a uma profundidade aproximada de 70% da espessura corneana e então, dois dissecadores semicirculares entrarão por esta incisão sentido anti-horário para confeccionar o túnel por entre as lamelas corneanas.

Na técnica com laser de femtosegundo, o túnel também é criado a uma profundidade aproximadamente, entre 70 e 80% da espessura da córnea, no entanto, de maneira mais precisa. Atualmente, é a técnica mais utilizada, pois além de ser mais precisa, possui maior reprodutibilidade, velocidade e menor taxa de complicações como defeito epitelial e perfuração corneana⁵⁸. Permite ainda com as tecnologias existentes a personalização do túnel como: diâmetro externo e interno (largura) do túnel, arcos completos ou incompletos e de iguais ou diferentes centralizações.

3.3.4 Mecanismo de ação

A resposta do tecido corneano ao implante de ICRS é sobretudo geométrica e uma pequena parte mecânica: age redistribuindo o estresse do tecido corneano por um encurtamento das lamelas de colágeno, um aumento de volume localizado, e, assim, modificando a forma da córnea. As áreas do tecido mais fraco são aquelas que sofrem as maiores deformações^{59, 60}.

Barraquer propõe pela teoria da “Lei da Espessura” que, quando tecido é adicionado à periferia corneana ou o tecido é removido do centro da córnea, ocorre um aplanamento desta área. Este aplanamento central da córnea seria diretamente proporcional à espessura do anel implantado e inversamente proporcional a seu diâmetro^{4, 61}. No entanto, esta análise teórica melhor se aplica a córneas normais em que há o arranjo ortogonal das fibras de colágeno. Em pacientes com ceratocone, nos quais esta disposição é perdida, tornam-se pouco previsíveis os resultados após seu implante⁴.

Os segmentos de anel são fabricados a partir de polimetilmetacrilato (PMMA), cujo módulo de Young está entre 1800 MPa e 3100 MPa, valores maiores do que os limbares. Os diversos parâmetros disponíveis são capazes de apresentar diferentes efeitos mesmo possuindo a mesma resistência de material ⁶². Sabe-se, por exemplo, que segmentos com menores comprimentos de arco corrigem mais astigmatismo, com menores reduções de ceratometria e alterações da asfericidade ⁶³. Por outro lado, maiores comprimentos de arco causam menores reduções de astigmatismo, mas maiores alterações da asfericidade e reduções ceratométricas ⁶⁴. Segmentos de comprimento de arco intermediário, como o de 160 graus, induzem alterações moderadas nestes três parâmetros ⁶⁵.

Torquetti e sua equipe ⁶⁵ utilizaram o aparelho Galilei para observar o efeito de anéis com diferentes comprimentos de arco (140, 160 e 210 graus) em pacientes com ceratocone com relação à ceratometria, asfericidade e astigmatismo. Constataram que maiores reduções ceratométricas, bem como menores induções cilíndricas ocorriam com os segmentos de 210 graus, e a mudança da asfericidade não teve diferenças de acordo com o comprimento de arco, justificada pelo tamanho insuficiente da amostra.

Em relação ao número de segmentos, existem relatos de que o implante de segmento único fornece melhor resultado do que a combinação de dois segmentos ⁶⁶. Alguns estudos definem ainda o número de segmentos pela posição da região mais curva da córnea, com um segmento para aqueles com ápice inferior e dois segmentos naqueles com ápice central ⁶⁷. Ou ainda dois segmentos, quando o objetivo é tratar predominantemente altos equivalentes esféricos ⁴.

Tem-se comprovado por diversos autores seu efeito em reduzir o equivalente esférico e valores ceratométricos em pacientes com ceratocone ^{60, 63}, bem como a melhora, na sua maioria, da acuidade visual sem e com correção. Um aplanamento central consistente com a redução média dos valores ceratométricos entre 3 e 5D. Com relação às alterações nas aberrações corneanas de alta ordem, observa-se a redução destes parâmetros, especificamente, naqueles com assimetrias de córnea (coma e coma-like), justificadas pela capacidade dos anéis em regularizar a geometria do tecido corneano ⁶⁸.

Pérez-Merino e colaboradores ⁶¹ quantificaram as alterações geométricas da córnea por meio de tomografia de coerência óptica customizada (OCT) após ICRS. Mostraram que o aumento de miofibroblastos nas extremidades dos segmentos de anel durante o processo de cicatrização pós-operatória poderia ser responsável por pequenas variações na posição do ICRS. E que a presença de tilts nas extremidades desses segmentos de anel - variações na angulação entre o plano do anel (normal traçada com relação ao plano do ICRS) e o eixo pupilar (normal com relação ao plano da pupila) teriam correlação com pequenas alterações de assimetrias na superfície anterior da córnea.

A literatura é controversa com relação ao ideal posicionamento dos extremos dos segmentos de anel: alguns autores defendem no meridiano mais curvo da córnea,⁶⁹ outros preferem basear-se no eixo do coma ⁶⁰.

Não há evidência científica in vivo suficiente de como ou quanto o implante de ICRS altera as propriedades biomecânicas da córnea de pacientes com ceratocone. A maioria das informações são então baseadas em modelos matemáticos. A incisão principal lamelar, por exemplo, para a introdução dos segmentos, é pequena o suficiente para modificar as propriedades biomecânicas teciduais ⁶². Daxer e colaboradores, por sua vez, demonstraram por meio de modelos teóricos matemáticos e biomecânicos que arcos contínuos pudessem ser capazes de estabilizar a córnea por então possuírem efeito biomecânico semelhante ao tecido limbar; no entanto, arcos incompletos eram biomecanicamente neutros, ou seja, incapazes de fortalecer o tecido corneano ⁶².

Por fim, existem nomogramas fornecidos pelos próprios fabricantes para a seleção clínica do número, comprimento de arco, espessura e posição dos segmentos de anel. Esta seleção, no entanto, é ainda controversa na literatura atual e baseia-se em sua maioria, em variáveis subjetivas, como refração esferocilíndrica e padrão topográfico de ceratocone, desconsiderando propriedades biomecânicas do tecido corneano. A variabilidade de seus resultados pode então ser justificada por essa ausência de informações biomecânicas pré-operatórias, sobretudo de córneas anormais como aquelas com ceratocone.

3.3.5 Efeito clínico

O implante de anel intraestromal é eficaz em reduzir o equivalente esférico e a ceratometria de pacientes com ceratocone, associado a um aplanamento central da córnea entre 3 e 5D^{60, 63}. Estudos que analisaram a qualidade óptica desses pacientes, observaram reduções nas aberrações corneanas de alta ordem, mais especificamente do coma e coma-like. Estas alterações nos coeficientes de aberração são decorrentes da regularização geométrica do tecido corneano com a introdução dos anéis intraestromais⁶⁸.

Os pacientes com piores acuidades visuais são os que mais se beneficiam com o implante de anel, existindo, inclusive, estudos relatando maior propensão de perda de linhas naqueles com boa acuidade visual antes do procedimento⁶⁸. Talvez porque aqueles com as formas mais avançadas da doença tinham espaço para maiores reduções de equivalente esférico e ceratometrias diferente dos casos iniciais⁶⁸.

Alguns estudos demonstraram que o implante de um único segmento de anel ser melhor para cones periféricos por sua maior redução de astigmatismo e o de dois segmentos de anel ou um de maior comprimento de arco para os casos de cones centrais por seu maior efeito na redução do equivalente esférico⁷⁰.

Nos pacientes com ceratocone, o encurvamento central da córnea causa uma negatização progressiva do valor da asfericidade (E^2). Quanto mais espesso o segmento de anel implantado, maior a ação na regularização dessa asfericidade corneana, considerando o valor normal desta de $-0,23 \pm 0,08$ ⁶⁵.

As mudanças refracionais do implante de anel são decorrentes de alterações na curvatura anterior e posterior da córnea, bem como da posição relativa do ápice corneano. De maneira geral, mudanças na superfície anterior e posterior, e ápice corneanos contribuem com -75,4%, +12,3% e -13,4%, respectivamente, em média, na mudança refracional em pacientes normais⁷¹, mostrando o impacto de alterações na superfície anterior sobre as da curvatura posterior.

Olhos com ceratocone apresentam redução da aberração esférica corneana, com valores médios encontrados na literatura entre $-0,17\mu\text{m}$ a $-0,40\mu\text{m}$. O implante de anel intraestromal é capaz de induzir aberração esférica positiva, diretamente

relacionada à espessura do segmento de anel, atingindo um valor máximo de indução em segmentos entre 200 e 250 μm de espessura ^{71, 72}.

Os segmentos de anéis de formato triangular possuem maior efeito que os hexagonais, conforme observações clínicas prévias.⁷³ Segmentos com menores comprimentos de arco são mais efetivos na correção do astigmatismo e induzem menor aplanamento central, de acordo com avaliações em modelos de elementos finitos ⁶⁹.

Estudo recente mostrou a relação entre alguns parâmetros corneanos e a melhora visual dos pacientes submetidos ao implante de anel. Dentre os que relacionam ganho de linhas de visão com dados da superfície anterior corneana, foi demonstrada correlação fraca e estatisticamente significativa entre o astigmatismo, ceratometria mais curva e máxima, sendo o astigmatismo o de maior valor ($r=-0,27$, $p=0,0001$) ⁷⁴.

Quanto à estabilidade da doença após o implante de anel intraestromal, alguns autores defendem que a redistribuição de forças no estroma corneano pode reduzir o estresse em determinado ponto da córnea, assim levando a uma maior estabilidade biomecânica da córnea ⁴. No entanto, estas observações, não foram completamente provadas na prática, mesmo com muitos estudos citando a estabilidade após o procedimento ^{69, 75}. Uma maior estabilidade do procedimento foi relacionada àqueles pacientes que já tinham a doença estável no momento da cirurgia; e uma perda do resultado pós-operatório obtido naqueles que já tinham sinais de progressão clínica da doença no momento de indicação da cirurgia ⁷⁵.

3.3.6 Complicações

Atualmente o implante de anel intraestromal é considerado seguro sobretudo pelo advento de confecção do túnel corneano com a tecnologia do laser de femtosegundo, que possibilita túneis mais precisos em sua extensão e profundidade no estroma corneano. Assim, as complicações intraoperatórias acontecem, em sua maioria, com a técnica manual de confecção do túnel, sendo as mais frequentes:

descentração de segmentos, profundidade inadequada, com possibilidade de perfuração de globo ocular, e assimetria na profundidade dos segmentos ^{5, 55}.

Quanto às complicações pós-operatórias, as mais frequentes são extrusão ou migração do segmento, neovascularização corneana, melting corneano, haze, ceratite infecciosa, entre outros. Um dos achados mais frequentes é um depósito esbranquiçado em torno do segmento dentro do túnel, que corresponde histologicamente a ácidos graxos, mas que em nada comprometem a função visual ou à morfologia da cónea ^{5, 55}.

3.4 CROSSLINKING DE COLÁGENO

O crosslinking de colágeno tem demonstrado importantes resultados no enrijecimento do tecido corneano nos últimos anos, impedindo a progressão do ceratocone ⁷⁶. O fortalecimento da córnea com CXL é adquirido em nível ultraestrutural por um aumento do módulo Young ⁶². Existem diversos protocolos até o presente momento para sua realização, no entanto, todos se baseiam de uma maneira geral no que foi, primeiramente, descrito por Seiler, Wollensak e colaboradores ⁷⁷.

Uma das teorias é que este tratamento induz a ligações adicionais entre proteoglicanos e colágeno no estroma corneano, enrijecendo o tecido e tornando-o menos suscetível à digestão enzimática ⁷⁸. A riboflavina age como um fotossensibilizador, aumentando a absorção de riboflavina pela córnea. Estudos em humanos demonstraram que a ação do CXL limita-se, em média, aos 300 µm anteriores do estroma, independente da duração do procedimento ou de sua concentração ⁷⁷. Existem variações desses protocolos quanto a remoção ou não da camada epitelial e o modo como esta pode ser retirada: com tecnologia excimer laser ou mecânica ⁷⁶.

O crosslinking é indicado na presença de ceratocone com sinais de progressão. Diferentes variáveis e valores foram propostos para definir progressão em córneas ectásicas, sendo na maioria dos estudos: aumento de 1D ou mais na

ceratometria máxima, aumento de 1D ou mais no cilindro manifesto, aumento de 0,50D ou mais no equivalente esférico da refração manifesta em 1 ano, redução da espessura central corneana $>$ ou $= 5\%$ em três tomografias consecutivas em 6 meses ⁷⁹.

O crosslinking possui teoricamente um efeito complementar ao implante de anel intraestromal na estabilidade da progressão da doença. Não há um consenso quanto à ordem dos procedimentos ou se devem ser combinados em um procedimento único ^{80, 81}.

3.4.1 Procedimento

O protocolo de Dresden, introduzido por Theo Seiler e colaboradores, compreende a desepitelização dos 7 mm centrais da córnea e a aplicação de riboflavina 0,1% diluída em dextran 20% por 30 minutos ⁷⁷. Recentemente, surgiram variações desse protocolo original quanto a preparação da riboflavina com diferentes diluentes ou concentrações ou a dosagem da irradiação, na tentativa de se obter melhores resultados em procedimento de mais curta duração. Estes tratamentos alternativos são chamados de crosslinking acelerado. Nessa modalidade de tratamento, maiores concentrações de energia são aplicadas (até 30 mW/cm²) comparadas com 3mW/cm² do protocolo standard ⁸².

3.4.2 Efeito clínico

Estudos recentes vêm demonstrando a capacidade do crosslinking melhorar a acuidade visual não corrigida e corrigida, a ceratometria e reduzir aberrações de alta ordem, além da função primária de estabilizar a doença ⁸³. Em um estudo com 10 anos de acompanhamento, as ceratometrias máximas e mínimas tiveram importante redução e houve significativa melhora da acuidade visual corrigida ⁸⁴.

Os resultados são considerados semelhantes entre a técnica acelerada ou standard combinado com ceratectomia fototerapêutica transepitelial ou implante de anéis intraestromais no seguimento de 12 meses ⁷⁶. Um estudo demonstra maior efeito na técnica convencional comparada a três diferentes técnicas de crosslinking

acelerado ⁸⁵. Aplanamento corneano excessivo com afinamento da córnea é extremamente raro ⁷⁶. Apenas um caso foi descrito, ocorrido com a técnica standard e após 5 anos de seguimento, com aplanamento de 11.1D e afinamento corneano entre 464 e 243µm.

Há relatos de uma redução de uma maneira geral em todas as aberrações de alta ordem em pacientes submetidos ao CXL. Greenstein e colaboradores ⁸⁶ citam a redução do coma corneano, sem correlação dessa mudança com a melhora da acuidade visual. Vinciguera e colaboradores encontraram redução significativa no coma e na aberração esférica em uma primeira análise com apenas 28 pacientes, ficando apenas com o coma em uma posterior avaliação com maior número de pacientes (92 olhos) ⁸⁷. Em um estudo recente, foi observada uma diminuição do coma após um ano da realização do CXL, sem alteração na aberração esférica e sem correlação destas alterações com a acuidade visual ⁴⁶.

Atualmente, existem diversos protocolos de tratamento de CXL. Hammer e colaboradores descreveram uma menor ação biomecânica no enrijecimento da córnea no protocolo acelerado, comparado ao standard, em função de insuficiente difusão de oxigênio no tecido corneano ⁸⁸.

3.5 ASSOCIAÇÃO ICRS + CXL

O implante de anel intraestromal apresenta resultados refrativos ainda imprevisíveis e sua capacidade de impedir a progressão da doença é ainda controversa. Por estas e outras razões, torna-se justificável a associação de outros procedimentos cirúrgicos. O tratamento combinado de implante de anel e crosslinking vem, assim, para assegurar a estabilidade da doença, após o procedimento cirúrgico de ICRS ⁸⁹.

Atualmente, o CXL, é a melhor opção para a estabilização da doença.⁷⁷ Há relatos que referem que a combinação do ICRS com CXL também é capaz de melhorar a visão e a refração de pacientes com ceratocone ⁹⁰. Refere-se também que

a associação poderia causar um maior aplanamento da córnea e redução do cilindro corneano comparado à realização isolada de ICRS ⁴.

Não há um consenso ainda sobre qual é a sequência ideal dos procedimentos, se sequencial ou simultâneo, com alguns autores citando piores resultados, quando o CXL é realizado anteriormente ao ICRS, bem como o tratamento isolado de ICRS ou associado ⁹¹.

3.6 METODOLOGIA BASEADA EM MODELO

Modelos de elementos finitos (FEM) vem sendo utilizados desde a década de 1980 para simular a resposta biomecânica corneana a procedimentos refrativos. Embora existam algumas simplificações frente ao conhecimento existente da época, estes modelos foram a base para planejamentos cirúrgicos e demonstraram os efeitos clínicos de diferentes incisões cirúrgicas, de acordo com variações em seu comprimento e profundidade. Com o avanço desses modelos, a criação de modelos ópticos baseados em informações clínicas disponíveis possuem cada dia maior precisão ⁹², sobretudo com a adição de dados de geometria paciente-específico, bem como informações do alinhamento e distribuição das fibras de colágeno presentes no tecido corneano ⁹.

FEM é uma importante ferramenta baseada em modelos computacionais para o estudo de estruturas complexas como a córnea. Vem em busca de preencher a ausência de tecnologias atuais com a capacidade de discriminar propriedades biomecânicas por diferentes regiões corneanas. Nesse método, a córnea e as estruturas adjacentes podem ser representadas por uma malha de pequenos elementos geométricos com propriedades materiais específicas, idealmente originárias de medidas particulares de pacientes, interconectadas nos nós do elemento. A resposta a uma alteração estrutural simulada é então obtida de nó em nó até que a solução total estrutural seja resolvida. O valor preditivo de qualquer modelo depende da validação da informação inserida e suposições ¹⁵.

A utilização de FEM pode melhor investigar as alterações biomecânicas no ceratocone e, então, o strain biomecânico é considerado como um fator preditivo de alguns resultados pós-implante de anel intraestromal. Nesses modelos, a córnea é representada como um tecido não linear, anisotrópico, hiperelástico, pouco sujeita à compressão, com propriedades materiais diferentes específicas a cada profundidade tecidual ⁹³. O strain tecidual corneano depende da distribuição das fibras de colágeno e sua orientação ⁹⁴. Há uma distinção na orientação das fibras das regiões central e da periferia da córnea, com uma área de transição de fibras predominantemente ortogonais para mais circunferenciais tangenciais próximo ao limbo ⁹⁵.

Enquanto se desconhece a completa etiologia do ceratocone, os efeitos biomecânicos vêm sendo simulados em FEM e mostram-se de acordo com alguns estágios clínicos da doença. Pandolfi e Manganiello foram capazes de simular uma córnea com ceratocone a partir da redução da rigidez tecidual. Roy e Dupps, a partir de uma redução progressiva e localizada na rigidez corneana, demonstraram que esta tornava-se progressivamente mais cônica como no ceratocone ⁹⁶.

Sabe-se que o “Strain” é um importante fator na homeostase tecidual responsável pela resposta tecidual, da manutenção da matriz extracelular e remodelamento do tecido conjuntivo em humanos. Estudos recentes com experimentos de alongamentos cíclicos de fibroblastos corneanos revelaram que a magnitude do “strain” altera o balanço na expressão tecidual de metaloproteinases (MMPs) e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs), tanto que a degradação tecidual é favorecida em tecidos de maior “strain” como nas córneas com ceratocone ⁹⁷.

Em um estudo prévio baseado em FEM, córneas normais possuíam em média para o strain principal máximo (mMPS) de $2,25 \pm 0,10$ e córneas com ceratocone um valor aumentado de $2,48 \pm 0,24$. Já a média para o maior valor de strain principal máximo (hMPS) em córneas normais era $2,77 \pm 0,23$ e $3,16 \pm 0,47$ naquelas com ceratocone. Valores normais e de córneas de pacientes com ceratocone foram descritos nos dados da Tabela 2 ⁹⁸.

Tabela 2 - Valores obtidos com modelo de análise de elementos finitos para córneas normais e com ceratocone

	Normal	Ceratocone
	Média ± DP (Mín a Máx)	Média ± DP (Mín a Máx)
KMáx Sim (D)	44,14 ± 1,70 (40,46 a 46,92)	52,27 ± 8,09 (41,65 a 67,82)
KMáx vetorial (mm)	0,90 ± 0,59 (0,22 a 2,29)	1,09 ± 0,77 (0,14 a 2,38)
KMédio Sim (D)	43,23 ± 1,62 (39,72 a 45,42)	45,62 ± 3,26 (40,68 a 50,23)
CTP Sim (um)	563 ± 32 (514 a 623)	494 ± 63 (406 a 619)
CTP vetorial (mm)	0,65 ± 0,24 (0,35 a 1,17)	1,03 ± 0,43 (0,40 a 1,71)
Mean MPS x 10²	2,25 ± 0,10	2,48 ± 0,24
hMPS x 10²	2,77 ± 0,23	3,16 ± 0,47

Fonte: Trans Am Ophthalmol Soc 2016;114:T1[1-16]. Acesso em: 01/02/2018.

KMax: Ceratometria máxima, Sim: simulado, CTP: corneal thinnest point, MPS: maximum principal strain, DP: desvio-padrão, Mín: mínimo, Máx: máximo

Estudo prévio observou maiores tensões teciduais na localização do cone, o que causa um endurecimento localizado do tecido corneano. O módulo Young, módulo que mensura a rigidez de um material ou tecido, é quase 10 vezes mais fraco para córneas com ceratocone do que em córneas normais ⁷¹.

Kling e colaboradores desenvolveram um modelo de elementos finitos para prever a resposta corneana a diferentes geometrias de segmentos de anel em córneas com e sem ceratocone. Encontraram que apesar da forma anterior da córnea ser a principal responsável pelos resultados refrativos pós-anel, alterações da curvatura posterior e do ápice corneano também têm sua importância embora em menor proporção ⁷¹.

Os anéis intraestromais são escolhidos conforme nomogramas que por sua vez são baseados em estudos populacionais e na experiência do cirurgião. A metodologia apoiada em modelos computacionais vem, assim, com o objetivo de auxiliar nesse planejamento cirúrgico, em busca de prever os resultados de diferentes abordagens para cada paciente com maior precisão.

Por fim, o desenvolvimento de melhores tecnologias capazes de analisar as propriedades biomecânicas da córnea e de modelos computacionais específicos de

pacientes têm o potencial de melhorar o diagnóstico precoce do ceratocone, bem como personalizar os diversos tratamentos disponíveis: ICRS e CXL.

4 MÉTODOS

---

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional prospectivo comparativo, transversal, não randomizado desenvolvido na Clínica e Centro Diagnóstico Ocularis Oftalmologia Avançada em parceria com o Cole Eye Institute - Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, EUA.

O estudo obteve a aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob número 435/15 no mês de janeiro de 2016. (Anexo 1) A seleção da amostra e respectiva divisão em grupos, bem como realização de procedimentos cirúrgicos, iniciaram-se em janeiro de 2012 e término em abril de 2018. Dados obtidos de maneira padronizada e de acordo com metodologia foram analisados após aprovação de CEP e do Termo de Consentimento assinado.

A participação do Centro Diagnóstico e Clínica Ocularis Oftalmologia Avançada foi na realização dos exames diagnósticos pré e pós-operatórios, bem como todo seguimento e avaliação clínica dos indivíduos da pesquisa. Teve consentimento de seu diretor administrativo e médico responsável pela Clínica (Anexo 2).

A participação da Fundação Cleveland Clinic foi na construção do modelo computacional tridimensional de análise de elementos finitos corneanos.

Este estudo obedeceu aos princípios da Declaração de Helsinki e mediante aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Todos os pacientes objetos da pesquisa foram submetidos ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3). Este termo esclarece os objetivos da pesquisa, reforçando que a presente pesquisa não interfere na rotina padrão de indicação dos procedimentos (isolado ou combinado) ou na escolha das especificações dos segmentos de anéis e, assim, no resultado pós-operatório inerente ao procedimento indicado.

4.2 AMOSTRA

4.2.1 Pacientes

Foram estudados 52 olhos de 47 pacientes submetidos à cirurgia de implante de anel intraestromal no período de janeiro de 2012 a abril de 2018, pacientes estes que procuraram atendimento oftalmológico com diagnóstico de ceratocone. Foram incluídos 49 olhos de 44 pacientes neste estudo de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

Todos os atendimentos de pacientes com ceratocone realizados na Clínica Ocularis Oftalmologia Avançada, independente de indicação cirúrgica e participação ou não da pesquisa, são realizados mediante o preenchimento de ficha clínica padronizada, com informações clínicas predeterminadas e específicas, bem como dos seguimentos pós-operatórios. Dentre as informações obtidas por meio de exame oftalmológico completo, estão: medida de acuidade visual (AV) sem correção (AVSC) e com a melhor correção (AVCC), refração manifesta sob e sem cicloplegia, avaliação de motilidade ocular extrínseca e intrínseca, biomicroscopia em lâmpada de fenda, tonometria de aplanção e oftalmoscopia direta e indireta, realizados em todos os pacientes antes e após o respectivo procedimento cirúrgico.

As variáveis relacionadas à performance visual avaliadas foram: melhor acuidade visual sem correção (AVSC) e com a melhor correção (AVCC) pela tabela de Snellen. Da refração manifesta sem cicloplegia, foram avaliados individualmente: esférico (RSph), magnitude do astigmatismo refracional (RCyl) e equivalente esférico (EE). Todas estas medidas foram realizadas pelo mesmo profissional oftalmologista e então convertidas de Snellen para valores de logaritmo do ângulo mínimo de resolução (LogMAR) para posterior melhor análise estatística.

4.2.1.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de ceratocone, de acordo com critérios topo e tomográficos prestabelecidos ^{1*};
- intolerância ao uso de lentes de contato;
- idade acima de 10 anos;
- exames diagnósticos pré e pós-operatórios com boa qualidade da imagem, conforme orientações do fabricante (tomografia de córnea com o aparelho Galilei); e
- refração manifesta pré e pós-operatórias mensuráveis pela tabela de Snellen com a melhor correção, disponíveis em fichas clínicas padrão.

4.2.1.2 Critérios de exclusão

- ceratoconjuntivite sicca grave ou severa (baixa qualidade dos anéis de Plácido);
- outras doenças de córnea, incluindo outras ectasias de córnea como degeneração marginal pelúcida ou ceratoglobos;
- opacidades corneanas, mesmo que discretas (leucoma pós-hidropsia ou uso crônico de lentes rígidas, haze, estrias de Vogt), tanto no pré como no pós-operatório (haze pós-crosslinking);
- quaisquer alterações retinianas maculares;
- quaisquer alterações glaucomatosas;
- retinopatia diabética;
- procedimentos cirúrgicos oftalmológicos prévios;

---

¹ * astigmatismo irregular e assimétrico do tipo bow-tie, com ou sem skew – perda do alinhamento do eixo astigmático mais curvo acima e abaixo do meridiano horizontal ⁻¹, zona de maior poder dióptrico circundada por zonas de menores poderes, assimetria de poder corneano superior-inferior, assimetria nos mapas de elevação da superfície posterior corneanos ²⁸, presença de afinamento estromal corneano e alteração na relação entre a paquimetria central e periférica pelos mapas paquimétricos ³³.

- complicações intra ou pós-operatórias de qualquer ordem, inclusive a necessidade de explante, troca ou reposicionamento de segmentos de anéis;
- gravidez real ou pretendida nos 6 meses posteriores ao procedimento;
- exames de imagem pré ou pós-operatórios de baixa qualidade, de acordo com especificações do fabricante, ou não realizados durante o seguimento padrão; e
- incapacidade do modelo computacional de elementos finitos analisar dados geométricos específicos.

4.3 ANÁLISE TOMOGRÁFICA DA CÓRNEA PRÉ E PÓS-OPERATÓRIA

Os valores ceratométricos e tomográficos da córnea foram obtidos pelo aparelho Galilei (versão 6.0.1, Ziemer Ophthalmic System AG, Port, Suíça), que produz imagens, estas repetidas até que se obtenha a qualidade “OK” no aparelho. Três imagens consecutivas foram realizadas e a de melhor qualidade foi utilizada para a análise. A realização dos exames foi feita por um mesmo técnico, com habilitação e treino pelo distribuidor autorizado. Foi sempre obedecido o correto posicionamento da cabeça do paciente no aparelho, evitando inclinações ou alterações de eixo, eliminando possíveis erros de aferição (Figuras 3 e 4). Para aqueles pacientes que faziam uso de lentes de contato, foi solicitada a suspensão do uso de lentes gelatinosas por 2 semanas e de lentes rígidas por 1 mês antes da realização do exame.

Fonte: A autora.

Figura 3 – Representação do tomógrafo de córnea duplo scheimpflug. (1) Técnica padrão de posicionamento. (2) Anéis de plácido e 2 câmeras Scheimpflug

Fonte: A autora.

Mapas: (A) Mapa de curvatura anterior axial; (B) Mapa de curvatura anterior tangencial; (C) Mapa de curvatura posterior axial; (D) Mapa de elevação BFTA.

Figura 4 – Imagem de um exame de tomografia de córnea

Os seguintes parâmetros tomográficos do tomógrafo de córnea Galilei foram avaliados nos pré e pós-operatórios: poder dióptrico corneano a 3 mm da zona central nos meridianos mais planos (K1) e mais curvos (K2); ceratometria máxima (KMax) e sua localização com relação ao vértex da córnea nos vetores x (KMAXx) e y (KMAXy) e seu respectivo vetorial (KMaxVec); ceratometria média (K médio); cilindro topográfico (TCyl); índice de assimetria inferior-superior (I-S) calculado como a diferença de poder entre os pontos 3 mm acima e abaixo do centro geométrico da córnea; asfericidade (E^2); elevação máxima da melhor superfície asférico-tórica (BFTA) e esférica (BFS) e sua localização vetorial com relação ao vértex da córnea nos vetores x e y (BFSvec); aberrações corneanas de alta ordem do tipo coma (coma vertical e horizontal combinados) e aberração esférica (SphAb) decompostos utilizando o polinômio de Zernike; paquimetria do ponto mais fino (CTP) e sua localização com relação ao vértex da córnea x (CTPx) e y (CTPy); a magnitude do índice de localização do cone (CLMI) e o volume corneano (CV).

Os parâmetros relacionados à cirurgia avaliados foram: a profundidade e a localização do centro dos segmentos de anel nos eixos x (ICRSx) e y (ICRSy) com relação ao vértex da córnea. A profundidade dos segmentos foi extraída do plano cirúrgico realizado por laser de femtosegundo. A localização x e y do centro do anel foi obtida no pós-operatório por meio de imagem do mapa paquimétrico tomográfico pela superposição de moldes de 5 e 6 mm de diâmetro (conforme especificação de segmento de anel implantado) marcados na região central. A localização exata de seu meridiano central foi calculada também pelo mapa paquimétrico tomográfico, subtraindo metade da especificação do comprimento de arco da posição em graus de uma de suas extremidades (Figura 5).

Figura 5 - Mapa paquimétrico com molde para localização de centro de segmentos intracorneanos de anel

A variável coma foi calculada para o diâmetro da pupila de 6mm pelo polinômio de Zernike, com um índice refrativo da córnea de 1,3771, que foi obtido pela combinação dos termos vertical e horizontal do coma com magnitude em dioptrias e eixo em graus, conforme cálculo proprietário do fabricante do equipamento de tomografia de córnea (Figura 6). A aberração esférica foi obtida diretamente da decomposição do polinômio de Zernike gerado em mapa de wavefront. (Figura 6)

Fonte: A autora.

Figura 6 – Wavefront corneano obtido pelo tomógrafo de córnea. Observar valores de coma e de aberração esférica corneanos

Todas as localizações x e y das variáveis analisadas foram em relação ao ponto de referência vértex da córnea $(x;y) = (0;0)$. Com o objetivo de uma melhor análise estatística quanto à localização em relação ao vértex corneano em olhos direito e esquerdo, padronizou-se para o eixo x valores positivos para a região nasal e negativos temporal; e para o eixo y valores positivos para a região superior e negativos inferior ao vértex da córnea.

4.4 ANÁLISE BIOMECÂNICA DA CÓRNEA

Os parâmetros biomecânicos e estruturais da córnea foram avaliados apenas no pré-operatório com modelo computacional 3D de análise finita de elementos SpecifEye™ (versão beta, OptoQuest, Cleveland, OH, EUA).

As constantes do material da córnea foram obtidas para cada olho analisado por meio de uma análise de elementos finitos baseada em testes experimentais previamente publicados em uma córnea doadora de um paciente de 50 anos de idade submetida a insuflação e força tênsil⁹⁹. As constantes utilizadas foram as seguintes: o módulo elástico da matriz de solo $C10 = 0,04\text{Mpa}$, constante de compressão $D =$

$0,0001 \text{ Mpa}^{-1}$, relação do comprimento axial das fibras de colágeno maior que o diâmetro da fibra de colágeno $H0r = 30,5$, relação sem unidade do diâmetro radial da fibra de colágeno e da $R0R0 = 1,51$, módulo elástico das fibras de colágeno $E_f = 32 \text{ Mpa}$. O epitélio foi modelado como um material neo-Hookeano isotrópico uniformemente espesso de $50 \text{ }\mu\text{m}$. O módulo de cisalhamento do estroma e o componente da fibra foram omitidos em razão da ausência de elementos de colágeno contínuos e da contribuição insignificante do epitélio para a resposta estrutural da córnea.

As coordenadas cartesianas pré-operatórias das superfícies anterior e posterior específicas de cada paciente foram exportadas do tomógrafo Galilei em pastas no formato de grade separadas por vírgulas. Os dados foram então interpolados no SpecifEye.

Todas as geometrias pré operatórias foram exportadas diretas do Abaqus – software de análise de elementos finitos - para o SpecifEye para o cálculo das variáveis geométricas. As variáveis analisadas foram: magnitude média do “strain” principal máximo (mMPS); magnitude do pico do “strain” principal máximo (hMPS) e sua localização x (hMPS x) e y (hMPS y). (Figuras 7 e 8) A correlação destas variáveis biomecânicas pré-operatórias e dos parâmetros visuais, refracionais e tomográficos, bem como a variação destes parâmetros, de acordo com o procedimento cirúrgico realizado, foram analisadas.

Fonte: A autora.

Figura 7 - Relatório da simulação. Os dados gerados pelo simulador estão representados na segunda coluna: “Pre-Treatment Model”.

The results obtained from this analysis are not intended as a medical recommendation and should not be deemed definitive or considered a guarantee of outcomes. Physicians are solely responsible for their conclusions involving the use of SpecifEye. OptoQuest assumes no liability.

Contact: info@optoquest.net – +1 (440) 941-3627

OptoQuest

Version: 0.11.0.2 © 2018 OptoQuest

Fonte: A autora.

Figura 8 - Relatório estrutural. Observar valores médio e máximos de “strain” em parte superior, bem como a localização do ponto máximo de “strain” em coordenadas X e Y (x,y) com relação ao vértex da córnea

4.5 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

4.5.1 Procedimento anestésico

A anestesia tópica foi feita com colírio anestésico com 10 mg de cloridrato de tetracaína e 1 mg de cloridrato de fenilefrina, entre 01 e 02 gotas cinco minutos, antes do procedimento cirúrgico no olho a ser operado.

4.5.2 Procedimento cirúrgico

Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião utilizando a técnica de confecção de túnel estromal circular contínuo com laser de femtosegundo (Intralase Corp, Irvine, CA), na profundidade de 75% de espessura da córnea no local de posicionamento do anel, obtida pelo mapa, paquimétrico tomográfico pré-operatório. A incisão principal foi planejada de acordo com plano de posicionamento de anéis com, aproximadamente, 30 graus de distância de suas extremidades distais. A centralização do anel foi planejada por meio de marcação de eixo visual em lâmpada de fenda, bem como as delimitações do início e fim de seu comprimento de arco por meio de marcações de eixos 0 e 180 graus.

Após o procedimento, uma lente de contato terapêutica foi colocada e foram prescritas medicações tópicas de moxifloxacino e dexametasona (Vigadexa, Alcon Laboratories, Inc.) seis vezes ao dia, em associação, mantidos por 7 dias. Lubrificantes tópicos foram também utilizados quatro vezes ao dia por 1 mês (Systane, Alcon Laboratories, Inc.).

No caso de realização combinada de anel intraestromal e crosslinking, estes foram realizados no mesmo tempo cirúrgico (simultânea), com este último logo após a introdução dos segmentos no túnel estromal. Realizou-se o crosslinking acelerado, em que 9 mm do epitélio corneano central foi removido mecanicamente com espátula específica de desepitelização. Riboflavina na concentração de 0,1%, osmolaridade de 400 mOsm, em solução de hidroxipropilmetilcelulose a 1,1%, foi instilada durante 40 minutos, uma gota a cada 2 minutos. Após 30 minutos de instilação, foi avaliada a paquimetria ultrassônica e, se acima de 400 micra, foi

aplicada irradiação ultravioleta de 370 nm e 5,41 J/cm² durante os 10 últimos minutos. Lente de contato terapêutica e medicações tópicas foram igualmente utilizadas durante a primeira semana pós-operatória. Colírio de dexametasona isolado foi então instilado da segunda à quarta semana de pós-operatório de maneira regressiva: quatro vezes ao dia na segunda semana, três vezes ao dia na terceira semana e duas vezes ao dia na quarta semana.

4.5.3 Escolha dos segmentos de anéis

O planejamento dos segmentos de anéis quanto à quantidade (1 ou 2 segmentos), zona óptica (5 ou 6 mm), comprimento de arco (90, 120, 150, 160, 210 ou 340 graus), espessura (150, 200, 250, 300 ou 350 µm) e simetria (simétricos ou assimétricos, horário ou anti-horário) foram definidos, de acordo com nomograma fornecido pelo fabricante (Keraring, Mediphacos Ltd, Belo Horizonte, Brasil). Este é baseado no padrão de ceratocone e na refração pré-operatória (grau esférico e cilíndrico) (Anexo 4).

4.5.4 Escolha entre procedimento isolado de implante de anel intraestromal ou associado ao crosslinking de colágeno

O crosslinking associado à realização de implante de anel intraestromal foi indicado para pacientes com sinais de progressão da doença ou idade inferior a 18 anos de idade. Foram considerados sinais de progressão: aumento de 1D ou mais na ceratometria máxima ou aumento de 1D ou mais no cilindro manifesto ou topográfico ou aumento de 0,75D ou mais no equivalente esférico da refração manifesta cicloplegiada ou perda de pelo menos duas linhas da AVCC em 1 ano; redução da espessura central corneana $>$ ou $=$ 5% em três tomografias consecutivas em 6 meses.

4.5.5 Avaliação pós-operatória

Os pacientes da pesquisa foram avaliados, obrigatoriamente, com aproximadamente, 1, 7, 30, 90 e 180 dias; 12, 18 e 24 meses de pós-operatório. Com

o decorrer do estudo, alguns pacientes foram consecutivamente avaliados com aproximadamente, 36, 48, 60, 72 meses (maior follow-up). Nas avaliações, a partir de 30 dias, foram realizadas medidas da acuidade visual sem correção e com a melhor correção, refração subjetiva manifesta e objetiva, biomicroscopia em lâmpada de fenda e a tomografia de córnea. Foi retirada a lente de contato terapêutica com 7 dias de pós-operatório de todos os pacientes da pesquisa.

A refração subjetiva manifesta e a tomografia de córnea de 24 meses de follow up de cada paciente foram utilizadas para a análise estatística dos dados.

4.6 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL, MÉTODO DE ANÁLISE DOS DADOS E ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos foram inseridos em uma ficha pré-codificada e individualizada, armazenados em arquivo do programa Office Excel por meio de uma senha protegida de acesso e os exames diagnósticos foram armazenados em dispositivo de nuvem (Dropbox ou Icloud).

O tamanho da amostra leva em consideração a incidência da doença na população (1:2.000 casos) ¹.

A análise dos dados foi feita com o pacote estatístico JMP software (version 14.0.1, SAS Institute, Inc.). A normalidade foi investigada com os testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, foram utilizados teste Wilcoxon em caso de amostra não normal ou teste T-student em caso de amostra normal. Variáveis categóricas foram investigadas com teste t de Fischer ou com Qui-quadrado quando apropriados. Correlações bivariadas foram avaliadas pelo teste de Pearson ou Spearman para as correlações paramétricas e não paramétricas respectivamente.

O método de Bonferroni foi utilizado apenas na análise de regressão linear multivariada para obtenção do valor estatisticamente significativo de p valor. Valores de p-valor <0,05 foram assumidos como estatisticamente significativos. Inicialmente, foi utilizada a estatística descritiva para avaliar a frequência, média, desvio-padrão, mediana e intervalo inter-quartil das variáveis de interesse. Os dados quantitativos

foram apresentados na forma de média $\pm$ desvio-padrão. Variáveis categóricas foram expressas em frequência ou percentual.

O índice de eficácia foi calculado para cada grupo de procedimento, como a razão entre a acuidade visual pós-operatória sem correção ou satisfatória e a pré-operatória satisfatória ou com a melhor correção, bem como o índice de segurança, que é a razão da acuidade visual pós-operatória com a melhor correção e a pré-operatória com a melhor correção ¹⁰⁰ e pela porcentagem de olhos com perda de linhas de acuidade visual corrigida. O conceito de acuidade visual melhor corrigida satisfatória foi descrito no último consenso global em ceratocone e doenças ectásicas ¹⁰¹ e define aqueles pacientes que atingem uma boa acuidade visual com a melhor correção, no entanto, não toleram essa correção, seja ela óculos ou lentes, por exemplo, por longos períodos de tempo.

Os dados analisados foram sempre individualizados para aqueles pacientes apenas submetidos ao implante de anel intraestromal ou anel intraestromal combinado com crosslinking.

5 RESULTADOS

---

5 RESULTADOS

Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram analisados inicialmente 52 olhos de 47 pacientes (100% da amostra), sendo 28 olhos no Grupo 1 (grupo ICRS) e 24 no Grupo 2 (grupo ICRS/CXL). Nenhum paciente foi excluído da amostra por complicações intra-operatórias. No decorrer do acompanhamento pós-operatório, dois olhos do grupo 2 (ICRS/CXL) foram excluídos: um deles por ceratite infecciosa tardia e outro por necessidade de troca de segmento de anel por hipocorreção; e um olho do grupo 1 (ICRS) por perda de acompanhamento não realizou os exames tomográficos pós-operatórios, conforme descrito nos métodos. Desta forma, a amostra final do estudo avaliada foi 49 olhos de 44 pacientes (94,23% da amostra) e o índice de perda 5,77%.

O tempo de seguimento médio de toda a amostra foi 36 meses, com mínimo de 23 meses e máximo de 72 meses. O tempo de seguimento médio em cada grupo foi 32 meses (range: 24 a 60 meses) no Grupo 1; e 40 meses (range: 23 a 72 meses) no Grupo 2.

Os dados da Tabela 3 abaixo resumem os principais dados epidemiológicos da amostra em seus respectivos grupos de estudo. Observa-se apenas diferença significativa com relação à idade entre os Grupos 1 e 2, com pacientes mais jovens no Grupo 2.

Tabela 3 – Dados epidemiológicos

	Grupo 1 (ICRS)	Grupo 2 (ICRS+CXL)
AMOSTRA (n)		
Olhos / pacientes	27 / 23	22 / 21
SEXO		
Feminino	12	05
Masculino	15	17
OLHO		
Direito	13	12
Esquerdo	14	10
IDADE		
Média ± DP	33,67 ± 9,71	20,27 ± 5,18

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS+CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; DP: desvio-padrão.

5.1 CARACTERÍSTICAS PRÉ-OPERATÓRIAS DA AMOSTRA POR GRUPOS

As variáveis corneanas pré-operatórias analisadas foram divididas em: refracionais (visuais), tomográficas e biomecânicas (estruturais). A fim de se observar o pareamento da amostra quanto às variáveis corneanas analisadas, foram realizados teste estatístico das médias, seus desvios padrões e variâncias. Observou-se que, na ausência de diferença significativamente estatística ($p < 0,05$) que os indivíduos no par são semelhantes, exceto no que se refere ao tratamento recebido: ICRS ou ICRS combinado a CXL.

Os dados pré-operatórios refracionais estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Dados pré-operatórios - refracionais

Parâmetros	Grupo 1 (ICRS) n=27	Grupo 2 (ICRS + CXL) n=22	p valor
	Média ± DP (IC 95%)	Média ± DP (IC 95%)	
AVSC (LogMAR)	0.96 ± 0.47 (0.77; 1.15)	0.98 ± 0.52 (0.74; 1.21)	0.96
AVCC (LogMAR)	0.35 ± 0.16 (0.24; 0.36)	0.41 ± 0.26 (0.29; 0.53)	0.12
R Sph (D)	-2.01 ± 4.28 (-3.7; -0.31)	-1.35 ± 3.04 (-2.7; -0.01)	0.67
R Cyl (D)	-4.01 ± 1.6 (-4.64; -3.38)	-4.19 ± 1.97 (-5.06; -3.32)	0.85
EE (D)	-4.01 ± 3.95 (-5.58; -2.45)	-3.44 ± 3.05 (-4.8; -2.09)	0.71

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS+CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; AVSC acuidade visual sem correção, AVCC: acuidade visual com correção; RSph esférico refracional; R cyl: cilindro refracional; EE equivalente esférico, logMAR logaritmo do mínimo ângulo de resolução, D diopia.

Os dados pré-operatórios obtidos a partir do tomógrafo de córnea Galilei foram descritos na Tabela 5. Não houve significância estatística entre os grupos pelo teste t-Student e não paramétrico Wilcoxon-Mann-Whitney para duas amostras independentes, de acordo com a distribuição da amostra.

Tabela 5 – Dados pré-operatórios tomográficos da córnea

Parâmetros	Grupo 1 (ICRS) n=27	Grupo 2 (ICRS + CXL) n=22	p valor
	Média ± DP (IC 95%)	Média ± DP (IC 95%)	
K1 (D)	47.01 ± 4.81 (45.11; 48.91)	46.63 ± 3.48 (45.08; 48.17)	0.91
K2 (D)	51.40 ± 4.65 (49.56; 53.24)	50.86 ± 4.35 (48.93; 52.78)	0.67
Kmédio (D)	49.12 ± 4.76 (47.24; 51.01)	48.75 ± 3.78 (47.07; 50.43)	0.83
TCyl (D)	4.38 ± 2.14 (3.53; 5.23)	4.22 ± 2.11 (3.29; 5.16)	0.86
Kmax (D)	55.88 ± 5.02 (53.90; 57.87)	55.56 ± 4.47 (53.58; 57.55)	0.88
Kmax X (mm)	0.079 ± 0.34 (-0.05; 0.21)	0.032 ± 0.41 (-0.15; 0.21)	0.81
K max Y (mm)	-1.33 ± 0.77 (-1.63; -1.02)	-1.23 ± 0.81 (-1.59; -0.87)	0.69
KMax Vec (mm)	1.39 ± 0.74 (1.10; 1.68)	1.33 ± 0.75 (0.99; 1.66)	0.73
CTP (µm)	447.6 ± 46.13 (429.4; 465.8)	461.6 ± 41.6 (443.2; 480.1)	0.55
CTP x (mm)	-0,61 ± 0,30 (-0,73; -0,49)	-0,62 ± 0,31 (-0,76; -0,48)	0.69
CTP y (mm)	-0,55 ± 0,34 (-0,68; -0,41)	-0,58 ± 0,24 (-0,69; -0,47)	0.49
E²	1.35 ± 0.73 (1.07; 1.64)	1.43 ± 0.88 (1.04; 1.82)	0.79
Coma (D)	2.28 ± 0.71 (1.00; 2.56)	2.09 ± 0.68 (1.79; 2.39)	0.56
Sph Ab(µm)	-0.25 ± 0.47 (-0.43; -0.06)	-0.18 ± 0.65 (-0.46; 0.11)	0.61
BFTA (µm)	86.74 ± 50.30 (66.45; 107.03)	80.59 ± 40.10 (62.81; 98.37)	0.69
IS (D)	10.90 ± 4.65 (9.06; 12.74)	9.7 ± 3.85 (8.00; 11.40)	0.43
CLMI (D)	10.33 ± 5.25 (8.26; 12.41)	9.68 ± 4.00 (7.91; 11.45)	0.83
BFS (µm)	61.08 ± 19.01 (53.40; 68.75)	52.32 ± 19.22 (43.79; 60.84)	0.16
BFS Vec (mm)	1.31 ± 0.54 (1.09; 1.53)	1.45 ± 0.76 (1.09; 1.80)	0.85
CV (mm³)	28.96 ± 2.00 (28.05; 29.88)	29.58 ± 2.05 (28.62; 30.54)	0.24

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS+CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; K1: curvatura do meridiano mais plano; K2: curvatura do meridiano mais curvo; Kmédio: curvatura média; TCyl: cilindro tomográfico; CTP: ponto mais fino da córnea; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; Vec: vetorial; CV: volume corneano; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; BFS: best fit sphere; BFTA: best fit toric asphere; E²: asphericity; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; D: dioptria; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significante

Após inseridos os dados pré-operatórios em software SpecifEye e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, alguns pacientes foram excluídos da amostra por fornecimento parcial de dados por parte do simulador. Assim, as análises referentes à biomecânica corneana restringiram-se a 21 olhos de 18 pacientes no Grupo 1 e 20 olhos de 19 pacientes no Grupo 2. Os dados da Tabela 6 mostram a avaliação pré-operatória biomecânica dos pacientes analisados e a comparação destes dados entre os dois grupos, sem diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 6 – Dados pré-operatórios - biomecânicos da córnea

Parâmetros	Grupo 1 (ICRS) n=21	Grupo 2 (ICRS + CXL) n=20	p valor
	Média ± DP (IC 95%)	Média ± DP (IC 95%)	
mMPS (x10²)	3.110 ± 0.290 (2.970; 3.240)	3.090 ± 0.190 (3.000; 3.180)	0.45
hMPS (x10²)	4.110 ± 0.310 (3.970; 4.260)	4.090 ± 0.300 (3.950; 4.230)	0.83
hMPSx (mm)	-0.41 ± 1.54 (-1.11; 0.29)	-0.41 ± 1.49 (-1.11; 0.29)	0.77
hMPSy (mm)	-0.68 ± 0.66 (-0.98; -0.38)	-0.83 ± 0.82 (-1.22; -0.45)	0.68

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS+CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; mMPS: média do strain principal máximo; hMPS: pico do strain principal máximo; hMPSx: posição do strain principal máximo no eixo x; hMPSy: posição do strain principal máximo no eixo y; * = estatisticamente significativo

5.2 CARACTERÍSTICAS CIRÚRGICAS DA AMOSTRA POR GRUPOS

Os parâmetros cirúrgicos analisados referentes aos segmentos de anel estão descritos nos dados da Tabela 7.

Tabela 7 - Características cirúrgicas analisadas

Parâmetros	Grupo 1 (ICRS) n=27	Grupo 2 (ICRS + CXL) n=22	P valor
	Média ± DP (IC 95%)	Média ± DP (IC 95%)	
Profundidade ICRS (µm)	358,81 ± 21,78 (350,20; 367,43)	361,27 ± 27,07 (349,27; 373,27)	0,48
ICRSx (mm)	-0,12 ± 0,25 (-0,22; -0,03)	-0,14 ± 0,23 (-0,24; -0,04)	0,85
ICRSy (mm)	0,11 ± 0,24 (0,02; 0,21)	0,11 ± 0,24 (0,004; 0,21)	0,87

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS+CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; ICRSx: ICRS na posição x; ICRSy: ICRS na posição y; um micrometros, mm milímetros.

Conforme o nomograma sugerido pelo fabricante dos segmentos de anéis (Keraring®), os dados da Tabela 8 resumem as características dos segmentos implantados nos respectivos grupos 1 e 2.

Tabela 8 – Resumo dos parâmetros dos anéis implantados por grupos

Parâmetros	ICRS (n=27)	ICRS/CXL (n=22)
Quantidade Segmentos		
01 segmento	n = 19	n = 13
02 segmentos	n = 08	n = 09
Zona Óptica		
Grupo (1 – 2) 05 mm	n = 23 (17 - 6)	n = 19 (12 – 7)
Grupo (1 – 2) 06 mm	n = 4 (2 - 2)	n = 3 (1 – 2)

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS/CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; mm milímetros.

5.3 RESULTADOS PÓS OPERATÓRIOS DA AMOSTRA POR GRUPOS

5.3.1 Grupo Anel Intraestromal

Os dados da Tabela 9 mostram a comparação das variáveis estudadas após a realização de implante de anel intraestromal. Pode-se visualizar o efeito do procedimento cirúrgico em questão em índices refracionais e tomográficos de poder, de assimetria e de elevação.

Tabela 9 – Comparação entre pré e pós-operatórios das variáveis refracionais e tomográficas no Grupo 1

Parâmetros (n=27)	Pre Op Média ± DP	Pos Op Média ± DP	p valor
AVSC (LogMAR)	0.96 ± 0.47	0.39 ± 0.27	<.0001*
AVCC (LogMAR)	0.3 ± 0.16	0.11 ± 0.1	<.0001*
R Sph (D)	-2.00 ± 4.28	-1.32 ± 2.16	0.63
R Cyl (D)	-4.00 ± 1.60	-1.53 ± 0.81	<.0001*
EE (D)	-4.01 ± 3.96	-2.09 ± 2.27	0.06
K1 (D)	47.01 ± 4.81	45.72 ± 3.93	0.29
K2 (D)	51.40 ± 4.65	48.11 ± 3.81	.0046*
Tcyl (D)	4.38 ± 2.15	2.40 ± 1.50	.0006*
Kmédio (D)	49.12 ± 4.76	46.91 ± 3.79	.072
K max (D)	55.89 ± 5.02	51.57 ± 4.29	.0015*
K max X (mm)	0.08 ± 0.34	-0.08 ± 0.58	0.08
K max Y (mm)	-1.33 ± 0.77	-1.13 ± 0.97	0.19
KMax Vec (mm)	1.39 ± 0.74	1.26 ± 0.97	0.21
CTP (µm)	447.63 ± 46.13	446.15 ± 47.45	0.94
IS (D)	10.90 ± 4.65	7.00 ± 3.49	.0013*
Coma (D)	2.28 ± 0.71	1.42 ± 0.65	<.0001*
Sph Ab (µm)	-0.25 ± 0.47	-0.22 ± 0.32	0.70
E ²	1.35 ± 0.73	1.38 ± 0.64	0.86
CLMI (D)	10.33 ± 5.25	6.29 ± 2.91	.001*
BFS (µm)	58.14 ± 17.81	55.37 ± 21.77	0.59
BFS Vec (mm)	1.31 ± 0.54	1.18 ± 0.61	0.19
CV (mm ³)	28.72 ± 1.93	29.22 ± 1.82	0.18

n: amostra; DP: desvio-padrão; CI: intervalo de confiança; AVSC: acuidade visual sem correção; AVCC: acuidade visual com correção; RSph: esférico refracional; RCyl: cilindro refracional; EE: equivalente esférico; K1: ceratometria do meridiano mais plano; K2: ceratometria do meridiano mais curvo; Kmédio: ceratometria média; TCyl: cilindro tomográfico; CTP: ponto mais fino da córnea; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; Vec: vetorial; CV: volume corneano; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; BFS: best fit sphere; BFTA: best fit toric asphere; E²: asfericidade; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; D: diopia; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significativo

Em busca de fatores tomográficos que possam estar relacionados com um bom resultado cirúrgico pós-operatório, os dados da Tabela 10 mostram a correlação entre a AVCC conquistada no pós-operatório e os fatores tomográficos pré-operatórios. Obteve-se uma correlação moderada e positiva da AVCC pós-operatória e a localização y do centro do anel pelo teste de correlação linear de Pearson ($r=0,58$, IC 0,26 a 0,79, $p=0,001$) (Gráficos 1 e 2); ou seja, melhor acuidade visual corrigida foi encontrada nos casos em que o anel foi posicionado mais inferiormente com relação ao vértex corneano pós-operatório.

Tabela 10 – Correlação entre melhor acuidade visual pós-operatória e os dados refracionais e tomográficos pré-operatórios no Grupo 1

Parâmetro (n=27)	Correlação	IC 95%	P valor	RSquare	RSquare Adj
AVSC (LogMAR)	0,15	-0,24 to 0,50	0,44	0,02	-0,01
AVCC (LogMAR)	0,24	-0,15 to 0,57	0,23	0,06	0,02
RSph (D)	-0,26	-0,58 to 0,13	0,19	0,07	0,03
RCyl (D)	-0,15	-0,5 to 0,24	0,45	0,02	-0,02
K2 (D)	0,13	-0,26 to 0,49	0,51	0,02	-0,02
TCyl (D)	-0,19	-0,53 to 0,21	0,35	0,03	-0,003
CTP x (mm)	-0,12	-0,48 to 0,27	0,55	0,01	-0,02
CTP y (mm)	0,08	-0,3 to 0,45	0,67	0,01	-0,03
Kmédio (D)	0,18	-0,21 to 0,53	0,35	0,03	-0,004
Kmax (D)	0,15	-0,25 to 0,5	0,46	0,02	-0,02
Kmax x (mm)	0,21	-0,18 to 0,54	0,29	0,04	0,005
Kmax y (mm)	0,01	-0,37 to 0,39	0,95	0,0001	-0,04
CTP (µm)	0,19	-0,2 to 0,53	0,33	0,04	-0,0009
IS (D)	0,27	-0,12 to 0,59	0,18	0,07	0,03
CLMI (D)	0,20	-0,20 to 0,54	0,33	0,04	-1,46e-5
BFTA (D)	0,26	-0,14 to 0,58	0,2	0,06	0,03
E ²	0,09	-0,3 to 0,45	0,66	0,01	-0,03
Coma (D)	0,25	-0,14 to 0,58	0,2	0,06	0,03
SphAb (µm)	-0,03	-0,4 to 0,35	0,89	0,001	-0,04
ICRSx (mm)	0,25	-0,14 to 0,58	0,20	0,06	0,03
ICRSy (mm)	0,58	0,26 to 0,79	0,001**	0,34	0,31
ICRSvec (mm)	0,07	-0,32 to 0,44	0,73	0,005	-0,03
Prof ICRS (µm)	0,28	-0,11 to 0,6	0,15	0,08	0,04
CV (mm ³)	0,47	0,05 a 0,75	0,03*	0,23	0,18

n: amostra; IC: intervalo de confiança; AVSC: acuidade visual sem correção; AVCC: acuidade visual com correção; RSph: esférico refracional; RCyl: cilindro refracional; K2: ceratometria do meridiano mais curvo; Kmédio: ceratometria média; TCyl: cilindro tomográfico; CTP: ponto mais fino da córnea; CTPx: ponto mais fino da córnea na posição x; CTPy: ponto mais fino da córnea na posição y; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; Vec: vetorial; CV: volume corneano; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; BFTA: best fit toric asphere; E²: asfericidade; ICRSx: posição do anel corneano intraestromal no eixo x; ICRSy: posição do anel corneano intraestromal no eixo y; Prof: profundidade; LogMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; D: diopia; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significante.

Gráfico 1 - Correlação linear de Pearson entre a melhor acuidade visual com correção pós-operatória e a posição do centro do segmento de anel implantado nos eixos x e y

Fonte: A autora.

Gráfico 2 - Correlação linear de Pearson entre a melhor acuidade visual com correção pós-operatória e o volume corneano pré-operatório

Os dados da Tabela 11 mostram a correlação da melhor acuidade visual pós-operatória e fatores biomecânicos pré-operatórios.

Tabela 11 – Correlação entre a melhor acuidade visual pós-operatória e os dados biomecânicos pré-operatórios no Grupo 1

Parâmetro (n=21)	Correlação	IC 95%	P valor	RSquare	RSquare Adj
mMPS ($\times 10^2$)	-0,15	-0,55 a 0,30	0,51	0,02	-0,03
hMPS ($\times 10^2$)	-0,03	-0,46 a 0,40	0,89	0,001	-0,05
hMPS x (mm)	-0,11	-0,58 a 0,26	0,64	0,04	0,04
hMPS y (mm)	0,30	-0,14 a 0,65	0,18	0,09	0,04

n: amostra; IC: intervalo de confiança; mMPS: média do strain principal máximo; hMPS: pico do strain principal máximo; hMPSx: posição do strain principal máximo no eixo x; hMPSy: posição do strain principal máximo no eixo y; mm: milímetros; * = estatisticamente significante.

A melhor acuidade visual com correção pós-operatória não apresentou correlação estatisticamente significativa com nenhuma alteração causada pelo ICRS (Tabela 12), inclusive quando esta alteração foi relevante e estatística.

Tabela 12 – Correlação entre a melhor acuidade visual pós-operatória e as mudanças refracionais e tomográficas causadas pelo ICRS no Grupo 1

Diferencial (n=27)	Correlação	IC 95%	P valor
Coma (D)	0,12	-0,33 to 0,52	0,61
SphAb (um)	0,27	-0,18 to 0,63	0,23
E ²	0,19	-0,27 to 0,57	0,42
IS (D)	0,10	-0,35 to 0,51	0,67
TCyl (D)	-0,15	-0,55 to 0,30	0,51
Kmax (D)	-0,03	-0,46 to 0,40	0,88
Kmax x (mm)	-0,17	-0,56 to 0,28	0,45
K max y (mm)	0,26	-0,20 to 0,62	0,26
K2 (D)	-0,31	-0,65 to 0,14	0,18
K1 (D)	-0,23	-0,60 to 0,22	0,30
Kmédio (D)	-0,13	-0,53 to 0,31	0,56
EE (D)	0,37	-0,07 to 0,69	0,09
CLMI (D)	0,13	-0,31 to 0,53	0,56
BFS (um)	0,06	-0,38 to 0,48	0,78
CV (mm ³)	-0,02	-0,45 to 0,41	0,93

n: amostra; IC: intervalo de confiança; K1: ceratometria do meridiano mais plano; K2: ceratometria do meridiano mais curvo; Kmédio: ceratometria média; EE: equivalente esférico; TCyl: cilindro tomográfico; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; CV: volume corneano; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; E²: asfericidade; BFS: best-fit sphere; D: dioptria; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significativo

Os dados da Tabela 13 mostram valores da correlação do ganho de linhas de visão corrigida com dados pré-operatórios funcionais e tomográficos. Nota-se que pacientes com quantidades maiores de astigmatismo topográfico no pré-operatório foram aqueles com maior ganho de linhas de visão com o implante de anel ($r=0,40$, IC 95: 0,02 a 0,67, p -valor=0,04). A mais forte correlação foi com a melhor acuidade visual corrigida antes da cirurgia, também positiva ($r=0,81$, IC 95: 0,64 a 0,91, p -valor= $<0,0001$), seguidas da ceratometria e do poder corneano total no meridiano mais curvo ($r=0,52$, IC 95:0,18 a 0,75, $p=0,005$ e $r=0,52$, IC 95:0,18 a 0,75, $p=0,005$, respectivamente).(Gráfico 3) Assim, os pacientes com maior ganho de linhas de acuidade visual corrigida com ICRS foram aqueles com maiores valores de ceratometria média, máxima e no meridiano mais curvo, bem como aqueles com piores acuidades visuais corrigidas pré-operatórias.

Tabela 13 – Correlação entre o ganho de linhas de visão com a melhor correção e dados refracionais e tomográficos pré-operatórios no Grupo 1

Parâmetro (n=27)	Correlação	IC 95%	P valor	RSquare	RSquare Adj
AVCC (LogMAR)	0,81	0,64 a 0,91	$<0,0001^{**}$	0,67	0,66
RSph (D)	-0,15	-0,50 a 0,24	0,44	0,02	-0,01
RCyl (D)	0,15	-0,24 a 0,50	0,44	0,02	-0,01
K2 (D)	0,52	0,18 a 0,75	0,005*	0,27	0,24
K1(D)	0,33	-0,06 a 0,63	0,09	0,11	0,07
TCyl	0,40	0,02 a 0,67	0,04*	0,16	0,12
Kmédio (D)	0,38	-0,003 a 0,66	0,05*	0,14	0,11
KMax (D)	0,42	0,05 a 0,69	0,03*	0,18	0,15
IS (D)	-0,17	-0,52 a 0,22	0,38	0,03	-0,01
CLMI (D)	-0,22	-0,56 a 0,17	0,26	0,05	0,01
Coma (D)	-0,05	-0,42 a 0,34	0,81	0,002	-0,04
SphAb (μ m)	-0,17	-0,52 a 0,22	0,38	0,03	-0,01
Prof ICRS (μ m)	-0,44	-0,70 a -0,07	0,02*	0,19	0,16

n: amostra; IC: intervalo de confiança; AVCC: acuidade visual com correção; RSph: esférico refracional; RCyl: cilindro refracional; K1: ceratometria do meridiano mais plano; K2: ceratometria do meridiano mais curvo; Kmédio: ceratometria média; TCyl: cilindro tomográfico; Kmax: ceratometria máxima; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; ICRS: anel corneano intraestromal; Prof: profundidade; LogMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; D: dioptria; mm^3 : milímetros cúbicos; μ m: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significante.

Gráfico 3 – Correlação linear de Pearson entre o ganho de linhas de visão corrigida e fatores pré-operatórios no Grupo 1

Fonte: A autora.

Gráfico 4 – Correlação linear de Pearson entre o ganho de linhas de visão corrigida e fatores cirúrgicos no Grupo 1

Fonte: A autora.

Quando analisado o ganho de linhas de visão corrigida com relação às mudanças causadas pelo ICRS, observou-se que os pacientes que ganharam o maior número de linhas corrigidas foram aqueles que mais reduziram a ceratometria no meridiano mais curvo e pouco modificaram o índice CLMI ($r = -0,47$; $p = 0,01$; $r = 0,46$; $p = 0,01$; respectivamente). (Tabela 14) (Gráfico 5)

Tabela 14 - Correlação entre o ganho de linhas de visão com a melhor correção e as mudanças refracionais e tomográficas causadas pelo ICRS no Grupo 1

Diferencial (n=27)	Correlação	IC 95%	P valor	RSquare	RSquare Adj
Coma (D)	0,35	-0,04 to 0,64	0,08	0,12	0,08
SphAb (um)	0,13	-0,26 to 0,49	0,51	0,02	-0,02
E ²	0,03	-0,35 to 0,40	0,88	0,001	-0,04
IS (D)	0,29	-0,1 to 0,60	0,14	0,08	0,05
TCyl (D)	0,03	-0,35 a 0,41	0,86	0,001	-0,04
Kmax (D)	-0,17	-0,51 to 0,23	0,40	0,03	-0,01
Kmax x (mm)	0,05	-0,33 to 0,42	0,80	0,002	
K max y (mm)	-0,26	-0,58 to 0,13	0,18	0,07	0,03
K2 (D)	-0,47	-0,72 to -0,11	0,01*	0,22	0,19
K1 (D)	-0,14	-0,49 to 0,25	0,48	0,02	-0,02
Kmédio (D)	-0,21	-0,54 to 0,18	0,29	0,04	0,006
EE (D)	0,11	-0,28 a 0,47	0,57	0,01	-0,03
CLMI (D)	0,46	0,1 a 0,71	0,01*	0,21	0,18
BFS (um)	-0,21	-0,55 a 0,18	0,29	0,04	0,007
CV (mm ³)	-0,12	-0,48 a 0,28	0,56	0,01	-0,03

n: amostra; IC: intervalo de confiança; E²: asfericidade; BFS: best-fit sphere; K1: ceratometria do meridiano mais plano; K2: ceratometria do meridiano mais curvo; Kmédio: ceratometria média; TCyl: cilindro tomográfico; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; EE: equivalente esférico; CLMI: cone location magnitude index; CV: volume corneano; D: dioptria; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significante

Gráfico 5 – Correlação linear de Pearson entre o ganho de linhas de visão corrigida e mudanças tomográficas no grupo 1

Fonte: A autora.

Tabela 15 – Correlação entre o ganho de linhas de visão com a melhor correção e dados biomecânicos pré-operatórios no grupo 1

Parâmetro (n=21)	Correlação	IC 95%	P valor	RSquare	RSquare Adj
mMPS	0,003	-0,43 a 0,43	0,99	9,31	-0,05
hMPS	0,20	-0,25 a 0,58	0,38	0,04	-0,01
hMPS _x	-0,40	-0,71 a 0,04	0,07	0,16	0,11
hMPS _y	0,33	-0,11 a 0,67	0,14	0,11	0,06

n: amostra; IC: intervalo de confiança; mMPS: média do strain principal máximo; hMPS: pico do strain principal máximo; hMPS_x: posição do strain principal máximo no eixo x; hMPS_y: posição do strain principal máximo no eixo y; mm: milímetros; * = estatisticamente significante.

Os dados da Tabela 16 mostram valores de correlação entre as características biomecânicas corneanas pré-operatórias e as alterações causadas pelo ICRS (Gráficos 6, 7 e 8). Pacientes com o ponto principal de mais alto strain mais próximo ao vértex da córnea com relação ao eixo y foram aqueles que apresentaram as maiores reduções de ceratometria média e no meridiano mais curvo, bem como do cilindro tomográfico. Estes pacientes foram aqueles que sofreram as maiores reduções no equivalente esférico e foram submetidos às maiores correções da aberração esférica, com maiores reduções da aberração esférica negativa.

Tabela 16 – Correlação entre parâmetros biomecânicos e mudanças corneanas causadas pelo ICRS

Diferencial (n=21)	mMPS		hMPS		hMPS x		hMPSy	
	Cor	P valor	Cor	P valor	Cor	P valor	Cor	P valor
BFS (um)	-0.04	.87	-0.12	.61	-0.39	.08	0.03	.88
K2 (D)	0.20	.39	0.03	.90	0.25	.28	-0.52	.01*
TCyl (D)	0.39	.08	0.30	.19	0.18	.43	-0.46	.03*
KMédio (D)	0.02	.92	0.08	.74	0.1	.68	-0.47	.03*
CLMI (D)	-0.11	.62	-0.12	.61	-0.24	.30	0.40	.07
K1 (D)	0.11	.63	0.08	.71	0.17	.45	-0.39	.08
E²	0.57	.007*	0.34	.13	0.36	.11	0.06	.78
IS (D)	-0.15	.51	-0.19	.41	-0.19	.41	0.35	.12
KMax (D)	0.02	.94	0.03	.90	-0.06	.78	-0.22	.34
KMax x (mm)	-0.19	.40	-0.23	.32	-0.22	.33	-0.1	.67
KMax y (mm)	-0.11	.62	0.03	.89	-0.28	.22	-0.05	.83
CTP (um)	-0.15	.51	-0.18	.44	-0.18	.43	-0.02	.92
SphAb (D)	-0.10	.66	0.11	.64	-0.13	.58	0.45	.04*
AVCC (LogMAR)	0.003	.99	0.20	.38	0.42	.06	0.33	.14
EE (D)	0.11	0.64	0.09	0.70	0.23	0.32	0.64	0.002*
Coma	0.07	.76	-0.11	.62	-0.03	.90	0.17	.47
CV (mm³)	0.19	.39	0.03	.89	0.13	.56	0.23	.31
BFS Vec (mm)	0.15	.51	0.05	.84	-0.23	.32	0.23	.32
KMax Vec (mm)	0.11	.63	-0.05	.84	.29	.21	0.05	.84

n: amostra; mMPS: média do strain principal máximo; hMPS: pico do strain principal máximo; hMPSx: posição do strain principal máximo no eixo x; hMPSy: posição do strain principal máximo no eixo y; Cor: índice de correlação; AVCC: acuidade visual com correção; EE: equivalente esférico; K1: ceratometria do meridiano mais plano; K2: ceratometria do meridiano mais curvo; Kmédio: ceratometria média; TCyl: cilindro tomográfico; CTP: ponto mais fino da córnea; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; CV: volume corneano; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; BFS: best fit-sphere; vec: posição vetorial; E²: asfericidade; LogMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; D: dioptria; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significante.

Gráfico 6 - Correlação linear de Pearson entre o “Strain” médio e mudanças tomográficas no grupo 1

Fonte: A autora.

Gráfico 7 - Correlação linear de Pearson entre a posição y do ponto máximo de “strain” E parâmetros tomográficos pré-operatórios no grupo 1

Fonte: A autora.

Gráfico 8 - Correlação linear de Pearson entre a posição Y do ponto máximo de “strain” E mudanças tomográficas no grupo 1

Fonte: A autora.

5.3.2 Grupo anel intraestromal associado ao crosslinking

Os dados da Tabela 17 mostram a comparação das variáveis estudadas, após a realização de implante de anel intraestromal associado ao crosslinking. Pode-se visualizar o efeito do procedimento cirúrgico em questão nos índices refracionais e tomográficos de poder e de assimetria.

Tabela 17 - Comparação entre pré e pós-operatórios das variáveis refracionais e tomográficas no grupo 2

Parâmetro (n=22)	Pre Op Média ± DP	Pos Op Média ± DP	P valor
AVSC (LogMAR)	0,98 ± 0,52	0,49 ± 0,46	0,0005*
AVCC (LogMAR)	0,41 ± 0,26	0,20 ± 0,16	0,0038*
RSph (D)	-1,35 ± 3,04	-1,03 ± 2,17	0,84
RCyl (D)	-4,19 ± 1,97	-1,69 ± 1,20	<0,0001*
EE (D)	-3,45 ± 3,06	-1,88 ± 2,26	0,086
K2 (D)	50,86 ± 4,35	47,52 ± 3,19	0,0124*
K1 (D)	46,63 ± 3,48	45,44 ± 3,38	0,30
TCyl (D)	4,23 ± 2,11	2,08 ± 1,31	0,0005*
Kmédio (D)	48,75 ± 3,78	44,84 ± 8,79	0,0447*
Kmax (D)	55,56 ± 4,47	50,91 ± 3,62	0,0009*
Kmax x (mm)	0,03 ± 0,41	-0,02 ± 0,46	0,52
Kmax y (mm)	-1,23 ± 0,81	-1,13 ± 0,91	0,56
Kmax Vec (mm)	1,33 ± 0,75	1,21 ± 0,92	0,52
CTP (um)	461,64 ± 41,63	419,57 ± 73,49	0,05
CTP y (mm)	-0,58 ± 0,24	-0,58 ± 0,59	0,44
IS (D)	9,70 ± 3,85	5,15 ± 2,96	<0,0001*
CLMI (D)	9,68 ± 3,99	5,95 ± 2,69	0,001*
BFS (um)	51,6 ± 19,5	50,45 ± 17,18	0,80
BFS Vec (mm)	1,45 ± 0,76	1,22 ± 0,86	0,08
BFTA (um)	80,59 ± 40,10	61,45 ± 27,55	0,06
E ²	1,43 ± 0,88	1,26 ± 0,74	0,56
SphAb (um)	-0,18 ± 0,65	-0,24 ± 0,49	0,84
Coma (D)	2,09 ± 0,68	1,15 ± 0,53	<0,0001*
CV (mm ³)	29,41 ± 2,03	28,80 ± 2,56	0,30

n: amostra; DP: desvio-padrão; AVSC: acuidade visual sem correção; AVCC: acuidade visual com correção; RSph: esférico refracional; RCyl: cilindro refracional; EE: equivalente esférico; K1: ceratometria do meridiano mais plano; K2: ceratometria do meridiano mais curvo; Kmédio: ceratometria média; TCyl: cilindro tomográfico; CTP: ponto mais fino da córnea; CTPy: ponto mais fino da córnea na posição y; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; Vec: vetorial; CV: volume corneano; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; BFS: best fit sphere; BFTA: best fit toric asphere; E²: asfericidade; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; D: diopia; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significativo.

Os dados da Tabela 18 demonstram a presença de correlação entre fatores biomecânicos corneanos e as alterações refracionais e tomográficas causadas pelo ICRS/CXL. Córneas com valores superiores de strain médio apresentaram maiores reduções do índice CLMI quando realizado ICRS/CXL ($r = -0.47$; $p = 0,03$). Já córneas com maiores picos no strain principal máximo foram submetidas a reduções superiores de parâmetros de poder (K2 e kmax) e assimetria (pico do BFS, IS e coma). As posições do pico do strain principal máximo mais inferiores ao vértex corneano demonstraram maiores reduções na paquimetria mais fina e nos índices de assimetria IS e coma após ICRS/CXL (Tabela 18).

Tabela 18 – Correlação entre parâmetros biomecânicos e mudanças corneanas causadas pelo ICRS/CXL

Diferencial (n=20)	mMPS		hMPS		hMPSx		hMPSy	
	Cor	P valor	Cor	P valor	Cor	P valor	Cor	P valor
BFS (um)	-0.30	.19	-0.49	.03*	0.14	.56	0.11	.64
BFS Vec (mm)	-0.24	.33	-0.36	.13	0.003	.99	0.18	.46
KMax Vec (mm)	-0.05	.83	0.23	.32	0.06	.81	0.07	.76
K2 (D)	-0.24	.31	-0.56	.01*	-0.06	.80	0.20	.34
TCyl (D)	0.002	.99	-0.09	.69	0.43	.06	-0.01	.96
KMédio (D)	-0.15	.51	-0.03	.90	0.15	.53	0.02	.93
K1 (D)	-0.27	.26	-0.20	.40	0.02	.94	0.08	.74
E ²	-0.36	.12	-0.30	.20	0.05	.84	-0.16	.51
IS (D)	-0.37	.11	-0.63	.003*	-0.32	.16	0.53	.02*
CLMI (D)	-0.47	.03*	-0.40	.08	-0.43	.06	0.27	.25
KMax (D)	-0.36	.12	-0.66	.001*	-0.25	.29	0.23	.33
KMax x (mm)	-0.20	.40	-0.24	.31	-0.11	.65	-0.14	.55
KMax y (mm)	0.16	.50	-0.12	.62	-0.05	.84	-0.13	.59
CTP (um)	0.01	.95	-0.37	.10	-0.02	.92	0.48	.03*
SphAb (D)	0.21	.38	-0.22	.34	0.02	.93	0.34	.14
AVCC (LogMAR)	0.10	.67	0.04	.86	0.09	.69	-0.26	.26
Coma	-0.27	.25	-0.54	.01*	-0.26	.27	0.52	.02*
CV (mm ³)	-0.16	.51	0.02	.92	-0.15	.51	0.17	.47

n: amostra; mMPS: média do strain principal máximo; hMPS: pico do strain principal máximo; hMPSx: posição do strain principal máximo no eixo x; hMPSy: posição do strain principal máximo no eixo y; Cor: índice de correlação; AVCC: acuidade visual com correção; K1: ceratometria do meridiano mais plano; K2: ceratometria do meridiano mais curvo; Kmédio: ceratometria média; TCyl: cilindro tomográfico; CTP: ponto mais fino da córnea; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; CV: volume corneano; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; BFS: best fit-sphere; vec: posição vetorial; E²: asfericidade; LogMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; D: dioptria; mm³: milímetros cúbicos; um: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significativa.

5.4 RESULTADOS PÓS-OPERATÓRIOS DA AMOSTRA ENTRE GRUPOS

O índice de segurança para o implante de anel intraestromal isolado foi de 0,37 e 0,49 para o ICRS/CXL. Já o índice de eficácia foi 1,30 e 1,19 para o ICRS e ICRS/CXL, respectivamente. O único paciente que teve perda de acuidade visual corrigida ocorreu no grupo 2. Quanto ao número de pacientes que permaneceram com a mesma acuidade visual corrigida comparada à pré-operatória, foram cinco no grupo 1 (18%) e seis no grupo 2 (27%). Já 22 deles ganharam linhas de visão corrigida no grupo 1 (81%) e 15 no grupo 2 (68%).

Os dados pós-operatórios funcionais e tomográficos, bem como sua respectiva comparação, estão descritos nas Tabelas 19, 20 e 21, respectivamente. Observou-se apenas diferença estatisticamente significativa quanto à melhor acuidade visual corrigida, sendo aproximadamente uma linha melhor no grupo submetido apenas ao implante de anel intraestromal ($p=0,023$); e ao índice de assimetria superior-inferior (IS), com menor valor no Grupo 2 ($p=0,04$).

Tabela 19 - Comparação entre dados pós-operatórios entre grupos 1 e 2 - refracionais

	ICRS (n=27)	ICRS/CXL (n=22)	P valor
	Média $\pm$ DP (IC 95%)	Média $\pm$ DP (IC 95%)	
AVSC (LogMAR)	0,39 $\pm$ 0,27 (0,28; 0,49)	0,49 $\pm$ 0,46 (0,28; 0,69)	0,63
AVCC (LogMAR)	0,11 $\pm$ 0,10 (0,07; 0,15)	0,20 $\pm$ 0,16 (0,13; 0,27)	0,03*
RSph (D)	-1,32 $\pm$ 2,16 (-2,18; -0,47)	-1,03 $\pm$ 2,17 (-2,0; -0,07)	0,70
RCyl (D)	-1,53 $\pm$ 0,81 (-1,85; -1,21)	-1,69 $\pm$ 1,2 (-2,22; -1,16)	0,48
EE (D)	-2,09 $\pm$ 2,27 (-2,99; -1,19)	-1,88 $\pm$ 2,26 (-2,88; -0,88)	0,86

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS+CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; AVSC: acuidade visual sem correção; AVCC: acuidade visual com correção; RSph: esférico refracional; RCyl: cilindro refracional; EE: equivalente esférico; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; D: dioptria; * = estatisticamente significante.

Tabela 20 - Comparação entre dados pós-operatórios tomográficos entre grupos 1 e 2 – índices de poder

	ICRS (n=27) Média ± DP (IC 95%)	ICRS/CXL (n=22) Média ± DP (IC 95%)	P valor
K2 (D)	48,11 ± 3,81 (46,61; 49,62)	47,52 ± 3,19 (46,11; 48,93)	0,75
K1 (D)	45,72 ± 3,93 (44,16; 47,27)	45,44 ± 3,38 (43,94; 46,94)	0,99
KMédio (D)	46,91 ± 3,79 (45,41; 48,41)	44,84 ± 8,79 (40,95; 48,74)	0,91
TCyl (D)	2,40 ± 1,50 (1,80; 2,99)	2,08 ± 1,31 (1,50; 2,66)	0,55
Kmax (D)	51,57 ± 4,29 (49,87; 53,27)	50,91 ± 3,62 (49,30; 52,51)	0,69
Kmax x (mm)	-0,08 ± 0,58 (-0,31; 0,15)	-0,02 ± 0,46 (-0,22; 0,19)	0,53
Kmax y (mm)	-1,13 ± 0,97 (-1,51; -0,74)	-1,13 ± 0,91 (-1,53; -0,72)	0,96
Kmax Vec (mm)	1,26 ± 0,97 (0,88; 1,65)	1,21 ± 0,92 (0,81; 1,62)	0,98
CTP (um)	446,15 ± 47,45 (427,37; 464,92)	419,57 ± 73,49 (386,12; 453,02)	0,17
CTP y (mm)	-0,46 ± 0,30 (-0,58; -0,34)	-0,58 ± 0,59 (-0,87; -0,29)	0,76
CV (mm³)	29,22 ± 1,82 (28,50; 29,94)	28,8 ± 2,56 (27,67; 29,94)	0,61

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS+CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; K1: curvatura do meridiano mais plano; K2: curvatura do meridiano mais curvo; Kmédio: curvatura média; TCyl: cilindro tomográfico; CTP: ponto mais fino da córnea; CTPy: ponto mais fino da córnea na posição y; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; Vec: vetorial; CV: volume corneano; D: diopia; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significativa.

Tabela 21 - Comparação entre dados pós-operatórios tomográficos entre grupos 1 e 2 – índices de assimetria e de elevação

	ICRS (n=27)	ICRS/CXL (n=22)	P valor
	Média ± DP (IC 95%)	Média ± DP (IC 95%)	
E²	1,38 ± 0,64 (1,12; 1,63)	1,26 ± 0,74 (0,94; 1,59)	0,4
IS (D)	7 ± 3,49 (5,62; 8,39)	5,15 ± 2,96 (3,84; 6,47)	0,04*
Coma (D)	1,42 ± 0,65 (1,16; 1,67)	1,15 ± 0,53 (0,92; 1,39)	0,18
SphAb (um)	-0,22 ± 0,32 (-0,38; -0,07)	-0,24 ± 0,49 (-0,45; -0,02)	0,87
BFS (um)	55,37 ± 21,77 (46,76; 63,98)	50,45 ± 17,18 (42,83; 58,07)	0,52
BFS Vec (mm)	1,18 ± 0,61 (0,94; 1,43)	1,22 ± 0,86 (0,83; 1,61)	0,36
CLMI (D)	6,51 ± 3,34 (5,19; 7,83)	6,13 ± 2,76 (4,91; 7,36)	0,95
BFTA (um)	60,15 ± 24,29 (50,54; 69,76)	61,45 ± 27,55 (49,24; 73,67)	0,83

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS+CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; DP: desvio-padrão; CI: intervalo de confiança; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; BFS: best fit sphere; Vec: vetorial; BFTA: best fit toric asphere; E²: asphericity; D: dioptria; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrometros; mm: milímetros; * = estatisticamente significativa.

Os dados da Tabela 22 resumem as principais alterações nas variáveis analisadas em cada grupo. Estes diferenciais foram obtidos pela subtração do valor pré-operatório do pós-operatório. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

Tabela 22 - Comparação entre mudanças tomográficas e refracionais entre os grupos 1 e 2

Diferenciais	ICRS (n=27)	ICRS/CXL (n=22)	P valor
	Média ± DP (IC 95%)	Média ± DP (IC 95%)	
AVCC (LogMAR)	0,19 ± 0,17 (0,12; 0,26)	0,21 ± 0,29 (0,08; 0,33)	0,71
EE (D)	1,92 ± 2,88 (0,79; 3,06)	1,57 ± 2,47 (0,47; 2,67)	0,66
K1 (D)	-1,29 ± 2,13 (-2,14; -0,45)	-1,19 ± 1,56 (-1,88; -0,50)	0,95
K2 (D)	-3,28 ± 2,02 (-4,08; -2,48)	-3,33 ± 2,29 (-4,35; -2,32)	0,93
KMédio (D)	-2,21 ± 1,97 (-2,99; -1,43)	-3,90 ± 8,12 (-7,50; -0,31)	0,86
Kmax (D)	-4,31 ± 2,4 (-5,26; -3,37)	-4,65 ± 2,93 (-5,95; -3,36)	0,53
KMax x (mm)	-0,16 ± 0,59 (-0,39; 0,07)	-0,05 ± 0,51 (-0,28; 0,17)	0,27
KMax y (mm)	0,2 ± 0,70 (-0,08; 0,48)	0,1 ± 0,57 (-0,15; 0,35)	0,49
KMax Vec (mm)	-0,12 ± 0,73 (-0,41; 0,16)	-0,11 ± 0,57 (-0,36; 0,14)	1,00
TCyl (D)	-2 ± 1,7 (-2,67; -1,33)	2,19 ± 2,24 (-3,18; -1,20)	0,87
CTP (µm)	-1,48 ± 12,04 (-6,24; 3,28)	-42,28 ± 63,83 (-71,34; 13,23)	0,0004*
CTP y (mm)	0,10 ± 0,20 (0,02; 0,18)	0,10 ± 0,59 (-0,16; 0,36)	0,58
E ²	0,02 ± 0,49 (-0,17; 0,22)	-0,17 ± 0,46 (-0,37; 0,03)	0,3
SphAb (µm)	0,02 ± 0,39 (-0,13; 0,18)	-0,06 ± 0,49 (-0,28; 0,16)	0,37
Coma (D)	-0,86 ± 0,39 (-1,01; -0,71)	-0,94 ± 0,44 (-1,13; -0,74)	0,35
IS (D)	-3,89 ± 3,57 (-5,30; -2,48)	-4,54 ± 2,33 (-5,58; -3,51)	0,26
CV (mm ³)	0,39 ± 1,08 (-0,04; 0,83)	-0,61 ± 1,02 (-1,06; -0,16)	0,002*
BFS (µm)	-3,44 ± 20,38 (-11,51; 4,62)	-1,86 ± 14,96 (-8,49; 4,77)	0,69
BFS Vec (mm)	-0,16 ± 0,50 (-0,36; 0,05)	-0,22 ± 0,94 (-0,66; 0,22)	0,69
CLMI (D)	-3,82 ± 4,01 (-5,41; -2,24)	-3,55 ± 3,02 (-4,89; -2,21)	1,00

ICRS: anel corneano intraestromal; ICRS+CXL anel corneano intraestromal combinado a crosslinking; n: amostra; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; n: amostra; DP: desvio-padrão; AVCC: acuidade visual com correção; EE: equivalente esférico; K1: ceratometria do meridiano mais plano; K2: ceratometria do meridiano mais curvo; Kmédio: ceratometria média; TCyl: cilindro tomográfico; CTP: ponto mais fino da córnea; CTPy: ponto mais fino da córnea na posição y; Kmax: ceratometria máxima; Kmax X: ceratometria máxima na posição x; Kmax Y: ceratometria máxima na posição y; Vec: vetorial; CV: volume corneano; SphAb: aberração esférica; IS: índice inferior-superior; CLMI: cone location magnitude index; BFS: best fit sphere; E²: asfericidade; logMAR: logaritmo do mínimo ângulo de resolução; D: dioptria; mm³: milímetros cúbicos; µm: micrômetros; mm: milímetros; * = estatisticamente significante.

Gráfico 9 - Diagrama de dispersão da correlação entre o strain médio pré operatório e alterações tomográficas após ICRS e ICRS/CXL

A linha de ajuste para os dados obtidos é mostrada em todos os gráficos. A. Alteração do CLMI. B. Alteração da asfericidade corneana. ICRS: Mean Strain = $0,44 \times \text{Asphericity Change} + 3,132$ ($r^2=0,32$). ICRS + CXL: Mean Strain = $-0,03 \times \text{CLMI Change} + 2,99$ ($r^2= 0,22$).

Gráfico 10 - Diagrama de dispersão da correlação entre o maior ponto de strain principal máximo pré operatório e alterações tomográficas após ICRS e ICRS/CXL

A linha de ajuste para os dados obtidos é mostrada em todos os gráficos. A. Alteração do K2. B. Alteração do KMax. C. Alteração do IS. D. Alteração do coma. ICRS + CXL: hMPS = $-0,08 \times K2$ Change + 3,82 ($r^2 = 0,31$); hMPS = $-0,07 \times KMax$ Change + 3,78 ($r^2 = 0,44$); hMPS = $-0,08 \times IS$ Change + 3,73 ($r^2 = 0,40$); hMPS = $-0,36 \times COMA$ Change + 3,75 ($r^2 = 0,29$).

Gráfico 11 - Diagrama de dispersão da correlação entre o maior ponto de strain principal máximo pré operatório na coordenada y e alterações tomográficas após ICRS e ICRS/CXL

A linha de ajuste para os dados obtidos é mostrada em todos os gráficos. A. Alteração do K2. B. Alteração da aberração esférica. C. Alteração do IS. D. Alteração do coma. ICRS: hMPS $Y = -0,21 \times K2 \text{ change} - 1,41$ ($r^2 = 0,28$); hMPS $Y = 1,15 \times SA \text{ change} - 0,84$ ($r^2 = 0,20$). ICRS + CXL: hMPS $Y = 0,18 \times IS \text{ Change} - 0,01$ ($r^2 = 0,28$); hMPS $Y = 0,93 \times Coma \text{ Change} + 0,06$ ($r^2 = 0,27$).

6 DISCUSSÃO

---

6 DISCUSSÃO

Importantes e numerosas descrições científicas vêm sendo feitas ao longo dos anos mostrando que o anel intraestromal reduz o erro refrativo e os valores ceratométricos por meio de aplanamento e regularização corneana ¹⁰⁰ e que o crosslinking impede ou desacelera a progressão do processo de ectasia de córnea sem alterar de maneira expressiva seu formato ⁸¹. No entanto, a resposta cirúrgica a ambos procedimentos, sozinhos ou combinados, é variável e complexa em córneas com ceratocone ⁸¹. Apesar da mesma doença, pacientes exibem diferentes padrões de acometimento e evolução, bem como acuidades visuais muitas vezes incompatíveis com padrão topo e tomográfico. Assim, propriedades biomecânicas da córnea poderiam vir a justificar em parte os resultados pós-operatórios imprevisíveis e a variabilidade de apresentações clínicas e de progressão da doença. No presente estudo, foi utilizado o modelo computacional finito de elementos em córneas com ceratocone para analisar a correlação entre as propriedades biomecânicas corneanas e as alterações tomográficas após o implante de anel intraestromal isolado e associado a CXL.

Sabe-se que a realização de CXL aumenta em 328,9% a rigidez do tecido corneano e por um fator de 4,5 no módulo de Young em córneas *ex vivo* ⁹⁹. Coskunseven e colaboradores demonstraram que o procedimento de ICRS seguido de CXL apresentou melhores resultados comparado à realização de CXL seguido de ICRS ⁸¹. Assim, o presente estudo buscou adicionalmente analisar a variabilidade do efeito do ICRS em córneas de diferentes características: de menor rigidez - sem CXL – e de maior rigidez ¹⁰² – com CXL.

No presente estudo, pôde-se observar o real efeito que o anel intraestromal exerce sobre diferentes índices e fatores corneanos. Obtiveram-se reduções significativas na ceratometria do meridiano mais curvo e máxima, no astigmatismo corneano, bem como em alguns índices de assimetria como IS e coma, diferentes de alguns estudos que relatam a ausência de efeito sobre as aberrações de alta ordem ⁶⁸.

Rho et al.¹⁰³ e Soglutu et al.¹⁰⁴ analisaram as alterações da curvatura anterior após implante de anéis de Ferrara e obtiveram, respectivamente, uma diminuição da ceratometria média, respectivamente, de $51,80 \pm 4,68$ para $49,59 \pm 3,71$ ($p < 0,001$) e $50,94 \pm 5,01$ para $47,78 \pm 4,00$ ($p < 0,01$). No presente estudo, foi encontrado redução semelhante de $49,12 \pm 4,76$ para $46,91 \pm 3,79$ ($p < 0,072$), no entanto, sem significância estatística. Isso ocorreu, provavelmente, em razão do número de pacientes e também pelo uso em sua maioria de apenas um segmento de anel que tende a causar um menor aplanamento ceratométrico central, em contraste aos nomogramas prévios que favoreciam segmentos duplos em quase todos os casos. O implante de segmento único também se relaciona com a menor redução do componente esférico da refração, também sem significância estatística no presente estudo.

Torquetti e colaboradores⁶⁵, ao analisarem as alterações pós-implante de anel de Ferrara com o aparelho Galilei, encontraram valores semelhantes das reduções das médias ceratométricas nos meridianos mais plano e mais curvo, de $47,28 \pm 4,71$ para $43,31 \pm 3,61$ D ($p < 0,0001$) e de $50,89 \pm 6,32$ para $47,11 \pm 5,19$ D ($p < 0,0001$), respectivamente. Contudo, no presente estudo, embora havendo redução das médias ceratométricas em ambos os meridianos, houve significância estatística apenas do meridiano mais curvo, tanto após apenas ICRS como ICRS + CXL. Portanto, ambos os procedimentos tiveram maior efeito na redução do poder no meridiano mais curvo e menor no meridiano mais plano, com consequente maior redução do cilindro topográfico. Isso pode refletir a aplicação dos nomogramas mais recentes.

Sabendo-se do diferente mecanismo de ação de anéis de diferentes comprimentos de arco, uma possibilidade para justificar a significância estatística do estudo nas ceratometrias e astigmatismo e ausente na asfericidade foi a utilização em maior número de segmentos únicos de anel com comprimentos de arco menores ou iguais a 160 graus. Estudos prévios relatam diferenças semelhantes entre os comprimentos de arco no efeito das ceratometrias, asfericidade e astigmatismo^{63, 64, 65}.

O aumento do strain lamelar e a redistribuição do estresse tecidual que ocorrem, de acordo com o formato corneano, são capazes de aumentar a resistência

de embebição de fluidos nas camadas lamelares o que, por sua vez, justificariam a redução de espessura, bem como do volume da córnea ¹⁰⁵. O volume corneano após ICRS isolado e associado a CXL apresentaram diferença estatisticamente significativa, com aumento do volume corneano médio após ICRS e redução quando ICRS associado a CXL ($p= 0.002$). Outros estudos apresentaram aumento do ponto mais fino após ICRS como no presente estudo, mas, não na paquimetria central ^{42, 103}. Lyra e colaboradores⁷⁴ demonstraram ainda um aumento significativo nas médias paquimétricas aos 3, 4, 5 e 6 mm de diâmetro após implante de anel de Ferrara. Portanto, embora o ICRS seja capaz de alterar o formato corneano por meio de um aumento de volume corneano periférico, as forças de redistribuição de estresse e strain geradas são incapazes de alterar a resistência de embebição de fluidos nas camadas lamelares, como ocorre após CXL. Provavelmente, as alterações sofridas na microestrutura do tecido após CXL com novas lamelas e compactas de colágeno e interconexões, além da repopulação de queratócitos sejam as reais causadoras dessa alteração de embebição, justificando o afinamento corneano após CXL ⁸⁰.

Uma vez que a sensibilidade ao contraste e a tolerância ao borramento visual é subjetiva e variável para cada paciente, é difícil definir um valor ideal de aberração esférica que realmente impacte na redução de queixas visuais decorrentes, sobretudo em pacientes com ceratocone. Como se pôde observar no presente estudo, nem a realização de anel isoladamente, tampouco sua associação com o CXL alteraram de modo significativo a asfericidade corneana, bem como a aberração esférica corneana. Piñero e colaboradores ⁷², ao acompanharem por 6 meses pacientes submetidos a Intacs e Keraring, não observaram alterações da aberração esférica entre os pré e pós-operatórios recentes, nem mesmo entre o primeiro e o sexto meses de acompanhamento. Esta avaliação foi realizada com topógrafo CSO.

O atual nomograma para implante de anel de Ferrara é baseado na asfericidade corneana pré-operatória obtida com o aparelho Pentacam. Existem estudos que demonstram diferenças nos meridianos da asfericidade, utilizando apenas o sistema Scheimpflug entre as superfícies anterior e posterior ¹⁰⁶; uma vez que seu valor depende de como é calculado, é factível encontrar na literatura diferentes valores para este índice, de acordo com o aparelho utilizado. O fabricante

sugere -0,23 o target após implante de anel intraestromal, utilizando o nomograma fornecido ¹⁰⁷.

O tomógrafo de córnea pode apresentar perda de acurácia quando realizado em pacientes com ceratocone ou após implante de anel ¹⁰⁸. Isto é mais evidente, quando os pontos de avaliação dispõem-se além dos 5 mm centrais, local onde se encontra o anel, como é o caso por exemplo da medida de asfericidade, ou nos índices que se baseiam nos mapas de elevação, como o BFTA e o BFS.

A redução da aberração do tipo coma ocorreu de modo significativo após ambos procedimentos cirúrgicos ($p < 0,0001$) e sem diferença pós-operatória entre os grupos ($p = 0,18$). Piñero e colaboradores ⁷² em um estudo que compara os resultados dos efeitos de Intacs e Keraring ao longo de 6 meses, observaram redução nas aberrações do tipo coma, no entanto, sem significância estatística, e associam a melhor acuidade visual pós-operatória no grupo Keraring em razão desta redução de aberração do tipo coma. No presente estudo, não se encontrou correlação dos valores de coma pré-operatório nem mesmo sua redução com o ICRS com o ganho de linhas corrigidas de visão, bem como com a acuidade visual final corrigida. É provável que o efeito de redução de ceratometria mais curva tenha uma magnitude maior na qualidade visual do que as alterações de aberrações de alta ordem.

Em um outro estudo do mesmo grupo ¹⁰⁹, a redução da aberração do tipo coma só foi significativa naqueles pacientes que possuíam valores acima de 3 μm . Como se pode observar no presente estudo, obtiveram-se reduções significativas do coma mesmo com valores iniciais de $2,28 \pm 0,71$ D no Grupo 1 e $2,09 \pm 0,68$ D no Grupo 2.

O ganho de linhas de visão foi 81,48% no presente estudo após implante isolado de ICRS e 68,18% após ICRS+CXL e encontra-se compatível com o descrito na literatura que vai de 48% em estágios mais avançados e 81,81% em ceratocones periféricos após ICRS ⁵⁵. A melhora das acuidades visuais sem e com correção no Grupo 1 de 0,96 para 0,39 e de 0,30 para 0,11 respectivamente foram significativas ($p < 0,0001$ em ambas) e compatíveis com estudos anteriores ⁶⁵. Melhora importante foi igualmente encontrada em Grupo 2. Contudo, a associação do crosslinking ao implante de anel intraestromal não teve a mesma performance visual quando

comparada ao procedimento de anel isolado. Houve melhor acuidade visual final pós-operatória após ICRS isolado ($p=0,023$). Em um estudo comparativo retrospectivo, com 1 ano de pós-operatório, 34 dos 66 pacientes analisados tiveram melhores resultados visuais e ceratométricos após ICRS do que os 32 submetidos a ICRS+CXL ¹¹⁰.

A apoptose de queratócitos descrita na porção anterior do estroma corneano após CXL recupera sua quantidade e qualidade pré-operatória em termos de morfologia funcional até 6 meses de cirurgia ¹⁰². Não se pode afirmar se a presença de ICRS no estroma corneano poderia alterar essa migração de células limbares e, então, alterar tal repopulação após a realização de CXL, alterando a transparência corneana nos procedimentos combinados. Outra explicação para esta discreta diferença de acuidade visual final entre os dois procedimentos seria a hiperrefletividade do estroma anterior, presente dos 6 meses até 3 anos de follow-up observada por meio de microscopia confocal após CXL ¹⁰². Mazzotta e colaboradores mostraram que a hiperdensidade estromal no acompanhamento pós-CXL não era exatamente haze, mas uma nova lamela de colágeno compacta de diferentes origens etiopatogênicas ¹⁰². Assim, sabe-se que não apenas a resistência, mas também a transparência tecidual corneana decorre de uma matrix extracelular de colágeno extremamente organizada ³¹.

O componente esférico da refração manifesta e o equivalente esférico reduziram-se de modo importante em ambos os grupos, no entanto, sem significância estatística como encontrado em estudos prévios ^{65, 68, 111}. Estes estudos, no entanto, utilizaram diferente segmento de anel (Intacs), com uso frequente de dois segmentos, o que pode levar a maiores reduções no componente esférico e menores no cilíndrico do que o Keraring ⁷² e valeram-se de amostras maiores (268 olhos) ⁶⁸. A redução do cilindro refracional foi significativa após ambos procedimentos e sem diferença pós-operatória entre ambos.

Sabe-se também que pacientes com piores acuidades visuais pré-operatórias e ceratocones mais avançados possuem maiores reduções no equivalente esférico ⁶⁸. No presente estudo, não se observou significância estatística na redução do equivalente esférico nem no Grupo 1 ($p=0,06$), nem no Grupo 2 ($p=0,086$),

provavelmente, pela amostra ser insuficiente para tal ou por um padrão de ceratocone mais periférico, cujo equivalente esférico compõe-se sobretudo pelo componente cilíndrico, de peso inferior ao componente esférico presente em maior quantidade nos cones centrais. O grande percentual de pacientes onde foi utilizado somente um segmento de anel pode também ter contribuído para a ausência de significância estatística, já que tende a ter pouco efeito no componente esférico comparado ao uso de dois segmentos de anel.

Lyra e colaboradores ⁷⁴ descreveram a correlação prévia entre o ganho de linhas de visão e os parâmetros da superfície anterior da córnea obtidos com o Pentacam; no entanto, a maior correlação foi com o astigmatismo corneano pré-operatório ($r=-0,27$, $p=0,0001$). No presente estudo, as correlações foram superiores, de fracas a moderadas, sendo a ceratometria anterior e o poder corneano total, ambos no meridiano mais curvo, as características pré-operatórias mais fortes ($r=0,52$; $p=0,005$ e $r=0,52$; $p=0,005$, respectivamente), seguidas da ceratometria máxima e do astigmatismo corneano topográfico ($r=0,42$; $p=0,03$ e $r=0,40$; $p=0,04$, respectivamente) (Tabela 13). Sabe-se que, de maneira geral e em pacientes normais, as características ceratométricas têm importante função na acuidade visual, seguidas das aberrações oculares, o que justifica tais correlações. Os pacientes que apresentaram os maiores ganhos de linha de visão corrigida foram aqueles no qual o procedimento apresentou maiores reduções da ceratometria no meridiano mais curvo ($r=-0,47$; $p=0,01$) e as menores reduções do CLMI ($r=0,46$; $p=0,01$) (Tabela 14). Maiores ganhos de linha de visão ocorrem em olhos que apresentam pior visão corrigida no pré operatório. Em geral estes pacientes tem valores ceratométricos mais altos e são cones mais centrais, apresentando valores de CLMI (um índice de assimetria), inicialmente, já menores. Percebe-se então a cautela nessa interpretação, pois ceratocones mais avançados com visão ruim podem ter ganho de muitas linhas de visão e ainda assim haver uma visão final resultante não satisfatória.

A partir de estudos prévios com modelos computacionais, descreve-se que a correção concomitante dos componentes esféricos e cilíndricos com o uso de anéis intraestromais de diferentes zonas ópticas e espessuras sejam teoricamente impossíveis, bem como características de poder ou assimetria corneanos.¹¹² Por exemplo, se o objetivo do anel for maximizar a redução do astigmatismo de um

paciente com ceratocone com anéis de arco curto, pode não ser possível melhorar sua asfericidade ou reduzir a aberração do tipo coma simultaneamente, levando a visão não satisfatória. Pode-se observar no presente estudo (Tabela 13) uma relação linear positiva e mais forte entre o ganho de linhas de visão corrigida e as ceratometrias (K2, K médio, K máximo, TCP2, TCP Central e TCP Média periferia, e astigmatismo) e uma relação linear negativa e mais fraca com os índices de assimetria (IS, CLMI, coma), condizendo com este efeito oposto das variáveis e seu poder de impacto sobre a acuidade visual. Uma possibilidade para este achado é que ceratocones mais centrais apresentem menores índices de assimetria, e são justamente estes que possuem maiores valores de curvatura central, menor visão corrigida pré-operatória, e cursaram com maior ganho de linhas de visão. Ceratocones com maiores índices de assimetria são ceratocones mais periféricos, com visão inicial corrigida melhor e consequente menor ganho de linhas visuais.

Interessantemente, a acuidade visual final após implante de anel intraestromal diferente do ganho de linhas de acuidade visual corrigida não apresentou nenhuma correlação estatística com parâmetros refracionais ou tomográficos ou biomecânicos pré-operatórios da amostra, com exceção do volume corneano pré-operatório ($r=0,47$; $p=0,03$). Ou seja, as melhores acuidades visuais pós-operatórias foram obtidas em pacientes com menor volume corneano pré-operatório. As importantes alterações de parâmetros tomográficos após ICRS também não se correlacionaram com a acuidade visual final. Estudos mostram que, apesar de haver um afinamento progressivo com o decorrer da doença, o volume corneano não possui correlação direta com este afinamento. Nos ceratocones em estágios iniciais, pode haver uma redistribuição do volume corneano sem perda de tecido, justificando a redução paquimétrica, sem redução de seu volume ³⁴.

Estas correlações levaram à importante observação de que mesmo que o ICRS seja eficiente em reduzir a maioria dos índices tomográficos, independente de sua realização isolada ou combinada ao crosslinking, e mesmo que estas reduções apresentem correlação com ganho de linhas de visão corrigida, desconhece-se o fator relacionado a melhores acuidades visuais finais corrigidas, com exceção do volume corneano pré-operatório.

Estudos prévios determinam diferentes parâmetros como sucesso ou falência da cirurgia de implante de anel. Vega-Estrada e colaboradores ⁶⁸ consideraram índices de sucesso, por exemplo, melhora de uma ou mais linhas de visão sem ou com correção; redução de duas ou mais dioptrias no equivalente esférico; ou redução de, ao menos, 1 μ m das aberrações corneanas totais RMS ou coma. Observou-se que mesmo reduzindo-se o equivalente esférico, ceratometrias e alguns índices de assimetria, pôde-se ganhar linhas de visão corrigida e não corrigida. Contudo, não se pode garantir uma acuidade visual corrigida pós-operatória final satisfatória ou ainda corrigível apenas com óculos ou lentes de contato gelatinosas.

Por conseguinte, a partir das correlações obtidas e dentre os parâmetros refracionais, tomográficos e biomecânicos analisados, percebe-se a importância do volume corneano pré-operatório como fator preditivo de boa acuidade visual final após ICRS, sobretudo para aqueles pacientes com ceratocone que não possuem uma baixa acuidade visual corrigida no pré-operatório. Aproximadamente 85% dos pacientes tinham acuidade visual corrigida melhor que 20/60 antes do procedimento, o que torna o ganho de linhas de visão corrigida sem margem ou amplitude de melhora. Notou-se também que o ICRS possui sua performance visual sobretudo relacionada à redução de parâmetros corneanos de poder, como as ceratometrias, desde que haja o equilíbrio da forma corneana (índices de assimetria) com o restabelecimento da relação entre asfericidade e ceratometria.

Há relato da influência do coma horizontal mais que o vertical na qualidade visual ⁴⁶. A ausência de mesma correlação com o coma vertical direcionou o maior estudo da posição topográfica de alguns parâmetros corneanos, os quais poderiam estar mais associados à performance visual do que suas magnitudes analisadas isoladamente. Quando se relaciona a acuidade visual pós-operatória com fatores pré, as localizações x e y do ponto mais fino corneano e da ceratometria máxima não apresentaram significância estatística. Já dentre os parâmetros cirúrgicos analisados, a centralização do anel mostrou importante correlação, em especial quanto à centralização superior-inferior ($r=0,58$; $p=0,001$) (Tabelas 10, 11 e 12). Centralizações mais inferiores correlacionaram-se com melhores acuidades visuais finais após ICRS ($r=0,58$, $p=0,001$). A centralização do anel é assunto muito pouco discutido na literatura, não havendo consenso. Usualmente, emprega-se vértex como

marco para a centralização. O vértex é deslocado pelo ceratocone (dependendo de sua posição e magnitude), não sendo um alvo da mesma representação ótica em todos os casos, como na cirurgia refrativa em córneas normais. É possível também que haja um deslocamento do vértex após o implante do anel. Em olhos normais, o vértex é mais nasal em relação ao centro pupilar. Nosso achado com dados estatisticamente fortes de que anéis centralizados mais inferiores ao vertex teriam melhor visão reforça a importância do cuidado na centralização deste procedimento. Os dados também podem ser vistos, como anéis descentrados superiores em relação ao vertex, podem ter impacto negativo na acuidade visual.

No presente estudo, outro parâmetro cirúrgico com resultado significativo foi a profundidade do anel. Posições numericamente mais superficiais tiveram correlação linear moderada e negativa com o ganho de linhas de visão. Este ganho pode estar relacionado a uma maior correção de poder em planejamentos de ICRS mais superficiais ou apenas ao fato de que ceratocones mais avançados já possuem por si só menores espessuras corneanas totais e, assim, apresentarem menores valores numéricos da posição final. Flecha-Lescún e colaboradores ¹¹² demonstraram por meio de modelo finito de elementos correlação da profundidade do segmento de anel com parâmetros corneanos relativos à superfície anterior da córnea. Quanto mais superficial o implante, maiores serão as distorções corneanas, com maiores correções do poder.

Sabe-se que o strain é um importante fator de homeostasis tensional tecidual ¹¹³. Ele comanda respostas celulares e a manutenção e remodelamento da matrix extracelular em diversos tecidos humanos conjuntivos ¹¹³, o que poderia justificar o comportamento tecidual diverso, de acordo com diferentes magnitudes de strain tecidual. O maior conhecimento da distribuição das forças de estresse e strain em córneas de pacientes com ceratocone seria importante para um melhor entendimento do impacto da falência mecânica crônica nos diferentes fenótipos existentes de ceratocone e para determinar fatores preditivos capazes de melhorar os resultados das opções de tratamento existentes atualmente ¹¹⁴.

Na presente pesquisa, percebeu-se que não apenas valores do strain médio e da magnitude do ponto principal de máximo strain podem influenciar as alterações

tomográficas ou refracionais após a realização de ICRS isolado ou associado à CXL, mas também a posição do ponto principal de máximo strain com relação ao vértex corneano. Valores de “strain” médio mais baixos foram associados com maiores reduções astigmáticas e da asfericidade (tornar a córnea menos prolada) ($r=0,39$, $p=0,08$; $r=0,57$, $p=0,007$, respectivamente) após a realização de ICRS isolado (Tabela 16). A magnitude do principal ponto de strain máximo não se correlacionou estatisticamente com as alterações corneanas refracionais e tomográficas pós-ICRS. Entretanto, pacientes com o ponto principal de mais alto strain mais próximos ao vértex da córnea com relação ao eixo y foram aqueles que apresentaram as maiores reduções de ceratometria média e no meridiano mais curvo, bem como do cilindro tomográfico. Estes pacientes foram aqueles que sofreram as maiores reduções no equivalente esférico e foram submetidos às maiores correções da aberração esférica, com maiores reduções da aberração esférica negativa (Tabela 16). ICRS realizado de modo isolado apresentou melhor acuidade visual corrigida final e pode estar indiretamente relacionado a córneas com valores inferiores de strain médio – que apresentaram uma maior correção da asfericidade, de acordo com a presente pesquisa – e a posição do ponto principal de máximo strain mais próximo ao vértex corneano – que apresentaram maiores reduções das ceratometrias no meridiano mais curvo e correções da aberração esférica.

Assim, características biomecânicas corneanas poderiam ser úteis para estimar a resposta do tecido por meio do conhecimento de valores médios do strain tecidual e a localização do ponto principal de strain máximo. Atualmente, as tecnologias comercialmente disponíveis não são capazes de discriminar *in vivo* as propriedades biomecânicas da córnea em suas diferentes regiões (temporal – nasal; superior – inferior), o que vem se mostrando extremamente importante para a localização espacial do ponto de fraqueza responsável pela precipitação do ciclo de descompensação biomecânica existente no ceratocone^{15, 30}. Modelos computacionais como o utilizado na presente pesquisa podem ser usados hoje para superar esta falta de informações espaciais e para o melhor conhecimento da biomecânica da córnea por meio de testes não destrutivos ao tecido corneano. A partir do presente estudo, pôde-se observar que a localização dessa região de strain principal máximo poderia

modular algumas alterações causadas pelo anel, bem como alterações inclusive próprias do fenótipo e evolução natural da doença.

Córneas com ceratocone, além de possuírem uma redução focal de suas propriedades biomecânicas, caracterizam-se por um enfraquecimento tecidual uniforme global comparado a córneas normais ⁹⁸. Os valores biomecânicos e estruturais obtidos na presente pesquisa a partir do simulador de análise de elementos finitos mostraram valores superiores aos descritos na literatura para pacientes com ceratocone. Dupps e colaboradores analisaram pacientes com o mesmo software de modelo finito de elementos, contudo a amostra compreendia pacientes com ceratocones iniciais, justificando valores inferiores aos encontrados na presente pesquisa, uma vez que o estudo analisava o “strain” de um modo geral, como fator de risco para realização de diferentes procedimentos refrativos em córneas normais e sabidamente com ceratocone ⁹⁸.

As correlações biomecânicas pré-operatórias com as alterações induzidas após ICRS associado à CXL foram diferentes das encontradas após ICRS isolado. Valores médios de strain mais baixos foram associados com menores reduções do CLMI ($r = -0,47$; $p = 0,03$). A magnitude do ponto principal de strain máximo que não apresentava correlações após ICRS isolado, com a associação do CXL passou a relacionar-se de maneira estatística e negativa com as reduções de ceratometrias máxima e no meridiano mais curvo, bem como do coma e do índice I-S. Córneas com valores superiores de strain máximo apresentariam maiores reduções nestes parâmetros quando associado CXL ao implante de ICRS. Sua posição no eixo y passou a ter correlação com a redução do coma, do índice IS e da espessura do ponto mais fino na córnea (Tabela 18). ICRS em córneas submetidas a CXL parecem ter um melhor potencial ao regularizar o formato corneano comparado a ICRS realizado de maneira isolada, e este efeito possui correlação com o strain médio e com a magnitude e posição do ponto principal de máximo strain pré-operatório.

Por conseguinte, as propriedades biomecânicas apresentaram impactos diferentes nos resultados de ICRS isolado ou combinado à CXL, sugerindo que uma abordagem personalizada que leve em conta características biomecânicas poderia

otimizar o planejamento cirúrgico e estimar alguns resultados refrativos e tomográficos.

Alguns estudos baseados em FEM observaram o efeito dos segmentos de ICRS mais comumente utilizados, mas em córneas biomecanicamente normais ou com características isoladas de pacientes com ceratocone, sem abordar a presença considerável de fenótipos diferentes de ceratocone (central, paracentral ou periférico; inicial, moderado ou grave) ^{71, 112, 115}. Fatores positivos com relação ao presente estudo são a utilização diretamente dos mapas de elevação (geométricos) específicos dos pacientes da amostra para a confecção do FEM, sem presunções ou estimativas de características específicas ou únicas de pacientes com ceratocone, ainda não completamente conhecidas.

Outros estudos também baseados em FEM pautaram-se em parâmetros de ICRS simulados (altura, comprimento de arco, zona óptica) não necessariamente os comercialmente disponíveis para avaliar os efeitos tomográficos do ICRS ^{71, 112}. A presente pesquisa utilizou parâmetros de ICRS comercialmente disponíveis e mais comumente utilizados na prática clínica.

Lago e colaboradores em estudo baseado em ICRS e em FEM recomendaram que o comportamento biomecânico da córnea deveria ser caracterizado e específico a cada paciente para obtenção de resultados mais compatíveis com a realidade clínica e cirúrgica ¹¹⁵. O presente estudo utilizou-se de resultados reais e não simulados de pacientes com ceratocone submetidos a ICRS isolado e também combinado à CXL, evitando-se resultados incompatíveis com a clínica e presunções fora dos limites encontrados na realidade, como o observado em outros estudos com modelos computacionais ⁷¹.

A característica prospectiva do estudo; a utilização de técnica cirúrgica padronizada de implante de anel intraestromal e de crosslinking; a realização de avaliações pré e pós-operatórias e do procedimento cirúrgico pelo mesmo profissional; o longo período de acompanhamento médio com baixo índice de perda de seguimento (5,77%); o implante de segmentos de anel de mesmo fabricante; a realização da pesquisa com resultados e correlações de implante de anel intraestromal em pacientes com ceratocone inicial ou com acuidades visuais pré-

operatórias relativamente boas comparadas ao existente na literatura são considerados pontos positivos do estudo.

A tecnologia de imagem por Scheimpflug é confiável e reprodutível ^{40, 116}. Informações sobre medidas em córneas com ceratocone ou irregulares são limitadas. No entanto, a tomografia de córnea com tecnologia Scheimpflug é considerada padrão ouro para o diagnóstico de ceratocone em função da avaliação das superfícies anterior e posterior da córnea ^{41, 117}.

Os tomógrafos de córnea disponíveis atualmente extrapolam os cálculos das aberrações ópticas de alta ordem, diferente de um aberrômetro, que as mede diretamente. Assim, um aparelho de wavefront poderia determinar as aberrações totais oculares; estas por sua vez seriam pouco reprodutíveis em córneas altamente aberradas, como as analisadas no presente estudo e também de pouca utilidade clínica como as aberrações apenas da córnea.

As propriedades biomecânicas da córnea alteram-se com a idade, demonstrando considerável enrijecimento atribuído ao crosslinking não enzimático relacionado à idade ⁸⁰. A idade média dos pacientes do grupo 1 foi estatisticamente superior à do grupo 2 (33,67 versus 20,27 anos, $p=.04$) (Tabela 3). Este fator poderia influenciar nas características biomecânicas pré-operatórias de cada grupo, que se mostram estatisticamente sem diferenças entre os dois grupos (Tabela 6). A indicação clínica de crosslinking está associada a uma idade menor e não se justificaria eticamente indicar este procedimento a pacientes mais velhos, já que sabidamente há maior chance de perda de visão corrigida neste grupo além de menor benefício.

Embora a amostra apresente uma ampla variedade dos diferentes fenótipos existentes de ceratocone na tentativa de representar sua diversidade de apresentações clínicas, uma amostra relativamente pequena foi avaliada. Seria interessante um maior número de estudos epidemiológicos baseados em manifestações tomográficas, clínicas e biomecânicas em pacientes com ceratocone. A amostra, no entanto, foi ideal para a comparação dos resultados de diferentes procedimentos cirúrgicos uma vez que não apresentava diferenças estatisticamente significativas refracionais, tomográficas ou biomecânicas pré-operatórias.

Métodos existentes e em desenvolvimento de obtenção de propriedades biomecânicas corneanas *in vivo* que medem a elasticidade corneana ¹¹⁴, como o OCT, microscopia de Brillouin e ORA ainda possuem algumas desvantagens, como a influência da pressão intraocular, longos períodos de aquisição das imagens ou resolução limitada. Por sua vez, os modelos computacionais, com o aperfeiçoamento e acúmulo progressivo de informações sobre casos de ceratocone, podem superar algumas dificuldades e também fornecer resultados de modo individualizado e específico para cada variável corneana modificada. Observações clínicas auxiliam no dia a dia o fornecimento cumulativo de informações para esses modelos tridimensionais de simulação e no aperfeiçoamento, tanto dos modelos computacionais como das tecnologias em desenvolvimento, outra importante utilidade do presente estudo.

Uma vez que alterações na curvatura, elevação paquimétricas são sinais secundários da doença e a modificação inicial seria realmente das propriedades biomecânicas ³⁰, o conhecimento do local de enfraquecimento focal pode ser inclusive responsável por uma alteração instável ou estável e futuramente ser utilizado para justificar a progressão de alguns tipos de ceratocone ou a estabilidade de outros, como as formas frustras.

Tanto o implante de anel intraestromal isolado como o combinado ao CXL apresentaram melhora importante de acuidade visual e de parâmetros tomográficos em pacientes com ceratocone. No entanto, a realização isolada de ICRS permitiu uma melhor acuidade visual final; e a combinação ao CXL, em córneas mais regulares. ICRS+ CXL mostrou-se tão segura quanto a realização de apenas ICRS, uma vez que em nenhum dos grupos houve perda significativa de linhas de visão ou haze durante todo o seguimento pós-operatório de 24 meses.

Embora sem correlações significativas com as alterações causadas pelo implante de ICRS, o pico do strain principal máximo corneano pré-operatório forneceu informações quanto à capacidade de remodelamento e aplanamento corneano após ICRS combinado ao CXL. Este conhecimento gerado permite personalizar a escolha entre ICRS isolado ou associado a CXL baseado em

propriedades corneanas pré-operatórias de estresse e strain e prever pacientes sujeitos a maiores remodelamentos teciduais, de acordo com o tratamento cirúrgico indicado.

7 CONCLUSÃO

---

7 CONCLUSÃO

7.1 GERAL

Em conclusão, o objetivo do presente estudo foi avaliar particularidades do efeito do ICRS isolado ou associado ao CXL e, então, sua correlação com propriedades biomecânicas pré-operatórias obtidas por meio de FEM. O implante de anel intraestromal em pacientes com ceratocone foi eficiente para reduzir a maioria dos índices tomográficos, independente de sua realização isolada ou combinada ao crosslinking. Esta redução dos índices possibilita ganho de linhas de visão corrigida que, no entanto, não garante uma boa acuidade visual com correção pós-operatória.

Características biomecânicas corneanas podem auxiliar na estimativa destes resultados ou personalizar a indicação de procedimento isolado de ICRS ou combinado de ICRS e CXL por meio do conhecimento de valores médios do “strain” tecidual e a magnitude e localização do ponto principal de máximo “strain”.

7.2 ESPECÍFICOS

Os resultados deste estudo possibilitam concluir que:

- a. A realização isolada do implante de anéis intraestromais apresentou melhor acuidade visual corrigida final do que quando associado à realização de crosslinking, mesmo com uma maior assimetria corneana pós-operatória.
- b. Houve um aumento do volume corneano após ICRS e uma redução do volume corneano após ICRS + CXL. Não houve diferenças estatisticamente significativas nos demais diferenciais visuais, refracionais e tomográficos analisados.
- c. A melhor acuidade visual corrigida com óculos em pacientes com ceratocone submetidos ao implante de anel intraestromal apresentou correlação com o

- menor volume corneano pré-operatório e com características de centralização do anel em relação ao vértex corneano no eixo y . Melhores acuidades em centralizações mais inferiores. Não houve correlações estatisticamente significativas com os demais parâmetros refracionais, tomográficos e cirúrgicos analisados, bem como com seus diferenciais.
- d. Pacientes com maiores valores das ceratometrias no meridiano mais curvo, média e máxima, valores superiores de cilindro tomográfico, bem como pior acuidade visual corrigida e segmentos de anel implantados mais superficialmente foram aqueles que tiveram maior ganho das linhas de visão corrigida, após implante de anel intraestromal. Os maiores ganhos de linhas de visão corrigida foram encontrados nos casos de maiores reduções da ceratometria no meridiano mais curvo e menor redução do CLMI (ceratocones menos assimétricos). Não houve correlações estatisticamente significativas com os demais parâmetros refracionais, tomográficos e cirúrgicos analisados, bem como com seus diferenciais.
- e. Córneas com menores valores médios de strain apresentaram correlação com maiores correções da asfericidade, após implante de anel intraestromal. A posição do ponto principal de máximo “strain” no eixo y teve correlação negativa com reduções de ceratometrias e positiva com correções de aberração esférica. Quanto mais próximo ao vértex da córnea, foram maiores as reduções das ceratometrias média e no meridiano mais curvo e da aberração esférica. Não houve correlações estatisticamente significativas entre a magnitude do ponto principal de máximo strain e os demais parâmetros refracionais e tomográficos analisados.
- f. Córneas com maiores valores médios de strain apresentaram correlação com maiores correções do CLMI após implante de anel intraestromal associado ao CXL. Quanto mais elevados os valores de máximo strain, maiores as reduções de IS, ceratometria máxima e no meridiano mais curvo, coma e BFS. Quanto mais inferior a localização do ponto principal de máximo strain, maiores as correções de IS e coma. Não houve correlações estatisticamente significativas

entre a localização do ponto principal de máximo strain e os demais parâmetros refracionais e tomográficos analisados.

8 ANEXOS

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27/01/2016, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **435/15** intitulado: “**A CONTRIBUIÇÃO DAS ABERRAÇÕES DE ALTA ORDEM NO RESULTADO CIRÚRGICO DO IMPLANTE DO ANEL INTRAESTROMAL COM LASER DE FEMTOSEGUNDO**” apresentado pelo Departamento de OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **PROF.DR. MARCONY RODRIGUES DE SANTHIAGO**

Pesquisador (a) Executante: **Crislaine Caroline Serpe**

CEP-FMUSP, 28 de Janeiro de 2016.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO 2 – DECLARAÇÃO INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE**DECLARAÇÃO INSTITUIÇÃO PARTICIPANTE**

Pesquisadora Responsável: Dra. Crislaine Caroline Serpe

Título da Pesquisa: A CONTRIBUIÇÃO DAS ABERRAÇÕES DE ALTA ORDEM NO RESULTADO CIRÚRGICO DO IMPLANTE DO ANEL INTRAESTROMAL COM LASER DE FEMTOSEGUNDO

Instituição Co-Participante: Ocularis – Oftalmologia Avançada

Declaro ter lido e concordar com o Projeto de Pesquisa acima descrito, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, e em especial a Resolução CNS 196/96. Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do projeto de pesquisa em tela, assim como do compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos da pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem estar. É necessário aguardar o parecer final do Comitê de Ética da Instituição Proponente, bem como da Instituição co-participante para início da pesquisa.

_____
Prof. Dr. Glauco Henrique Reggiani Mello

Sócio Proprietário da Ocularis – Oftalmologia Avançada

ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA PESQUISA

PESQUISA CIENTÍFICA: A CONTRIBUIÇÃO DAS ABERRAÇÕES DE ALTA ORDEM NO RESULTADO CIRÚRGICO DO IMPLANTE DO ANEL INTRAESTROMAL COM LASER DE FEMTOSEGUNDO

Ou melhor dizendo,

ESTUDO SOBRE O GRAU DE ÓCULOS E A QUALIDADE DA VISÃO APÓS A CIRURGIA DE IMPLANTE DE ANEL INTRAESTROMAL EM PACIENTES COM CERATOCONE

Nós, CRISLAINE CAROLINE SERPE E MARCONY SANTHIAGO, pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, estamos convidando o/a Sr./Sra. (nome) _____, (estado civil) _____, (nacionalidade) _____, de RG nº. _____, CPF nº. _____, residente à Rua/Avenida _____, que de acordo com o exame oftalmológico prévio apresentou ceratocone, que em termos leigos significa a presença de uma córnea bicuda, a participar de um estudo intitulado “**A CONTRIBUIÇÃO DAS ABERRAÇÕES DE ALTA ORDEM NO RESULTADO CIRÚRGICO DO IMPLANTE DO ANEL INTRAESTROMAL COM LASER DE FEMTOSEGUNDO**”, que basicamente significa analisar o grau de óculos e a qualidade visual que poderá permanecer após a sua cirurgia de implante de anel intraestromal.

O objetivo desta pesquisa é tentar diminuir a necessidade do/a Sr./ Sra. usar óculos com altos graus de astigmatismo após este tipo de cirurgia, bem como avaliar características que determinam uma melhor qualidade visual após esta cirurgia, através de alguns exames modernos de imagem antes e após da realização da sua cirurgia.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Caso você participe desta pesquisa, será necessário o/a Sr./Sra. realizar uma seqüência de exames oftalmológicos já de rotina para a cirurgia de implante de anel intraestromal, sendo estes todos não-invasivos, ou seja, sem qualquer risco para o bom andamento de sua cirurgia.

Entre estes exames de imagem necessários estão uma tomografia da córnea e uma ultrassonografia da córnea, exames que geram imagens da parte mais anterior do olho e traduzem em números, números estes que serão utilizados em nossa pesquisa. Para tanto, vamos precisar que o/a Sr./Sra compareça aproximadamente 4 vezes em nosso serviço – Ocularis/ Oftalmologia Avançada: uma antes da realização da cirurgia de implante de anel intraestromal e as outras, após aproximadamente 1 semana, e com 1 e 3 meses após a sua cirurgia. Será necessário que o/a Sr./Sra. não falte às datas e locais solicitados, para que esta pesquisa atinja o seu objetivo final.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: 1. Reduzir a necessidade do uso de óculos com altos graus de astigmatismo após a cirurgia de implante de anel intraestromal; 2. Melhorar a escolha dos segmentos, do número e posicionamento dos anéis intraestromais que serão colocados dentro da córnea, esta estrutura mais transparente e anterior do olho, durante a cirurgia de implante intraestromal; 3. Tentar achar fatores que justifiquem maiores ou menores necessidades de correção com óculos ou lentes de contato após a cirurgia; 4. Melhorar a qualidade e satisfação visual após a cirurgia; 5. Possibilitar uma melhor acuidade visual apenas com óculos ou lentes de contato gelatinosas, sem a necessidade obrigatória de lentes rígidas para uma visão satisfatória no dia-a-dia.

É importante ressaltar que nenhum destes exames trarão conseqüências ou alterarão o procedimento padrão de sua cirurgia de implante de anel intraestromal. Os riscos que podem ocorrer estarão associados exclusivamente a cirurgia de implante de anel intraestromal em si, cujos riscos e benefícios serão esclarecidos abaixo.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Médico Responsável ou quem aplicou o
TCLE _____

Por meio deste documento, eu (nome completo paciente)

_____,
já previamente identificado acima, declaro que autorizo a médica Dra. CRISLAINE CAROLINE SERPE, CASADA, RG nº 6.128.058-8/PR, CRM nº 24.881/PR, e a sua equipe previamente treinada da Clínica Ocularis – Oftalmologia Avançada, a realizar o tratamento cirúrgico designado **IMPLANTE DE ANEL INTRAESTROMAL COM LASER DE FEMTOSEGUNDO** no meu olho (DIREITO/ESQUERDO) _____, além da anestesia local e demais condutas médico-cirúrgicas que o referido tratamento possa exigir (tratamento de infecção pós-operatória, reposicionamento ou retirada de segmento de anel, ceratites ou úlceras corneanas, nova confecção de sulco para posicionamento de anel, entre outros).

Eu entendo que, de acordo com as explicações do oftalmologista, meu diagnóstico é **CERATOCONE**, que em termos leigos significa a presença de uma córnea bicuda, e que esta doença, descrita em linguagem simples e explicada detalhadamente pelo cirurgião e sua equipe, é a causa da baixa de visão de que sou portador.

Declaro ter sido suficientemente esclarecido pelo meu oftalmologista a respeito do meu diagnóstico e suas modalidades de tratamento, de maneira a me decidir, livremente, me submeter à cirurgia indicada: **IMPLANTE DE ANEL INTRAESTROMAL COM LASER DE FEMTOSEGUNDO**, que, em termos leigos, consiste em modelar a córnea, esta estrutura transparente mais anterior do olho, a um formato mais próximo do normal, com o implante de segmentos de anéis de material semelhante a plástico e já cientificamente comprovados como sem riscos ao organismo.

Declaro ainda, livre de qualquer coação e constrangimento, para não restar nenhuma dúvida quanto à cirurgia proposta e a minha autorização em questão, que sou conhecedor dos meus princípios, indicações, riscos, complicações e resultados,

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Médico Responsável ou quem aplicou o
TCLE _____

bem como o cirurgião e sua equipe forneceram-me e, aos meus acompanhantes e/ou familiares, as informações referentes a cada um desses itens, de conformidade com o disposto no artigo 34 do Código de Ética Médica e nos artigos 9º e 39 da Lei 8.078/90, abaixo transcritos:

- Código de Ética Médica: Artigo 34 - *É vedado ao médico deixar de informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e objetivos do tratamento, salvo quando a comunicação direta ao mesmo possa provocar-lhe dano, devendo, nesse caso, a comunicação ser feita ao seu responsável legal.* Lei 8.078 de 11.09.90;

- Código de Defesa do Consumidor: Artigo 9º - *O fornecedor de produtos e serviços potencialmente nocivos ou perigosos à saúde ou segurança deverá informar, de maneira ostensiva e adequada, a respeito da sua nocividade ou periculosidade, sem prejuízo da adoção de outras medidas cabíveis em cada caso concreto.* Artigo 39 - *É vedado ao fornecedor de produtos ou serviços dentre outras práticas abusivas: VI - Executar serviços sem a prévia elaboração de orçamento e autorização expressa do consumidor, ressalvadas as decorrentes de práticas anteriores entre as partes.*

Entendo que a cirurgia de IMPLANTE DE ANEL INTRAESTROMAL COM LASER DE FEMTOSEGUNDO é realizada com vistas à melhora da visão do olho afetado com ou sem óculos ou outros meios de correção como lentes de contato rígidas ou gelatinosas. A extensão da recuperação visual vai depender da existência ou não de doenças ou alterações de outras estruturas oculares associadas ao ceratocone (outras doenças da córnea, doenças do cristalino, da retina e do nervo óptico, principalmente) e, igualmente, da magnitude dos riscos e complicações que podem ocorrer durante e após a cirurgia. Afirmo estar plenamente consciente de que a cirurgia visa, com o implante de segmentos de anéis intraestromais, melhorar a minha visão, mas que o resultado esperado pode não ser alcançado devido a existência de outras alterações oculares associadas ao ceratocone (da córnea, do cristalino, da retina ou do nervo óptico) e igualmente à possibilidade da ocorrência de complicações ligadas ao próprio ato cirúrgico.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Médico Responsável ou quem aplicou o

TCLE _____

Declaro estar plenamente ciente de que a cirurgia a ser realizada, face a possibilidade da ocorrência de riscos e complicações, não permite ao cirurgião e sua equipe assegurar-me garantia expressa ou implícita de recuperação visual e que não está afastada a necessidade da continuação do tratamento clínico complementar com óculos, lentes de contato ou outros meios de correção visual. Além dos riscos possíveis associados a qualquer procedimento médico, clínico ou cirúrgico, tais como infecção, parada cardíaco-respiratória, reação alérgica etc., eu também fui esclarecido sobre possíveis complicações associadas especificamente à cirurgia ocular indicada no meu caso, **CIRURGIA DE IMPLANTE DE ANÉIS INTRAESTROMAIS COM LASER DE FEMTOSEGUNDO**.

Estas complicações incluem, entre outras: astigmatismo residual, necessitando uso posterior de óculos, lentes de contato ou até cirurgia complementar, permanência de grau de óculos, perda de visão, infecção, atrofia ou perda do olho. Foi-me explicado e esclarecido que a cirurgia **DE IMPLANTE DE ANÉIS INTRAESTROMAIS COM LASER DE FEMTOSEGUNDO** necessita da confecção de um túnel na córnea do globo ocular e isso expõe o olho a riscos de infecções. O trauma cirúrgico, mesmo sem intercorrências, pode precipitar, em olhos predispostos, complicações retinianas (edema, hemorragias e descolamento de retina), corneanas (lesões endoteliais, edemas) e processos inflamatórios (uveítes). A implantação de anéis intraestromais, procedimento padrão, pode não ser possível ou aconselhável, sempre que isso possa concorrer para aumentar as chances de complicações que venham a comprometer o olho e diminuir a possibilidade de recuperação da visão.

Compreendi também a possibilidade da ocorrência de complicações, especialmente em longo prazo, ainda não conhecidas pelos oftalmologistas, e que poderiam influenciar o resultado da cirurgia.

Por fim, declaro a minha plena satisfação quanto ao atendimento às minhas dúvidas e questões, o que me foi feito em linguagem clara, acessível e precisa pelo cirurgião e sua equipe, e que todos os espaços em branco foram preenchidos antes da minha assinatura.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Médico Responsável ou quem aplicou o

TCLE _____

Tendo ouvido, lido e aceito as explicações sobre os RISCOS E COMPLICAÇÕES, mais comuns desta cirurgia e das chances do seu INSUCESSO, declaro, através da minha assinatura aposta neste instrumento particular, o meu pleno e irrestrito consentimento para a sua realização, incluindo os exames de imagem aqui em estudo antes e após a minha cirurgia de catarata, tudo isto na presença de duas testemunhas.

Os pesquisadores responsáveis por este estudo: DRA. CRISLAINE CAROLINE SERPE, CRM no 24881/PR, médica oftalmologista, poderá ser contatada durante horário comercial respectivamente nos telefones (41) 3244-4001 e (41) 3326-3300, no endereço Rua Emiliano Perneta , 466, 4o andar, bairro Centro; e pelo email: cris_serpe@hotmail.com, para esclarecer eventuais dúvidas que o/a Sr./Sra. possa ter e fornecer-lhes as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP do Hospital de Clínicas – HC/FMUSP, durante horário comercial, no seguinte endereço: **Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira” - 21º andar – sala 36 - Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - CEP: 01246-000 - tel: 3893-4401 / 3893-4407 – E-mail: cep.fm@usp.br** . O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se o/a Sr./Sra. não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas, como médicos residentes participantes da coleta de dados, estatísticos e/ou matemáticos, médicos orientadores da pesquisa, entre outros médicos colaboradores. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Médico Responsável ou quem aplicou o
TCLE _____

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____
li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

_____
(Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Curitiba, _____ de _____ de 20 ____.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

_____
Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE

Curitiba, _____ de _____ de 20 ____.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o
TCLE _____

ANEXO 4 – NOMOGRAMA FORNECIDO PELO FABRICANTE DE SEGMENTOS DE ANÉIS INTRAESTROMAIS DE Córnea KERARING®.

All data and exams should be taken for operative eye as well as for the non operative eye if non operative is a virgin eye with less advanced disease.

Step 1: Obtain manifest subjective refraction (do not use autorefractometer). Determine UCVA and BSCVA.

Step 2: Take Pentacam, Orbscan or Galilei exams and select sagittal / axial keratometric map, anterior / posterior elevation maps, pachymetry map, and coma aberration map. If such diagnostic devices are not available, jump to Step 4.

Step 3: Study the large, detailed pachymetric map and determine the minimum corneal thickness at 5.5mm and 6.5mm optical zones. Jump to Step 5.

Step 4: Take placido corneal topography and select the Axial Map. If the steep K is ≤ 52 D, use the normalized keratometric color scale. If the steep K is > 52 D, use absolute scale with 1.5 diopter steps. Take ultrasonic pachymetry all around the 5.5mm and 6.5mm optical zones and record the minimum corneal thicknesses at each of these optical zones.

Step 5: Take pupillometry under mesopic conditions and record pupil diameter.

Step 6: Reference meridian selection: If BSCVA ≥ 0.5 , select the refractive steep meridian. If BSCVA is < 0.5 , select the total coma axis (if available) or the steep meridian by topography (SIM-K). Draw a line along the reference meridian selected.

Step 7: Determine the corneal asymmetry type by studying the distribution of the steep (red) area on each side of the reference meridian. Classify the case according to Table 1. For cases Type 1 and Type 2, use Nomogram A. For Type 3 use Nomogram B, and for Type 3 cases use Nomogram C

Table 1 - Corneal Asymmetry Type Classification			
Type 1: 100% of the steep area (red) is located on one side of the reference meridian. Apply Nomogram A.	Type 2: The distribution of the steep area is approximately 20% / 80%. Apply Nomogram A.	Type 3: The distribution of the steep area is approximately 40% / 60%. Apply Nomogram B.	Type 4: The distribution of the steep area is 50% / 50%. Apply Nomogram C.

Version 5.2
Copyright: Mediphacos 2009
All Rights Reserved

Step 8: Determine treatment strategy: If BSCVA ≥ 0.4 , program the treatment based on refractive sphere and cylinder obtained by manifest refraction. If BSCVA is ≤ 0.3 or if manifest Rx is very unreliable, program the treatment based on keratometric values and extrapolation of the data obtained for the non-operative eye in case it is a virgin eye with BSCVA ≥ 0.6 .

MEDIPHACOS
OPHTHALMIC PROFESSIONALS

Keraring Calculation Guidelines 2009 (cont'd)

Step 9: On the nomogram table, find the quadrant that intersects the sphere and cylinder values obtained according to the treatment strategy selected. The nomogram describes each Keraring segment by XXX / YYY, whereas XXX is the proposed segment arc length in degrees and YYY is the segment thickness in microns.

Step 10: All nomograms are written for Keraring model SI-5 (5mm optical zone). Implantation of Keraring model SI-6 (6mm optical zone) may be considered in the following cases:

✓ BSCVA ≥ 0.7 AND mesopic pupil diameter > 5 mm.

✓ BSCVA ≥ 0.6 AND cylinder value is ≤ 5 D.

✓ Corneal pachymetry at 5.0 mm is insufficient according to the nomogram's Safety Limits Table AND cylinder is ≤ 5 D.

✓ When PRK or Phakic IOL implantation is planned as a second procedure AND cylinder is ≤ 5 D.

Note: To use Keraring model SI-6 add 50 μ m to the implant thickness given in the nomogram (up to 300 μ m). If arc length given in the nomogram is 160°, substitute the arc length for 150°.

When the nomogram suggests 2 segments, the one written on the superior line should be implanted on the flatter side, where the ectatic area is smaller (less or no red), and the segment described on the inferior line should be implanted on the steeper side (Example 1). When the nomogram suggests 1 segment only, it should be implanted on the steeper side, where the ectatic area is larger (Examples 2 and 3). For Keraring position according to comatic aberration, do as in Example 4

Example 1

Example 2

Example 3

Example 4

Keraring Calculation Helpdesk

If you need assistance with Keraring calculations or indications for specific patients, please contact the Keraring Helpdesk through your local distributor or email us at:

keraring@mediphacos.com

Disclaimer: This nomogram should be considered and used as a general guideline only. It should be customized by the surgeon. The surgeon is solely responsible for selecting the implant specifications for each patient and for the results obtained. By using this nomogram the surgeon accepts these terms and conditions.

Version 5.2
Copyright: Mediphacos 2009
All Rights Reserved

Nomogram A

Corneal asymmetry types 1 and 2

Please read implant calculation guidelines before using

Minus Cylinder Diopters	Manifest Sphere Diopters											
	≥ -8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2	+3	$\geq +8$
≥ -8	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/250 160/300	90/250 160/350	90/250 160/350	90/250 160/350
-7	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/350	90/200 160/350	90/200 160/350
-6	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/200 160/300	90/150 160/350	90/150 160/350
-5	160/300	160/300	160/300	160/300	160/300	160/300	160/300	160/300	160/300	160/300	120/200 160/350	120/200 160/350
-4	160/250	160/250	160/250	160/250	160/250	160/250	160/250	160/300	160/300	160/300	160/300	160/350
-3	160/200	160/200	160/200	160/200	160/200	210/200	210/200	210/200	210/250	210/300	210/300	210/300
-2	160/150	160/150	160/150	160/150	160/150	210/150	210/200	210/200	160/150 160/250	160/200 160/300	160/200 160/300	160/250 160/350
-1	160/150	160/150	160/150	160/150	160/150	210/150	210/200	210/200	160/150 160/250	160/200 160/300	160/200 160/300	160/250 160/350
	+3	+2	+1	Plano	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	≥ -8

Keraring Calculation Helpdesk

If you need assistance with Keraring calculations or indications for specific patients, please contact the Keraring Helpdesk through your local distributor or email us at:

keraring@mediphacos.com

Corneal Pachymetry Safety Limits Reference Table

Proposed Segment Thickness	150 μ m	200 μ m	250 μ m	300 μ m	350 μ m
Minimum Corneal Thickness Required at the implantation tunnel area	250 μ m	335 μ m	420 μ m	500 μ m	580 μ m

Disclaimer: This nomogram should be considered and used as a general guideline only. It should be customized by the surgeon. The surgeon is solely responsible for selecting the implant specifications for each patient and for the results obtained. By using this nomogram the surgeon accepts these terms and conditions.

Nomogram B

Corneal asymmetry type 3

Please read implant calculation guidelines before using

Minus Cylinder Diopters	≥ -8	90/200	90/200	90/200	120/200	120/200	120/200	160/200	160/200	160/200	160/200	160/250	90/250
		120/300	120/300	120/300	120/300	120/300	120/300	160/300	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350
	-7	90/200	90/200	90/200	120/200	120/200	120/200	160/200	160/200	160/200	160/200	160/250	90/200
		120/300	120/300	120/300	120/300	120/300	120/300	160/300	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350
	-6	90/200	90/200	90/200	120/200	120/200	120/200	160/200	160/200	160/200	160/200	160/250	90/150
		120/300	120/300	120/300	120/300	120/300	120/300	160/300	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350
	-5	90/200	90/200	90/200	120/200	120/200	120/200	160/150	160/200	160/200	160/200	160/250	120/200
		90/250	90/250	90/250	120/250	120/250	120/250	160/250	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350
	-4	90/150	90/150	90/150	120/150	120/150	120/200	160/150	160/150	160/150	160/200	160/250	120/250
		90/200	90/200	90/200	120/200	120/200	120/250	160/250	160/250	160/250	160/300	160/350	160/350
	-3	90/150	90/150	90/150	120/150	120/150	120/150	160/150	160/150	160/150	160/200	160/250	
		90/200	90/200	90/200	120/200	120/200	120/200	160/200	160/250	160/250	160/300	160/350	210/300
	-2	160/150	160/150	160/150	160/150	160/150	160/200	160/150	160/150	160/200	160/250	160/250	160/250
								160/200	160/200	160/200	160/200	160/300	150/350
	-1	160/150	160/150	160/150	160/150	160/150	160/200	160/150	160/150	160/200	160/250	160/250	160/300
								160/200	160/200	160/200	160/250	160/300	160/350
		+3	+2	+1	Plano	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	≥ -8
Manifest Sphere Diopters													

Keraring Calculation Helpdesk

If you need assistance with Keraring calculations or indications for specific patients, please contact the Keraring Helpdesk through your local distributor or email us at:

keraring@mediphacos.com

Corneal Pachymetry Safety Limits Reference Table

Proposed Segment Thickness	150µm	200µm	250µm	300µm	350µm
Minimum Corneal Thickness Required at the implantation tunnel area	250µm	335µm	420µm	500µm	580µm

Disclaimer: This nomogram should be considered and used as a general guideline only. It should be customized by the surgeon. The surgeon is solely responsible for selecting the implant specifications for each patient and for the results obtained. By using this nomogram the surgeon accepts these terms and conditions.

Nomogram C

Corneal asymmetry type 4

Please read implant calculation guidelines before using

Minus Cylinder Diopters	≥ -8	120/250	120/250	120/250	120/250	120/300	160/250	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350	160/350
		120/250	120/250	120/250	120/250	120/300	160/250	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350	160/350
	-7	120/250	120/250	120/250	120/250	120/300	160/250	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350	160/350
		120/250	120/250	120/250	120/250	120/300	160/250	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350	160/350
	-6	90/300	90/300	90/300	120/250	120/250	160/250	160/300	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350
		90/300	90/300	90/300	120/250	120/250	160/250	160/300	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350
	-5	90/300	90/300	90/300	120/250	120/250	160/250	160/300	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350
		90/300	90/300	90/300	120/250	120/250	160/250	160/300	160/300	160/300	160/300	160/350	160/350
	-4	90/250	90/250	90/250	120/200	120/200	160/200	160/250	160/250	160/300	160/300	160/350	160/350
		90/250	90/250	90/250	120/200	120/200	160/200	160/250	160/250	160/300	160/300	160/350	160/350
	-3	90/200	90/200	90/200	120/200	120/200	160/200	160/200	160/250	160/250	160/300	160/350	160/350
		90/200	90/200	90/200	120/200	120/200	160/200	160/200	160/250	160/250	160/300	160/350	160/350
	-2	90/150	90/150	90/150	120/150	120/150	160/150	160/200	160/200	160/250	160/250	160/300	160/300
		90/150	90/150	90/150	120/150	120/150	160/150	160/150	160/200	160/250	160/250	160/300	160/300
	-1	90/150	90/150	90/150	120/150	120/150	160/150	160/150	160/200	160/250	160/250	160/300	160/300
		90/150	90/150	90/150	120/150	120/150	160/150	160/150	160/200	160/250	160/250	160/300	160/300
		+3	+2	+1	Plano	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	≥ -8
Manifest Sphere Diopters													

Keraring Calculation Helpdesk

If you need assistance with Keraring calculations or indications for specific patients, please contact the Keraring Helpdesk through your local distributor or email us at:

keraring@mediphacos.com

Corneal Pachymetry Safety Limits Reference Table

Proposed Segment Thickness	150µm	200µm	250µm	300µm	350µm
Minimum Corneal Thickness Required at the implantation tunnel area	250µm	335µm	420µm	500µm	580µm

Disclaimer: This nomogram should be considered and used as a general guideline only. It should be customized by the surgeon. The surgeon is solely responsible for selecting the implant specifications for each patient and for the results obtained. By using this nomogram the surgeon accepts these terms and conditions.

9 REFERÊNCIAS

---

9 REFERÊNCIAS

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319.
2. Reggiani Mello G, Rocha KM, Santhiago MR, Smadja D, Krueger RR. Applications of wavefront technology. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(9):1671-83.
3. Smadja D, Santhiago MR, Reggiani Mello G, Krueger RR, Colin J, Touboul D. Influence of the reference surface shape for discriminating between normal corneas, subclinical keratoconus, and keratoconus. *J Refract Surg*. 2013;29(4):274-81.
4. Vega-Estrada A, Alio JL. The use of intracorneal ring segments in keratoconus. *Eye Vis (London, England)*. 2016;3(1):8.
5. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(2):154-67.
6. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(6):509-23.
7. Henein C, Nanavaty MA. Systematic review comparing penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty for management of keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye*. 2017;40(1):3-14.
8. Vellara HR, Patel D V. Biomechanical properties of the keratoconic cornea: A review. *Clin Exp Optom*. 2015;98(1):31-8.
9. Blackburn BJ, Jenkins MW, Rollins AM, Dupps WJ. A review of structural and biomechanical changes in the cornea in aging, disease, and photochemical crosslinking. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:66.

10. Alves MR, Chamon W, Nosé W. *Cirurgia refrativa*. 2a Edição. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2007.
11. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: A novel pre-descemet's layer (Dua's Layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85.
12. Haouat M, Gatinel D, Duong MH, Faraj H, Prisant O, Reyat F, Hoang-Xuan T. [Corneal asphericity in myopes]. *J Fr Ophtalmol*. 2002;25(5):488-92.
13. Lima Filho A. Coleção Conselho Brasileiro de Oftalmologia - série Oftalmologia Brasileira - *Bases da Oftalmologia I*. 3a Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
14. Wang S, Larin KV. Optical coherence elastography for tissue characterization: a review. *J Biophotonics*. 2015; 8(4): 279-302.
15. De Stefano V, Dupps WJ. Biomechanical diagnostics of the cornea. *Int Ophthalmol Clin*. 2017;57(3):75-86.
16. Seiler TG, Shao P, Eltony A, Seiler T, Yun SH. Brillouin spectroscopy of normal and keratoconus corneas. *Am J Ophthalmol*. 2019;202:118-25.
17. Shimozone M, Uemura A, Hiram Y, Ishida K, Kurimoto Y. Corneal spherical aberration of eyes with cataract in a Japanese population. *J Refract Surg*. 2010;26(6):457-9.
18. Oliveira CM, Ferreira A, Franco S. Wavefront analysis and Zernike polynomial decomposition for evaluation of corneal optical quality. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(2):343-56.

-
19. Won J Bin, Kim SW, Kim EK, Ha BJ, Kim T. Comparison of internal and total optical aberrations for 2 aberrometers: iTrace and OPD scan. *Korean J Ophthalmol.* 2008;22(4):210-3.
  20. Krueger RR, Applegate RA, MacRae SM. *Wavefront customized visual correction*. Thorofare, NJ, USA: Slack Incorporated; 2004.
  21. Calossi A. Corneal asphericity and spherical aberration. *J Refract Surg.* 2007;23(5):505-14.
  22. Wang L, Shirayama M, Koch DD. Repeatability of corneal power and wavefront aberration measurements with a dual-Scheimpflug Placido corneal topographer. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(3):425-30.
  23. Wang L, Dai E, Koch DD, Nathoo A. Optical aberrations of the human anterior cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(8):1514-21.
  24. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22(6):539-45.
  25. Feizi S, Einollahi B, Raminkhoo A, Salehirad S. Correlation between corneal topographic indices and higher-order aberrations in keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8(2):113-8.
  26. Maeda N, Fujikado T, Kuroda T, Mihashi T, Hirohara Y, Nishida K, Watanabe H, Tano Y. Wavefront aberrations measured with Hartmann-Shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2002;109(11):1996-2003.
  27. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea*. 2a Edição. New York: Elsevier; 2005.
  28. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2019-30.

-
29. Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, Higaki S, Maeda N, Miyata K. Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1328-32.
30. Roberts CJ, Dupps WJ. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):991-8.
31. White TL, Lewis PN, Young RD, Kitazawa K, Inatomi T, Kinoshita S, Meek KM. Elastic microfibril distribution in the cornea: Differences between normal and keratoconic stroma. *Exp Eye Res*. 2017;159:40-8.
32. de Sanctis U, Missolungi A, Mutani B, Richiardi L, Grignolo FM. Reproducibility and repeatability of central corneal thickness measurement in keratoconus using the rotating Scheimpflug camera and ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(5):712-8.
33. Belin MW, Ambrósio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):401-6.
34. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(5):814-25.
35. Oliveira CM, Ribeiro C, Franco S. Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. *Clin Exp Optom*. 2011;94(1):33-42.
36. Ambrósio R, Caiado ALC, Guerra FP, Louzada R, Sinha RA, Luz A, Dupps WJ, Belin MW. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg*. 2011;27(10):753-8.
37. Chen D, Lam AKC. Reliability and repeatability of the Pentacam on corneal curvatures. *Clin Exp Optom*. 2009;92(2):110-8.

-
38. Elbaz U, Barkana Y, Gerber Y, Avni I, Zadok D. Comparison of different techniques of anterior chamber depth and keratometric measurements. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(1):48-53.
39. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol.* 2007;91(4):551-7.
40. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Accuracy of a dual Scheimpflug analyzer and a corneal topography system for intraocular lens power calculation in unoperated eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(1):72-6.
41. Meyer JJ, Gokul A, Vellara HR, Prime Z, McGhee CNJ. Repeatability and agreement of Orbscan II, Pentacam HR, and Galilei Tomography Systems in corneas with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:122-8.
42. Sögütlü E, Piñero DP, Kubaloglu A, Alio JL, Cinar Y. Elevation changes of central posterior corneal surface after intracorneal ring segment implantation in keratoconus. *Cornea.* 2012;31(4):387-95.
43. Artal P, Benito A, Tabernero J. The human eye is an example of robust optical design. *J Vis.* 2006;6(1):1-7.
44. Tan B, Baker K, Chen Y, Lewis JWL, Swartz T, Wang M. How keratoconus influences optical performance of the eye. *J Vis.* 2008;8(2):13.1-10.
45. Rocha KM, Vabre L, Harms F, Chateau N KR. Effects of Zernike wavefront aberrations on visual acuity measured using electromagnetic adaptive optics technology. *J Refract Surg.* 2007;23(9):953-9.

-
46. Wisse RPL, Gadiot S, Soeters N, Godefrooij DA, Imhof SM, van der Lelij A. Higher-order aberrations 1 year after corneal collagen crosslinking for keratoconus and their independent effect on visual acuity. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(7):1046-52.
47. Thibos LN, Hong X, Bradley A, Cheng X. Statistical variation of aberration structure and image quality in a normal population of healthy eyes. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2002;19(12):2329-48.
48. Villegas EA, Alcón E, Artal P. Optical quality of the eye in subjects with normal and excellent visual acuity. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4688-96.
49. Applegate RA, Sarver EJ, Khemsara V. Are all aberrations equal? *J Refract Surg*. 2002;18(5):S556-62.
50. He JC, Gwiazda J, Thorn F, Held R. Wave-front aberrations in the anterior corneal surface and the whole eye. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2003;20(7):1155-63.
51. Lombardo M, Lombardo G. Wave aberration of human eyes and new descriptors of image optical quality and visual performance. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(2):313-31.
52. Schlegel Z, Lteif Y, Bains HS, Gatinel D. Total, corneal, and internal ocular optical aberrations in patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(10 Suppl):S951-7.
53. Yoon GY, Williams DR. Visual performance after correcting the monochromatic and chromatic aberrations of the eye. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2002;19(2):266-75.

-
54. Porter J, Guirao A, Cox IG, Williams DR. Monochromatic aberrations of the human eye in a large population. *J Opt Soc Am A*. 2001;18(8):1793-803.
55. Giacomini NT, Mello GR, Medeiros CS, Kiloç A, Serpe CC, Almeida HG, Kara-Junior N, Santhiago MR. Intracorneal ring segments implantation for corneal ectasia. *J Refract Surg*. 2016;32(12):829-39.
56. Alió JL, Artola A, Ruiz-Moreno JM, Hassanein A, Galal A, Awadalla MA. Changes in keratoconic corneas after intracorneal ring segment explantation and reimplantation. *Ophthalmology*. 2004;111(4):747-51.
57. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(8):1117-22.
58. Park J, Gritz DC. Evolution in the use of intrastromal corneal ring segments for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(4):296-301.
59. Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics – a review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2017;37(3):240-52.
60. Alfonso JF, Lisa C, Merayo-Llodes J, Fernández-Vega Cueto L, Montés-Micó R. Intrastromal corneal ring segment implantation in paracentral keratoconus with coincident topographic and coma axis. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(9):1576-82.
61. Pérez-Merino P, Ortiz S, Alejandro N, Jiménez-Alfaro I, Marcos S. Quantitative OCT-based longitudinal evaluation of intracorneal ring segment implantation in keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6040-51.
62. Daxer A. Biomechanics of corneal ring implants. *Cornea*. 2015;34(11):1493-8.

-
63. Peña-García P, Alió JL, Vega-Estrada A, Barraquer RI. Internal, corneal, and refractive astigmatism as prognostic factors for intrastromal corneal ring segment implantation in mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(10):1633-44.
64. Ferrara P, Torquetti L. Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with a 210-degree arc length. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(9):1604-8.
65. Torquetti L, Arce C, Merayo-Llodes J, Ferrara G, Ferrara P, Signorelli B, Signorelli A. Evaluation of anterior and posterior surfaces of the cornea using a dual Scheimpflug analyzer in keratoconus patients implanted with intrastromal corneal ring segments. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(9):1283-8.
66. Sharma M, Boxer Wachler BS. Comparison of single-segment and double-segment intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):891-5.
67. Alió JL, Artola A, Hassanein A, Haroun H, Galal A. One or 2 intacs segments for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(5):943-53.
68. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Puche ABP, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):575-84.
69. Alió JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: Long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(6):978-85.
70. Fahd DC, Jabbur NS, Awwad ST. Intrastromal corneal ring segment SK for moderate to severe keratoconus: a case series. *J Refract Surg*. 2012;28(10):701-5.

-
71. Kling S, Marcos S. Finite-element modeling of intrastromal ring segment implantation into a hyperelastic cornea. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):881-9.
72. Piñero DP, Alió JL, El Kady B, Pascual I. Corneal aberrometric and refractive performance of 2 intrastromal corneal ring segment models in early and moderate ectatic disease. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(1):102-9.
73. Haddad W, Fadlallah A, Dirani A, El Rami H, Fahd D, Khanafer D, Fahed S. Comparison of 2 types of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(7):1214-21.
74. Lyra JM, Lyra D, Ribeiro G, Torquetti L, Ferrara P, Machado A. Tomographic findings after implantation of ferrara intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Refract Surg*. 2017;33(2):110-5.
75. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Burguera N. Outcomes of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus: Five-year follow-up analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(8):1234-40.
76. Mohammadpour M, Masoumi A, Mirghorbani M, Shahraki K, Hashemi H. Updates on corneal collagen cross-linking: Indications, techniques and clinical outcomes. *J Curr Ophthalmol*. 2017;29(4):235-47.
77. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.
78. Hatami-Marbini H, Rahimi A. Collagen cross-linking treatment effects on corneal dynamic biomechanical properties. *Exp Eye Res*. 2015;135(April):88-92.
79. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. clinical indications and results. *Ocul Surf*. 2013;11(2):93-108.

-
80. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: A systematic review. *Ophthalmologica*. 2014;232(1):10-27.
81. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(12):2084-91.
82. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, Slomovic AR, Rootman DS. Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus—A 1-year follow-up. *Cornea*. 2014;33(8):769-73.
83. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen. Preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(5):837-45.
84. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: Ten-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(1):41-6.
85. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RMMA, Ajani A, Jayadev C, Sharma C, Nagaraja H. Current protocols of corneal collagen cross-linking: visual, refractive, and tomographic outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(2):243-9.
86. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(2):292-302.
87. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology*. 2009;116(3):369-78.

-
88. Ziaei M, Barsam A, Shamie N, Vroman D, Kim T, Donnenfeld ED, Holland EJ, Kanellopoulos J, Mah FS, Randleman JB, Daya S, Güell J, ASCRS Cornea Clinical Committee. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(4):842-72.
89. Poulsen DM, Kang JJ. Recent advances in the treatment of corneal ectasia with intrastromal corneal ring segments. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(4):273-7.
90. Saelens IEY, Bartels MC, Bleyen I, Van Rij G. Refractive, topographic, and visual outcomes of same-day corneal cross-linking with ferrara intracorneal ring segments in patients with progressive keratoconus. *Cornea*. 2011;30(12):1406-8.
91. Çakir H, Pekel G, Perente I, Genç S. Comparison of intrastromal corneal ring segment implantation only and in combination with collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(5):629-34.
92. Navarro R, González L, Hernández-Matamoros JL. On the prediction of optical aberrations by personalized eye models. *Optom Vis Sci*. 2006;83(6):371-81.
93. Dupps WJ, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res*. 2006;83(4):709-20.
94. Boote C, Hayes S, Abahussin M, Meek KM. Mapping collagen organization in the human cornea: Left and right eyes are structurally distinct. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(3):901-8.
95. Pinsky PM, Van Der Heide D, Chernyak D. Computational modeling of mechanical anisotropy in the cornea and sclera. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):136-45.
96. Roy AS, Dupps WJ. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9174-87.

-
97. Liu C, Feng P, Li X, Song J, Chen W. Expression of MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 by cultured rabbit corneal fibroblasts under mechanical stretch. *Exp Biol Med*. 2014;239(8):907-12.
98. Dupps Jr WJ, Seven I. A large-scale computational analysis of corneal structural response and ectasia risk in myopic laser refractive surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016;114(T1-8):1-16.
99. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(9):1780-5.
100. Piñero DP, Alio JL, El Kady B, Coskunseven E, Morbelli H, Uceda-Montanes A, Maldonado MJ, Cuevas D, Pascual I. Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1675-87.
101. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio Jr R, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS, Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-69.
102. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, Balestrazzi A, Caporossi A. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):527-34.
103. Rho CR, Na KS, Yoo YS, Pandey C, Park CW, Joo CK. Changes in anterior and posterior corneal parameters in patients with keratoconus after intrastromal corneal-ring segment implantation. *Curr Eye Res*. 2013;38(8):843-50.

-
104. Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI, Michael R. Corneal biomechanical changes after intracorneal ring segment implantation in Keratoconus. *Cornea*. 2012;31(5):491-9.
105. Roberts CJ. Importance of accurately assessing biomechanics of the cornea. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(4):285-91.
106. Dubbelman M, Sicam VADP, Van Der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res*. 2006;46(6-7):993-1001.
107. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(5):814-25.
108. de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1534-9.
109. Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1643-52.
110. Legare ME, Iovieno A, Yeung SN, Lichtinger A, Kim P, Hollands S, Slomovic AR, Rootman DS. Intacs with or without same-day corneal collagen cross-linking to treat corneal ectasia. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(3):173-8.
111. Alió JL, Shabayek MH, Belda JI, Correias P, Feijoo ED. Analysis of results related to good and bad outcomes of Intacs implantation for keratoconus correction. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(5):756-61.

112. Flecha-Lescún J, Calvo B, Zurita J, Ariza-Gracia MÁ. Template-based methodology for the simulation of intracorneal segment ring implantation in human corneas. *Biomech Model Mechanobiol*. 2018;17(4):923-38.
113. Petroll W, Miron-Mendoza M. Mechanical interactions and crosstalk between corneal keratocytes and the extracellular matrix. *Exp Eye Res*. 2015;133(4):49-57.
114. Gefen A, Shalom R, Elad D, Mandel Y. Biomechanical analysis of the keratoconic cornea. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2009;2(3):224-36.
115. Lago MA, Rupérez MJ, Monserrat C, Martínez-Martínez F, Martínez-Sanchis S, Larra E, Díez-Ajenjo MA, Peris-Martínez C. Patient-specific simulation of the intrastromal ring segment implantation in corneas with keratoconus. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2015;51:260-8.
116. Menassa N, Kaufmann C, Goggin M, Job OM, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison and reproducibility of corneal thickness and curvature readings obtained by the Galilei and the Orbscan II analysis systems. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(10):1742-7.
117. Güler E, Yağci R, Akyol M, Arslanyilmaz Z, Balci M, Hepşen IF. Repeatability and reproducibility of Galilei measurements in normal keratoconic and postrefractive corneas. *Contact Lens Anterior Eye*. 2014;37(5):331-6.