FABRICIO WITZEL DE MEDEIROS

**Alterações biomecânicas de córnea suína induzidas
pela confecção de lamelas pediculadas de diferentes
espessuras por laser de femtossegundo**

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

Programa: Oftalmologia
Orientador: Prof. Dr. Milton Ruiz Alves

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Medeiros, Fabricio Witzel de

Alterações biomecânicas de córnea suína induzidas pela confecção de lamelas pediculadas de diferentes espessuras por laser de femtossegundo / Fabricio Witzel de Medeiros. -- São Paulo, 2011.

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

Orientador: Milton Ruiz Alves.

Descritores: 1.Córnea 2.Biomecânica 3.Cirurgia refrativa 4.Histerese 5.Ectasia
6.Paquimetria 7.Lamelas pediculadas 8.Ceratomileuse assistida por excimer laser *in Situ* 9.Topografia da córnea

USP/FM/DBD-168/11

Dedicatória

A meus pais, **Mauro Zeferino de Medeiros** e **Marlene Witzel de Medeiros**, pelo amor incondicional dedicado aos filhos. A meu irmão, **Rafael**, sempre companheiro e presente em todos os momentos, sem o apoio familiar, nenhuma de minhas realizações seria possível.

A minha esposa **Luciana**, pelo amor e força dedicados nesses longos anos de relacionamento.

Agradecimientos

Ao melhor professor que já tive, **Prof. Milton Ruiz Alves**, insuperável fonte de conhecimento e exemplo de dedicação ao ensino e aperfeiçoamento, dentro de nossa especialidade.

Aos assistentes da clínica oftalmológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, responsáveis pela minha formação.

Ao **Prof. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, pela incansável busca de melhora de nosso programa de pós-graduação, exemplo de dedicação a nosso departamento.

Ao **Prof. Samir Jacob Bechara**, idealizador do Setor de Cirurgia Refrativa, pelo apoio fundamental ao desenvolvimento deste setor no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao **Dr. José Antonio de Almeida Milani**, pela ética, companheirismo e paciência em nosso treinamento cirúrgico.

A **Dra. Ruth Miyuki Santo**, sempre presente na nossa formação como residentes e pela amizade que se seguiu.

A **Adriana Mukai**, pelo suporte e dedicação ao nosso departamento de cirurgia refrativa.

Ao **Prof. Remo Susanna Jr.**, titular do departamento de oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela liderança exercida em nossa classe.

A meus grandes amigos: **Dr. Adriano Marques de Almeida**, **Dr. Celso Kamiya**, **Dr. Celso Morita**, **Dr. Fabio Pereira Muchão**, **Dr. Flávio Fernandes Villela**, **Dr. Leandro Poles da Costa**, **Dr. Murilo Barreto Souza** e **Dr. Renato Garcia**, meus verdadeiros irmãos. E a todos meus companheiros que estão de algum modo ligados à minha vida até hoje.

À Senhora **Regina Ferreira de Almeida**, cujo apoio a todo momento torna nossos projetos possíveis.

**"Aprender é a única coisa de que a mente
nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se
arrepende."**

(Leonardo da Vinci)

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de Abreviaturas	xii
Lista de Símbolos	xiii
Lista de Figuras	xiv
Lista de Tabelas	xv
Resumo.....	xvi
<i>Summary</i>	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 Objetivo.....	13
3 MÉTODOS	14
3.1 Contexto.....	15
3.2 Aspectos Éticos	15
3.3 Tipo de Estudo	16
3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	16
3.5 Procedimentos e técnicas	16
3.5.1 Ocular Reponse Analyzer	16
3.5.2 Tomografia de coerência óptica	17
3.5.3 Topografia por rastereografia.....	18
3.5.4 Sistema de velocidade de onda	19
3.5.5 Laser de femtossegundo	20
3.6 Procedimento	20
3.7 Análise Estatística.....	30
4 RESULTADOS.....	31
5 DISCUSSÃO	39
6 CONCLUSÕES	44
7 ANEXOS	46
8 REFERÊNCIAS.....	55

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

D	Dioptrias
DP	Desvio-Padrão
Dr.	Doutor
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
PIOcc	Pressão intraocular compensada pela córnea pelo ORA
PIOg	Pressão intraocular de Goldmann pelo ORA
LASIK	<i>Ceratomileuse in situ</i> a LASER
ORA	<i>Ocular Response Analyzer</i>
SVO	Sistema de Velocidade de Onda

LISTA DE SÍMBOLOS

et al.	e colaboradores
kHz	kilohertz
mm	milímetros
m/s	metros por segundo
mmHg	milímetros de mercúrio
μm	micrômetro
μJ	microjoule

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Plataforma que recebeu os olhos para realização das medidas durante o experimento	21
Figura 2 -	Plataforma para acoplamento ao tripé (esquerda) e o recipiente para colocação dos olhos	22
Figura 3 -	Tripé utilizado para realização das medidas. O tripé apresenta manoplas para ajuste da plataforma e um verificador de nível (seta) para assegurar o melhor posicionamento	23
Figura 4 -	Tripé posicionado para uma das medidas	24
Figura 5 -	Posições utilizadas para medidas pelo sistema Sistema de Velocidade de Onda.....	26
Figura 6 -	Montagem do bulbo ocular conectado ao sensor de pressão	27
Figura 7 -	Sala onde os equipamentos foram colocados para realização da parte experimental do estudo	29
Figura 8 -	Tomografia de coerência óptica com uma lamela de um dos olhos do grupo de lamelas espessas. Neste caso, a lamela mostra espessura central de 308 μm , com espessura corneal central total de 1100 μm	33
Figura 9 -	Tomografia de coerência óptica com uma lamela de um dos olhos do grupo de lamelas finas. Neste caso, a lamela mostra espessura central de 113 μm com espessura corneal central total de 998 μm	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Médias $\pm$ desvio-padrão em relação à histerese (mmHg), fator de resistência corneal (mmHg) e ceratometria simulada (D), pré e pós-operatório, para o grupo de olhos com lamelas finas.....	36
Tabela 2 -	Médias $\pm$ desvio-padrão em relação à histerese (mmHg), fator de resistência corneal (mmHg) e ceratometria simulada (D), pré e pós-operatório, para o grupo de olhos com lamelas espessas.....	36
Tabela 3 -	Pressões intraoculares derivadas do ORA em mmHg entre os grupos pré e pós-operatórios.....	37

Resumo

Medeiros FW. Alterações biomecânicas de córnea suína induzidas pela confecção de lamelas pediculadas de diferentes espessuras por laser de femtossegundo [tese].

São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 70 p.

Objetivo: Investigar as alterações biomecânicas da córnea de suínos induzidas pela confecção de lamelas pediculadas de diferentes espessuras pelo laser de femtossegundo. **Métodos:** Para a formação dos dois grupos, 12 olhos de porcos foram usados: lamelas pediculadas de 100 e de 300 micrômetros confeccionadas pelo laser de femtossegundo. Cada olho foi submetido aos seguintes exames, antes da criação das lamelas: topografia por “*rasterstereography*”, “*Ocular Response Analyzer*” (ORA), tomografia do segmento anterior por coerência óptica para a avaliação paquimétrica corneal e das lamelas criadas e sistema de velocidade de onda (SVO), que mede a velocidade de propagação de ondas acústicas entre dois transdutores posicionados na superfície corneal antes e imediatamente, após a feitura da lamela. O primeiro passo foi desenhado para o estudo das diferenças em relação à histerese corneal, fator de resistência corneal, mudanças na curvatura e velocidade de propagação de onda acústica entre córneas com lamelas finas e espessas. Posteriormente, as lamelas foram amputadas, e as medidas do sistema de velocidade de onda foram repetidas. **Resultados:** A média de espessura das lamelas $\pm$ desvio-padrão (DP) foi de $108,5 \pm 6,9$ (8,5% da espessura total) e $307,8 \pm 11,5$ μ m (22,9% da espessura total), para os grupos de lamelas finas e espessas, respectivamente ($p < 0,001$). Histerese corneal e o fator de resistência corneal não apresentaram diferença estatística, após a criação de lamelas finas ($p = 0,81$ e $p = 0,62$, respectivamente). Histerese corneal foi significativamente mais baixa, depois da confecção de lamelas mais espessas ($8,0 \pm 1,0$ para $5,1 \pm 1,5$ mmHg para medidas pré e pós-operatórias, respectivamente, $p = 0,003$, diminuição de 36,25%) e fator de resistência corneal também mostrou significativa diminuição nesse grupo, após o procedimento cirúrgico; valores médios pré e pós-operatórios de $8,2 \pm 1,6$ e $4,1 \pm 2,5$ mmHg respectivamente ($p = 0,007$), diminuição de 50%. A ceratometria média simulada apresentou maiores valores, após a confecção das lamelas mais espessas em relação ao pré-operatório (ceratometria pré e pós-operatória de $39,5 \pm 1$ D e $45,9 \pm 1,2$ D, respectivamente, $p = 0,003$). Para o grupo de lamelas finas, não houve diferença estatisticamente significativa (ceratometria pré e pós-operatória de $40,6 \pm 0,6$ D e $41,4 \pm 1,0$ D, respectivamente, $p = 0,55$). Em relação ao Sistema de Velocidade de Onda, após a criação das lamelas e sua amputação, houve diminuição da velocidade de propagação acústica, embora na maior parte das posições não fosse estatisticamente significativa. **Conclusão:** Nas condições experimentais estabelecidas por este estudo, a criação de lamelas de maior espessura pareceu exercer efeito mais relevante sobre a biomecânica da córnea de suínos.

Descritores: 1. Córnea 2. Biomecânica 3. Cirurgia refrativa 4. Histerese 5. Ectasia 6. Paquimetria 7. Lamelas pediculadas 8. *Ceratomeuse* assistida por excimer laser *in situ* 9. Topografia da córnea

Summary

Medeiros FW. *Biomechanical changes after flap creation with different thicknesses with the femtosecond laser in swinish cornea* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011. 70 p.

Purpose: To study the impact of programmed flaps at two different thicknesses on the biomechanical properties of the swine corneas. **Methods:** Twelve pig eyes were enrolled in this study and were formed two groups: 100 μ m and 300 μ m flaps performed with the femtosecond laser. Each eye had the following procedure before the flap creation: raster photograph topographic maps, Ocular Response Analyzer (ORA), Optical Coherence Tomography to measure the pachymetry and flap thickness and Surface Wave Velocity system which is a prototype system that measures sonic wave propagation time between two transducers positioned on the corneal surface before and after flap creation. This first step was designed to investigate the differences in respect to corneal hysteresis, corneal resistance factor, curvature change and ultrasonic wave propagation between the groups with thinner and thicker flaps. After this initial procedure, flap amputation was performed and new measurements with the surface wave velocity system were taken again. **Results:** Measured flap thicknesses averaged 108.5 $\pm$ 6.9 (8.5% of the total cornea) and 307.8 $\pm$ 11.5 μ m (22.9% of the total cornea) for thin and thick flap groups, respectively ($p < 0.001$). Hysteresis and corneal resistance factor did not change significantly after flap creation in the thin flap group ($p = 0.81$ and $p = 0.62$, respectively). With thicker flaps, both parameters decreased significantly from 8.0 $\pm$ 1.0 to 5.1 $\pm$ 1.5 mmHg ($p=0.003$, reduction of 36.25%) and from 8.2 $\pm$ 1.6 to 4.1 $\pm$ 2.5 mmHg, respectively ($p = 0.007$), reduction of 50%. Simulated keratometry values increased in the thick flap group (from 39.5 $\pm$ 1 D to 45.9 $\pm$ 1.2 D, $p=0.003$) after flap creation and not in the thin flap group (from 40.6 $\pm$ 0.6D to 41.4 $\pm$ 1.0D, $p=0.55$). Regarding surface wave velocity analysis, the surgical procedures induced lower values in some positions although most of them did not present statistically different results. **Conclusion:** In this experimental model, thicker flaps seemed to have a greater effect on the biomechanics of the swinish cornea.

Key words: 1. Cornea 2. Biomechanics 3. Refractive Surgery 4. Histeresis 5. Ectasia. 6. Pachymetry 7. Flaps 8. Laser-Assisted in Situ Keratomileusis 9. Corneal Topography

1 Introdução

A *ceratomileuse in situ* a LASER (LASIK) tornou-se um dos procedimentos cirúrgicos oftalmológicos mais realizados, desde sua introdução na década de 1990, com milhões de cirurgias realizadas¹⁻⁵.

A técnica consiste na utilização de microcerátomo, que pode ser mecânico ou a laser, que efetua corte lamelar na superfície corneal. Subsequentemente, essa lamela é levantada com aplicação do *excimer laser* para correção do erro refrativo e, posteriormente, a lamela é colocada novamente sobre o estroma residual. Embora a segurança e eficácia da LASIK tenham sido reportadas para correção de erros refrativos, como miopia acima de 15 dioptrias (D), astigmatismo acima de 6D e hipermetropia acima de 6D, nos dias de hoje, existe tendência a se evitar ablações próximas desses limites a depender da plataforma do *excimer laser* utilizada, já que o resultado cirúrgico não é satisfatório^{6,7}.

A LASIK possui vantagens sobre a cirurgia refrativa de superfície em termos de menor regressão, maior velocidade de recuperação e menor probabilidade de formação de opacidades cicatriciais centrais, mas pode ser associada a uma rara, porém, debilitante instabilidade refrativa chamada ectasia, na qual há um aumento progressivo do astigmatismo e afinamento corneal com prejuízo da acuidade e qualidade visual⁸⁻⁹. Durante a LASIK, faz-se um corte do estroma corneal com a separação das lamelas, o que diminui a resistência local ao edema, levando ao espessamento e expansão da periferia estromal com aplanamento corneal central, o que gera mudança refratométrica em direção hipermetrópica^{10,11}. Em olhos

humanos, a relação entre profundidade de corte estromal na córnea e mudança refrativa não é linear, o que pode causar variação, desde a mudança hipermetrópica descrita até o encurvamento corneal quando da realização de cortes mais profundos^{12,13}. Estas relações complexas vêm sendo estudadas por meio de modelos matemáticos¹⁴. Enquanto algumas alterações na forma do estroma residual corneal, após a cirurgia refrativa lamelar, podem ser precursoras de ectasia, outras podem apenas representar mudanças não progressivas com estabelecimento de um novo estado estrutural e fluídico pós-operatório¹⁵.

O impacto biomecânico da criação da lamela pediculada da LASIK, provavelmente, tenha papel crucial no desenvolvimento da ectasia. Efeitos biomecânicos podem também ser importantes na explicação de alterações na curvatura do estroma residual depois da criação da lamela que não representam ectasia, mas, sim, influenciam no resultado cirúrgico. A espessura da lamela pode variar significativamente, de acordo com o microcerátomo mecânico utilizado, com descrição de desvio-padrão de até 30 μm ¹⁶.

Predizer a espessura final da lamela é um aspecto fundamental na programação cirúrgica da LASIK, o que potencializa o comprometimento da estabilidade corneal no longo prazo, uma vez que lamelas mais espessas poderiam modificar de modo mais significativo a integridade biomecânica da córnea¹⁷. A utilização do laser de femtossegundo na cirurgia refrativa atual aumentou a gama de pacientes que puderam ser submetidos ao procedimento já que essa nova tecnologia permite maior controle da espessura e diâmetro da lamela pediculada programada^{18,19}.

Nos dias de hoje, a LASIK vem sofrendo modificações em busca de melhores algoritmos, plataformas de busca rápida da variação dos movimentos oculares (*eye tracking*), sistemas de registro da anatomia iriana para melhor seguimento ocular durante a cirurgia, entre outras soluções que melhorem os resultados desse procedimento.

Apesar de todas essas manobras em direção ao maior controle cirúrgico, os fatores desencadeantes de ectasia e da falência biomecânica corneal gerada por ela continuam a intrigar o oftalmologista, visto que observamos este quadro inclusive em pacientes com boa espessura de córnea e mapas topográficos normais pré-operatórios, fatores estes que teoricamente embasariam a segurança da cirurgia. Outro ponto de discussão é a modalidade cirúrgica empregada e a relação com o surgimento de ectasia. A cirurgia de superfície como a ceratectomia fotorrefrativa parece ter influência menor na indução dos quadros de ectasia, como mostram relatos da literatura^{20,21}.

Isto levanta o questionamento de que a presença da lamela pediculada exerce papel crucial no surgimento dessa doença, já que os outros passos cirúrgicos são semelhantes quando se compara a LASIK com a ceratectomia fotorrefrativa. Especula-se que a criação da lamela durante a cirurgia de LASIK leve à desestruturação biomecânica maior da córnea, comprometendo a capacidade do órgão em manter o resultado cirúrgico desejado. Dessa forma, o estudo dos fatores envolvidos na gênese da ectasia, entre eles, a confecção das lamelas pediculadas são importantes, a fim de se prever e, talvez, evitar a complicação com maior potencial de afetar a qualidade visual do indivíduo que foi submetido à cirurgia refrativa.

Dessa maneira, cabe ao oftalmologista envolvido com cirurgia refrativa tentar reunir o maior número de informações pré-operatórias a respeito do caso em questão, e não se atentar apenas aos padrões topográficos e de espessura paquimétrica, como também avaliar dados tomográficos do segmento anterior e parâmetros biomecânicos. A avaliação biomecânica pré-operatória tem auxiliado o cirurgião na distinção de casos suspeitos, embora não seja o único fator envolvido no surgimento da ectasia de córnea ^{22,23}.

A pesquisa experimental facilita a aplicação de diferentes técnicas para avaliar a resposta do tecido biológico frente a procedimentos realizados em seres humanos. Assim, o olho porcino é um modelo utilizado em pesquisas experimentais oftálmicas e seus parâmetros estão definidos na literatura ²⁴⁻³⁰. O diâmetro horizontal é de, aproximadamente, 14,23 mm e o vertical de 12,09 mm ²⁴. A paquimetria ultrassônica corneal central está entre $1.013 \pm 10 \mu\text{m}$ em um modelo *ex vivo* e 666 μm (com variação de 534 a 797 μm) em animal vivo ^{25,26}. O epitélio corneal tem espessura de 80 μm (com variação de até 25 μm), o estroma tem espessura de 900 μm , e o complexo Descemet/Endotélio tem espessura aproximada de 30 μm ^{25,26}. A camada de Bowman é ausente no olho porcino e o estroma tem grande quantidade de colágeno tipo I, com orientação preponderantemente circular ^{26,27}. A membrana de Descemet estende-se, além dos limites corneais e insere-se nos ligamentos pectíneos curtos ²⁸. O conteúdo de água da córnea porcina é de $71,93 \pm 0,47\%$, o que lhe confere índice de transparência de $54,77 \pm 0,47\%$ ²⁹. A ceratometria corneal porcina tem variação de $41,19 \pm 1,76 \text{ D}$ a $38,83 \pm 2,89 \text{ D}$ pelo ORBSCAN II

(versão 3.12: Bausch & Lomb, Rochester, NY, EUA) com astigmatismo ceratométrico médio de 2,36 e desvio-padrão de 1,70 D³⁰.

Dentro da linha experimental desta pesquisa, utilizou-se córnea suína na confecção de lamelas pediculadas programadas em duas espessuras diferentes pelo laser de femtossegundo e mediram-se as alterações biomecânicas induzidas.

2 Revisão da Literatura

Como pioneiro no âmbito da cirurgia refrativa, Barraquer desenvolveu os primeiros conceitos da ceratoplastia lamelar ou *ceratomileuse*, em 1949, na Colômbia³¹⁻³³.

A técnica inicial consistia na dissecação manual da superfície corneal e ressecção de uma segunda porção do estroma residual para correção refrativa. Com a introdução do microcerátomo para retirada da lamela corneal, essa porção passou a ser manipulada *ex vivo* com o auxílio de criolato para se atingir a correção do erro refrativo desejado, levando ao surgimento da *ceratomileuse* a frio. Posteriormente, a lamela era então suturada novamente ao leito estromal³¹⁻³³.

Na década de 1980, Luis Ruiz e Barraquer criaram a *ceratomileuse in situ*, na qual o microcerátomo era utilizado por duas vezes durante o mesmo ato cirúrgico. Primeiramente, para a criação da lamela superficial e, em um segundo passo, para retirada do tecido com o objetivo refrativo.

Em 1983, Trokel *et al.* desenvolveram o *excimer laser*, com comprimento de onda de 193 nanômetros para incisões radiais que, posteriormente, foi refinado para a utilização nas ablações do estroma residual³⁴.

Dentro de seus respectivos grupos, Buratto e Pallikaris fundiram as bases da utilização do microcerátomo com o *excimer laser* e desenvolveram a ideia da LASIK para correção de miopia. A cirurgia, em que a lamela corneal superficial era retirada para expor o estroma que seria ablado pelo *excimer laser*, foi posteriormente modificada com a criação de um pedículo por Pallikaris, de modo a se evitar, assim, a sutura desta lamela ao final do procedimento cirúrgico³⁵⁻³⁹.

A cirurgia refrativa consolidou-se como procedimento cirúrgico seguro e efetivo para o tratamento dos erros de refração, como a miopia⁴⁰⁻⁴³, e a LASIK a modalidade mais comumente realizada, quando comparada ao número de cirurgias refrativas de superfície, como a ceratectomia fotorrefrativa e a ceratectomia subepitelial a LASER. Isto é justificado pela maior velocidade de recuperação na cirurgia lamelar, tanto do ponto de vista visual como pela menor dor pós-operatória graças a presença da lamela pediculada, que tem espessura geralmente em torno de 140 a 160 micrômetros quando confeccionada pelo microcerátomo mecânico⁴⁴.

Apesar desses benefícios, no final da década de 1990, os primeiros casos de ectasia relacionados à cirurgia refrativa começaram a ser publicados, e isto mostra que o procedimento tem impacto biomecânico maior na estrutura corneal, o que leva ao desenvolvimento de irregularidade corneal com necessidade, inclusive, de transplante de córnea em alguns casos para tratamento da doença⁴⁵⁻⁴⁷. A relação da LASIK com o desenvolvimento da ectasia fica evidenciada no relato de caso de Javadi⁴⁸, no qual um paciente desenvolveu ectasia no olho em que se realizou LASIK, e o fenômeno não ocorreu no olho contralateral, no qual foi feita ceratectomia fotorrefrativa. Dessa forma, cirurgiões refrativos de todo o mundo iniciaram o estudo das condições determinantes desse evento, para tentar definir os fatores pré-operatórios que estariam relacionados à sua gênese. Randleman et al. elaboraram uma escala de risco para prever o desenvolvimento de ectasia pós-LASIK, embora alguns casos da doença tenham acontecido mesmo em pacientes que não apresentavam índices alterados no período pré-operatório^{49,50}.

Os autores citados avaliaram os artigos em língua inglesa relacionados à ectasia corneal publicados entre 1997 e 2005. Dos 48 artigos relacionados, foram identificados 171 casos de ectasia, e destes, 164 (95,9%) tinham a cirurgia de LASIK, como opção cirúrgica, enquanto o restante estava relacionado à cirurgia de superfície. O fator mais relacionado ao aparecimento da ectasia pós LASIK foi a presença de alteração topográfica pré-operatória com aumento da curvatura corneal inferior ou índice inferior-superior (I-S de Rabinowitz) maior que 1,4^{51,52}.

De zero a quatro foram escalonados pontos de risco nos parâmetros pré-operatórios como idade (pacientes mais jovens têm maior risco de desenvolvimento dessa complicação), estroma residual corneal pós confecção da lamela (abaixo de 240 micrômetros com maior risco), espessura de córnea (paquimetria pré-operatória menor de 450 micrômetros apresenta maior pontuação na escala), nível de erro de refração (correções de miopia acima de 14 dioptrias levam a um aumento do risco de ectasia pós-operatória). Embora esse sistema de pontuação separe pacientes de maior risco para o desenvolvimento de ectasia pós-LASIK, alguns pacientes podem não ser identificados como de risco pela escala e, portanto, outros fatores ainda não bem controlados pelo cirurgião refrativo podem estar relacionados à gênese desta afecção, entre eles, as variações biomecânicas da córnea⁵³.

Dentro desse novo cenário, a avaliação do impacto estrutural da criação das lamelas pediculadas utilizadas na cirurgia da LASIK é levada cada vez mais em consideração, visto que esse passo cirúrgico parece violar a porção anterior da córnea (considerada 25% mais resistente do ponto de vista biomecânico, em relação às porções mais profundas), de maneira mais evidente que na cirurgia refrativa de

superfície^{54,55}. No estudo da biodinâmica da ablação miópica, evidenciaram-se aplanamento central e aumento de espessura corneal na periferia, por conta de diminuição regional da pressão hidrostática do tecido, já que há perda de tensão entre as fibras de colágeno periféricas em decorrência da ablação central, permitindo captação de líquido na periferia^{10,11}. Esse fenômeno também está ligado à mudança refracional hipermetrópica que ocorre na cirurgia refrativa, após a simples confecção da lamela da LASIK. Outras variáveis possivelmente relacionadas às alterações biomecânicas pós-LASIK são o diâmetro, variação de espessura, contorno e posição da lamela^{56,57}.

A resposta para uma quantificação numérica de todos esses fatores surgiu recentemente com Luce⁵⁸, que descreveu o *Ocular Response Analyzer* (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments, Buffalo, NY), como método capaz de medir as propriedades biomecânicas da córnea, como a histerese (palavra de origem grega que significa atraso) e o fator de resistência corneal. Juntamente com outros autores, também mostrou que a LASIK diminui os valores dessas variáveis significativamente^{59,60}.

A histerese corneal é considerada normal de 9,6 a 12,7 mmHg enquanto o fator de resistência corneal tem valores com variação entre 9,7 e 13,3 mmHg com o ORA^{58,60,61}. Além disso, o ORA parece relativamente insensível às variações diurnas e de curvatura corneal^{62,63}. Em relação às características da córnea, há correlação de nível moderado ($r \leq 0.59$) entre a espessura corneal e a histerese em olhos sadios^{60,64}. Córneas edemaciadas, como o que ocorre em olhos com distrofia de Fuchs ou pós-

cirurgia de catarata mostram menor histerese, como os casos de ectasia e ceratocone⁶⁴⁻⁶⁶.

Assim, a avaliação biomecânica dos diferentes procedimentos cirúrgicos refrativos pode revelar outros achados em relação ao comportamento corneal pós-cirúrgico e desenvolvimento de ectasia pós-LASIK. Dentro dessa linha, a ideia da *ceratomileuse* subcamada de Bowman, ou LASIK com lamela consistentemente fina, tenta unir os benefícios da velocidade de recuperação visual e conforto da LASIK associados a menor risco de desenvolvimento de ectasia, já que essa técnica prima pela realização de lamelas pediculadas extremamente finas, da ordem de 90 a 110 μm , para tentar conservar maior tecido corneal residual, com menor violação das camadas corneais anteriores, com manutenção do conforto pós-operatório da LASIK⁶⁷.

Embora essa seja uma ideia teórica plausível, na literatura revisada não encontramos até o momento trabalhos clínicos ou experimentais que comprovem a superioridade das lamelas finas, no que se refere à maior estabilidade biomecânica da córnea no curto ou longo prazo.

Neste estudo, utilizamos o laser de femtossegundo, que é capaz de confeccionar lamelas corneais mais finas e mais precisas do ponto de vista paquimétrico⁶⁷. Esta tecnologia é empregada com o intuito de aumentar a segurança biomecânica da LASIK, além de oferecer outras indicações dentro da cirurgia de segmento anterior ocular, como os transplantes de córnea, incisões arqueadas para correção de astigmatismo e confecção de túneis estromais para colocação de anéis intraestromais. Além disso, as lamelas corneais tendem a ser mais planas, ao

contrário daquelas geradas pelos microcerátomos mecânicos que tendem a apresentar formato em menisco ⁶⁸. Estudos prévios ^{69,70} mostram que o desvio-padrão das lamelas criadas pelos microcerátomos mecânicos nas cirurgias de LASIK pode atingir de 20 a 40 μm ^{69,70}, e, no uso do IntraLase (fs60, IntraLase Corp, Irvine, CA), esse desvio é de, quase, 10,75 μm ⁷¹.

Para avaliação da anatomia das lamelas criadas com o laser de femtossegundo, o uso do tomógrafo de coerência óptica de segmento anterior (Visante, Carl Zeiss Meditec Inc, Jena, Germany) tem confirmado a morfologia de corte induzido na lamela em toda a sua extensão ^{72,73}. Por apresentar-se como um exame rápido, sem contato, a tomografia de coerência óptica foi escolhida para avaliação paquimétrica das córneas e lamelas deste estudo.

Portanto, o estudo biomecânico relacionado a esse primeiro passo da cirurgia refrativa lamelar torna-se importante à medida que pode fornecer informações relevantes sobre o comportamento corneal, frente às variações de espessura das lamelas confeccionadas.

2.1 Objetivo

Investigar as alterações biomecânicas da córnea suína induzidas pela criação de lamelas pediculadas de diferentes espessuras pelo laser de femtossegundo.

3 Métodos

3.1 Contexto

O presente estudo foi planejado no Setor de Córnea e Doenças Externas da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e executado em conjunto com a Cleveland Clinic Foundation, Departamento de Biomecânica e Bioengenharia, Cleveland, Ohio, EUA em 2008.

O estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal (CAPES) de Nível Superior por meio de bolsa de doutoramento direto.

3.2 Aspectos éticos

Este estudo obteve sua aprovação pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do HC-FMUSP (Protocolo nº 0778/07 [Anexo A]).

3.3 Tipo de estudo e população

Foi um estudo experimental com a utilização de 12 olhos de porcos, retirados imediatamente, após sacrifício dos animais em matadouro privado, situado na cidade de Cleveland, Ohio, EUA.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Córneas com boa transparência foram incluídas e excluídas as que apresentavam perfurações ou traumas visíveis.

3.5 Procedimentos e técnicas

3.5.1 *Ocular Response Analyzer (ORA)*

O ORA foi desenvolvido para determinar as propriedades biomecânicas do tecido corneal *in vivo* por meio da relação de força-deslocamento. O aparelho consiste em um tonômetro a ar que aplica um rápido e preciso jato de ar (20 milissegundos) no centro da córnea, o que a desloca posteriormente e gera a primeira medida de pressão (P1), que é obtida após o primeiro aplanamento corneal em decorrência da variação do sinal dos sensores que estão voltados à córnea. Após uma

leve concavidade interna, o pulso de ar é desligado, e a córnea retorna a seu estado convexo original, passando pelo segundo ponto de aplanção onde uma nova medida de pressão é obtida (P2) ⁵⁸.

Durante a deformação, a absorção de energia atrasa o deslocamento corneal, gerando diferentes picos pressóricos de aplanamento. A diferença entre esses valores é chamada de histerese corneal. Este dado é um indicador da resistência viscoelástica da córnea, que mostra a capacidade do tecido em absorver e dissipar energia. O fator de resistência corneal foi empiricamente derivado de P1 e P2, para maximizar a correlação da histerese com a espessura corneal e possui correlação mais importante com a resistência elástica do que a histerese.

Embora a histerese e o fator de resistência corneal estejam correlacionados, podem apresentar valores significativamente diferentes, gerando informações distintas sobre a córnea. Outras variáveis obtidas pelo ORA são a pressão intraocular de Goldmann (PIOg) e a pressão intraocular compensada pela córnea (PIOcc), e esta última procura apresentar valor pressórico menos afetado pelas propriedades viscoelásticas da córnea e mostra-se menos influenciada, após procedimentos cirúrgicos refrativos que a PIOg, que é apenas a média dos picos pressóricos P1 e P2.

3.5.2 Tomografia de Coerência Óptica

O tomógrafo de coerência óptica de segmento anterior é um sistema para exame de imagem em alta resolução do segmento anterior ocular. Os cortes são realizados com comprimento de 10 mm e profundidade de 3 mm, com resolução

óptica axial e transversal de 18 e 60 μm , respectivamente. Antes da aquisição de cada imagem, a polarização foi realizada. O tempo de aquisição por imagem é de 250 milissegundos, e 512 imagens são geradas para a criação de um conjunto com o mapa paquimétrico. A avaliação da espessura da córnea é realizada sem contato por meio da interferometria. A interface pós-confecção da lamela pediculada da LASIK é facilmente identificada em decorrência da alta refletividade, facilitando a medida da espessura da lamela.. A espessura central das lamelas e a espessura total da córnea foram avaliadas pelo tomógrafo neste estudo.

3.5.3 Topografia por rastereografia

A topografia corneal de elevação PAR (PAR Vision Systems Corporation, New Hartford, NY) é um sistema computadorizado, que se utiliza da estereorastereografia para medir e produzir um mapa topográfico da superfície da córnea. Após a instilação de uma gota de fluoresceína a 1%, projeta-se uma grade de luz com linhas horizontais e verticais separadas de 0,2 mm na superfície corneal, essas imagens são fotografadas em ângulo definido, e as diferenças de elevação são calculadas com base nas distorções na imagem ponto a ponto, relativas a um plano de referência. A curvatura e o poder dióptrico da córnea são calculados apoiados nesses dados.

Diferente dos aparelhos baseados no sistema de anéis de Plácido, o topógrafo PAR não requer uma superfície com boa reflexão especular para obter boa imagem, o que colaborou de maneira significativa com a realização deste estudo, uma vez que

após a confecção das lamelas, a discreta lesão epitelial produzida pelo laser de femtossegundo dificultava a obtenção das imagens pelos topógrafos convencionais, o que nos obrigou a repetir todo o estudo com a utilização do PAR, para captação de imagens topográficas mais consistentes. O sistema foi cedido pelo laboratório de bioengenharia da Ohio State University sob supervisão da Dra. Cynthia Roberts.

3.5.4 Sistema de Velocidade de Onda (SVO)

Este protótipo (Sonic Eye; Pria Vision Inc, Menlo Park, EUA) foi idealizado para medir a propagação de velocidade acústica na superfície de um tecido viscoelástico e seus resultados variam, de acordo com as características biomecânicas do tecido avaliado ⁷⁴. O sistema de velocidade de onda é constituído por uma sonda com dois transdutores piezoelétricos com uma diferença fixa de 4,5 mm entre eles, que gera suficiente distância, para que o tempo de transmissão da onda sonora seja medido e a velocidade de progressão, que tem relação matemática com o módulo elástico de Young, seja calculada.

É produzida por uma força oscilatória de 4-5 kHz com energia acústica menor de 10 microwatts, duração de, aproximadamente, um milissegundo e o tempo requerido para atingir o limiar de amplitude de onda no receptor é gravado. O programa de interface converte o tempo de transmissão em velocidade para metros por segundo (m/s) para análise estatística. Teoricamente, córneas mais resistentes do ponto de vista biomecânico teriam maior velocidade de propagação de onda na superfície, visto que os conjuntos de feixes de colágeno estariam mais compactos.

Córneas com fibras mais esparsas e desorganizadas, como acontece no ceratocone e em córneas edemaciadas, apresentariam menores valores.

3.5.5 Laser de femtossegundo

No estudo, utilizou-se o laser de femtossegundo na versão de 60 kHz Modelo II (fs60, IntraLase Corp, Irvine, CA) para criação das lamelas corneais pediculadas. O aparelho gera pulsos da ordem de 10^{-15} segundos e comprimento de onda próximo do infravermelho (1053 nm) com espaços de, aproximadamente, 3 μm entre os disparos. Assim, plasma é gerado com múltiplas bolhas de cavitação compostas de água e gás carbônico que coalescem, levando à separação das lamelas corneais. A exteriorização da periferia do corte completa a lamela pediculada. O nível de energia utilizado por pulso foi de 2 μJ para o corte horizontal e da borda da lamela.

3.6 Procedimento

Doze olhos de porcos foram divididos em dois grupos, cada um composto por três olhos direitos e três esquerdos. Um tripé acoplado a uma plataforma foi utilizado para assegurar que todos os olhos mantivessem a mesma posição durante as medidas pré e pós-operatórias (Figuras 1-4).

Figura 1 – Plataforma que recebeu os olhos para realização das medidas durante o experimento

Figura 2 – Plataforma para acoplamento ao tripé (esquerda) e o recipiente para colocação dos olhos

Figura 3 – Tripé utilizado para realização das medidas. O tripé apresenta manoplas para ajuste da plataforma e um verificador de nível (seta) para assegurar o melhor posicionamento

Figura 4 – Tripé posicionado para uma das medidas

Cada olho foi submetido aos seguintes exames, antes da confecção das lamelas pediculadas:

- Topografia de córnea pelo método da estereorastereografia;
- Quatro medidas com o *Ocular Response Analyzer* para avaliar a histerese corneal, fator de resistência corneal, pressão intraocular compensada pela córnea (IOPcc) e pressão de Goldmann medida pelo ORA (IOPg);
- Tomografia de coerência óptica para medir a paquimetria total da córnea; e
- Sistema de Velocidade de Onda.

A utilização do laser de femtossegundo teve por objetivo confeccionar lamelas corneais com a espessura desejada.

A localização e orientação de cada medida para o SVO é baseada em seis posições (duas perpendiculares centrais e quatro posições na periferia da córnea) escolhidas para detectar diferenças biomecânicas entre diferentes meridianos, com variações regionais na direção das fibras de colágeno (Figura 5). Como os olhos foram captados pelo executor do estudo, foi possível analisar as mesmas áreas dos olhos direitos e esquerdos, visto que foram separados durante a coleta.

Figura 5 – Posições utilizadas para medidas pelo Sistema de Velocidade de Onda

A pressão intraocular foi controlada durante o experimento com o uso de agulha 23-gauge (BD, Franklin Lakes, NJ), posicionada na câmara vítrea que liberava solução salina balanceada (Alcon Laboratories, Inc, Fort Worth, TX) e, ao mesmo tempo, era ligada a sensor de pressão (Biotrans 2; Biosensor International Inc, Singapore), colocado no nível do bulbo ocular e conectado a monitor de pressão digital calibrado (Infinity SC9000XL; Drager Medical, Lubeck, Germany) (Figura 6).

Figura 6 – Montagem do bulbo ocular conectado ao sensor de pressão

O laser de femtossegundo IntraLase (versão 60 KHz Modelo II) foi utilizado para confecção das lamelas pediculadas com espessuras programadas para 100 e 300 μm , separando os olhos em dois grupos de acordo com a espessura da lamela. O diâmetro lamelar escolhido foi de 8,0 mm e ângulo de 55 graus foi utilizado para o corte lateral e do pedículo; a distância entre os disparos foi de 3 μm .

As lamelas foram levantadas com espátula e recolocadas no local, para que os exames pré-operatórios fossem repetidos para os dois grupos.

Na superfície dos olhos, foi aplicada solução de dextran a 10%, para aumentar sua regularidade e facilitar a realização dos testes (topografia e ORA). A solução de Dextran em concentrações de 10% a 40% é eficaz para a manutenção da transparência corneal para realização de cirurgias em olhos de porco *post mortem*⁷⁵.

Este primeiro passo procurou demonstrar diferenças em relação à histerese e fator de resistência corneal, mudanças na ceratometria simulada corneal e alterações na propagação de onda acústica, entre os grupos com lamelas finas e espessas.

Após a amputação das lamelas, o Sistema de Velocidade de Onda foi utilizado novamente para medidas na região central sobre o estroma residual corneal. Todos os instrumentos utilizados foram montados em uma única sala para agilizar o experimento (Figura 7).

Figura 7 – Sala onde os equipamentos foram colocados para realização da parte experimental do estudo

3.7 Análise estatística

A análise dos dados foi feita com o pacote estatístico SigmaPlot software 3.5 (Systat Software Inc). Todos os testes foram realizados, assumindo um nível de significância $\alpha = 5\%$. Os dados quantitativos foram apresentados na forma de média $\pm$ desvio-padrão.

Quando a normalidade foi confirmada (teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors), foram utilizados os testes t-Student e ANOVA com ajuste de Bonferroni para comparações múltiplas de dados ordinais. Quando a normalidade não foi confirmada, a análise de variância de medianas pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foi utilizada.

4 Resultados

A média central da espessura das lamelas foi de $108,5 \pm 6,9$ (percentual de 8,5% da espessura total) e $307,8 \pm 11,5$ μm (percentual de 22,9% da espessura total) para o grupo de lamelas finas e espessas respectivamente, o que mostra uma diferença estatisticamente significativa em relação a esse parâmetro ($p < 0,001$).

As Figuras 8 e 9 mostram imagens de tomografia de coerência óptica de duas córneas com lamelas de diferentes espessuras criadas pelo laser de femtossegundo (300 e 100 μm respectivamente). A paquimetria total das córneas analisadas não diferiu estatisticamente entre os grupos $1.289,8 \pm 75,8$ e $1.339,5 \pm 98,6$ μm para córneas nos grupos de lamelas finas e espessas, respectivamente ($p = 0,69$).

Figura 8 – Tomografia de coerência óptica com uma lamela de um dos olhos do grupo de lamelas espessas. Neste caso, a lamela mostra espessura central de 308 µm, com espessura corneal central total de 1.100 µm

Figura 9 – Tomografia de coerência óptica com uma lamela de um dos olhos do grupo de lamelas finas. Neste caso, a lamela mostra espessura central de 113 μm com espessura corneal central total de 998 μm

As médias para histerese e fator de resistência corneal não foram significativamente diferentes no grupo de olhos com a confecção de lamelas finas ($p = 0,81$ e $p = 0,62$, respectivamente). Por outro lado, no grupo com lamelas espessas, histerese e fator de resistência corneal mostraram diminuição significativa de $8,0 \pm 1,0$ para $5,1 \pm 1,5$ mmHg ($p = 0,003$) e de $8,2 \pm 1,6$ para $4,1 \pm 2,5$ mmHg, respectivamente ($p = 0,007$).

A ceratometria simulada pré-operatória foi comparável entre os grupos ($p = 0,41$). Após a criação das lamelas espessas, houve um aumento nos valores da ceratometria simulada (de $39,5 \pm 1,0$ D para $45,9 \pm 1,2$ D, $p = 0,003$). Após a confecção das lamelas finas, a mudança ceratométrica não foi significativa (de $40,6 \pm 0,6$ D para $41,4 \pm 1,0$ D, $p = 0,55$) (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 – Médias $\pm$ desvio-padrão em relação à histerese (mmHg), fator de resistência corneal (mmHg) e ceratometria simulada (D), pré e pós-operatório, para o grupo de olhos com lamelas finas

Lamelas finas (100μm)	Pré-operatório	Pós-operatório	<i>p</i>
Histerese	6,5$\pm$1,3	6,2$\pm$2,6	0,81
Fator de resistência corneal	5,6$\pm$1,5	5,1$\pm$1,9	0,62
Ceratometria Simulada	40,6$\pm$0,6	41,4$\pm$1,0	0,55

Tabela 2 – Médias $\pm$ desvio-padrão em relação à histerese (mmHg), fator de resistência corneal (mmHg) e ceratometria simulada (D) pré e pós-operatório, para o grupo de olhos com lamelas espessas

Lamelas espessas (300μm)	Pré-operatório	Pós-operatório	<i>p</i>
Histerese	8,0$\pm$1,0	5,1$\pm$1,5	0,003
Fator de resistência corneal	8,2$\pm$1,6	4,1$\pm$2,5	0,007
Ceratometria Simulada	39,5$\pm$1,0	45,9$\pm$1,2	0,003

As medidas pressóricas pré e pós-operatórias pelo ORA (PIOg e PIOcc) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Após a confecção das lamelas, as medidas de PIOg e PIOcc não apresentaram diferença estatística, quando comparadas com os valores pré-operatórios para ambos os grupos (Tabela 3). A pressão intraocular medida pelo sensor não foi estatisticamente diferente entre os grupos de lamelas finas e espessas em cada um dos passos do estudo (pré-operatório, pós-criação das lamelas e pós-amputação das lamelas) (ANOVA, $p=0,31$ e $0,63$, respectivamente).

Tabela 3 – Pressões intraoculares pré e pós-operatórias derivadas do ORA em mmHg entre os grupos

Pressão intraocular pela ORA	100 μm	300 μm	<i>p</i>
PIOg pré	10,7$\pm$2,6	15,2$\pm$3,3	0,31
PIOG pós-criação da lamela	9,8$\pm$1,3	8,8$\pm$2,9	0,77
PIOcc pré	16,1$\pm$2,7	17,9$\pm$3,2	0,67
PIOcc pós-criação da lamela	15,6$\pm$2,0	15,9$\pm$2,4	0,93

Em relação às medidas de velocidade de onda de superfície, a posição 1 mostrou menor valor, após a amputação da lamela (medida realizada sobre o estroma corneal residual), quando comparado com o resultado, após criação da lamela no grupo com lamelas finas (velocidade de $130,8 \pm 11,8$ m/s para $88,4 \pm 4,8$ m/s, $p=0,01$). A posição 6 também apresentou menores valores, após a criação da lamela no grupo de lamelas espessas comparado ao valor pré-operatório (velocidades de $103,2 \pm 6,9$ m/s para $56,3 \pm 5,7$ m/s, $p=0,01$). Outras posições também mostraram redução na velocidade de propagação de onda acústica; porém, sem diferença estatisticamente significativa.

5 Discussão

Nesta série de experimentos com olhos de porcos, córneas com lamelas mais espessas mostraram significantes diminuições na histerese e fator de resistência corneal, que não foram observadas no grupo com lamelas finas.

A histerese corneal é reconhecida como uma medida da viscosidade ou capacidade de absorção de energia pelo tecido, e o fator de resistência corneal é uma medida combinada da viscosidade e resistência elástica da córnea^{58,76}. O impacto biomecânico da lamela mais espessa na histerese e fator de resistência corneal pode ser importante para um melhor entendimento da fisiopatologia da ectasia, uma das mais debilitantes complicações visuais após cirurgia refrativa.

Neste experimento, lamelas mais espessas induziram maior encurvamento corneal, o que pode estar relacionado a efeito estrutural mais pronunciado. As lamelas finas causaram alteração de menor proporção no formato e nas propriedades biomecânicas corneais e poderiam, em tese, ter menor correlação com a indução ou exacerbação da ectasia. A criação de lamelas consistentemente mais finas na cirurgia de LASIK (*ceratomileuse* subcamada de Bowman) está progressivamente, sendo incorporada à rotina do cirurgião refrativo, sobretudo pela capacidade de confecção precisa dessas lamelas pelo laser de femtossegundo⁶⁷.

Neste estudo, demonstrou-se que a velocidade de onda de superfície foi reduzida, após a criação das lamelas e amputação (medidas realizadas na superfície da lamela e sobre o estroma residual, respectivamente) e esses resultados podem estar relacionados à redução da resistência biomecânica da córnea depois de

procedimentos cirúrgicos refrativos. Esse tipo de avaliação da resistência dos tecidos biológicos já é utilizada em outras áreas da medicina, mas ainda com pouca experiência dentro da Oftalmologia ⁷⁷. É evidente que demais fatores como a posterior cicatrização, diâmetro utilizado e forma da lamela podem influenciar esses valores *in vivo*, e outros estudos devem comprovar o efeito do insulto cirúrgico quanto à progressão de onda acústica na superfície corneal no longo prazo.

Os cirurgiões refrativos têm ativamente procurado indicadores pré-operatórios que possam ser usados para discernir risco de ectasia na avaliação de candidatos a LASIK e outros procedimentos corneais ^{49,50}. Além disso, há tendência ao retorno das cirurgias de superfície como a ceratectomia fotorrefrativa e a ceratectomia subepitelial a LASER, uma vez que essas modalidades cirúrgicas parecem alterar a córnea estruturalmente em menor proporção que a LASIK, embora os pacientes apresentem maior índice de dor e maior tempo para recuperação visual.

Confeccionar lamelas finas rotineiramente na cirurgia de LASIK auxiliaria na manutenção de um leito residual estromal maior. Aceita-se como limite seguro o leito residual acima de 250 μm , mas a variabilidade do corte induzido pelos microcerátomos mecânicos, muitas vezes, impede um cálculo preciso do resíduo estromal durante a cirurgia, o que teoricamente poderia levar ao enfraquecimento da córnea com aumento da frequência da ectasia, embora isto ainda seja questionável na literatura ⁷⁸⁻⁸⁰.

Quando já estabelecida, a ectasia corneal tem seu tratamento semelhante ao aplicado ao doente com ceratocone. A utilização de lentes corretivas e lentes de contato rígidas constituem o passo inicial, o que muitas vezes evolui para a indicação

de procedimentos cirúrgicos como o implante de anel corneal intraestromal e o transplante de córnea⁸¹⁻⁸³. O surgimento do *crosslinking* como forma de se criar um maior número de pontes entre as fibras colágeno corneais e aumentar capacidade biomecânica da córnea vai de encontro à gênese da doença⁸⁴. Na atualidade, esta parece ser a única técnica capaz de reduzir a evolução da ectasia corneal pós-LASIK, embora ela apresente taxa de falência de, aproximadamente, 7% e sua segurança dependa de uma avaliação no longo prazo⁸⁵.

A *ceratomileuse* subcamada de Bowman pode ser uma alternativa cirúrgica que oferece a combinação das vantagens da LASIK, como a reduzida dor e melhor acuidade visual nos primeiros meses do período pós-operatório com a estabilidade biomecânica das cirurgias refrativas de superfície⁸⁶. Para facilitar essa técnica, o laser de femtossegundo é capaz de criar lamelas customizadas de diferentes diâmetros, dependendo das necessidades de cada paciente e do *excimer laser* utilizado, com 90 a 110 µm de espessura com alta precisão, poupando tecido corneal. O diâmetro da lamela pode ser controlado pelo cirurgião⁸⁷ e não é dependente da anatomia corneal. Outro dado importante é o de que a diminuição na histerese corneal parece ser mais linear e previsível, após lamelas confeccionadas com o laser de femtossegundo, comparativamente ao microcerátomo mecânico⁸⁸.

Embora a busca por refinamento da cirurgia refrativa procure diminuir os riscos associados ao aparecimento da ectasia, a cicatrização dessas lamelas revela-se diminuída como mostra o estudo de Dawson, no qual as áreas periféricas e centrais da lamela mostram apenas 28,1% e 2,4% da força coesiva, respectivamente, quando comparada aos controles⁸⁹. Isto demonstra que outros fatores como a cicatrização e

padrão inflamatório induzido pela cirurgia podem influenciar a estrutura corneal, uma vez que o segmento anterior da córnea, considerado mais rígido do ponto de vista biomecânico, é a porção mais afetada pela cirurgia refrativa lamelar⁹⁰⁻⁹¹.

Este estudo apresenta algumas limitações. Uma lamela mal posicionada pode diminuir o sinal do ORA. Lamelas de 100 e 300 μm representam percentuais menores em relação à espessura total da córnea de porco, quando comparamos a mesma proporção em relação às lamelas de LASIK em olhos humanos. Assim, as magnitudes das mudanças encontradas nos olhos desse experimento não deveriam ser diretamente extrapoladas para o olho humano.

De maneira similar, a mudança topográfica com aumento da curvatura corneal, após a criação de lamelas mais espessas não pode ser aplicada às córneas humanas, já que existem diferenças na anisotropia mecânica entre as duas espécies em relação a esse órgão, e córneas de porco apresentam maior resistência biomecânica ao longo do meridiano infero-superior, quando comparado ao eixo nasal temporal^{92,93}. Dessa maneira, essas características particulares podem influenciar as mudanças biomecânicas, após procedimentos cirúrgicos. Outros estudos similares a este poderiam ser realizados em diferentes espécies de animais para que se possa observar as mudanças biomecânicas.

Este experimento demonstrou que lamelas pediculadas de espessura maior podem representar um insulto biomecânico mais profundo que lamelas finas. Estes achados devem ser confirmados por estudos clínicos que avaliem o risco de ectasia em pacientes submetidos à cirurgia de LASIK com lamelas finas.

6 Conclusões

-
- ⇒ Nas condições deste estudo, lamelas pediculadas mais espessas diminuíram os parâmetros biomecânicos como a histerese e o fator de resistência corneal nos olhos de porcos.
 - ⇒ Neste estudo experimental, houve um encurvamento da córnea após a criação de lamelas mais espessas nos olhos de porcos.
 - ⇒ A velocidade de onda acústica na superfície corneal foi diminuída, após procedimentos cirúrgicos neste experimento.
 - ⇒ Os achados relacionados a este estudo experimental sugerem que a criação de lamelas mais finas na cirurgia de LASIK pode trazer benefícios em relação à diminuição do risco de desenvolvimento de ectasia.

7 Anexos

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 03/10/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0778/07**, intitulado: **"PROPRIEDADES BIOMECÂNICAS DO ESTROMA CORNEANO RESIDUAL E MUDANÇAS NA CURVATURA DA CÓRNEA APÓS CONFEÇÃO DE LAMELAS PEDICULADAS COM DIFERENTES ESPESSURAS."** apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **PROF.DR. MILTON RUIZ ALVES**

Pesquisador (a) Executante: **FABRÍCIO WITZEL MEDEIROS**

CAPPesq, 05 de Outubro de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail:

ARTICLE

Differences in the early biomechanical effects of hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis

Fabricio Witzel de Medeiros, MD, Abhijit Sinha-Roy, PhD, Milton Ruiz Alves, MD, Steven E. Wilson, MD, William J. Dupps Jr, MD, PhD

PURPOSE: To compare changes in corneal hysteresis (CH) and the corneal resistance factor (CRF) in myopic and hyperopic laser in situ keratomileusis (LASIK) and evaluate their relationship to the number of photoablative pulses delivered, a surrogate for ablation volume.

SETTING: Cleveland Clinic Cole Eye Institute, Cleveland, Ohio, USA.

METHODS: Preoperative and 1-week postoperative Ocular Response Analyzer measurements in eyes that had femtosecond-assisted LASIK were studied retrospectively. Changes in CH and CRF were compared and tested for correlation with the number of excimer laser pulses.

RESULTS: Thirteen myopic eyes and 11 hyperopic eyes were evaluated. Preoperative corneal thickness, CH, CRF, programmed correction magnitude, flap thickness, and total number of fixed spot-size photoablative pulses were similar in the 2 groups ($P > .1$). Decreases in CH and CRF were greater after myopic LASIK than after hyperopic LASIK ($P < .005$), and changes in CRF were correlated with the number of excimer laser pulses in the myopic group only ($r = -0.63$, $P = .02$). Regardless of ablation profile, changes in CH were more strongly correlated with preoperative CH values than with attempted ablation volume.

CONCLUSIONS: With comparable flap thickness and attempted ablation volumes, myopic photoablation profiles were associated with greater decreases in CRF and CH than hyperopic profiles. Results indicate that preoperative corneal biomechanical status, ablation volume, and the spatial distribution of ablation are important factors that affect corneal resistance and viscous dissipative properties differently. Preferential tissue removal in the natively thicker paracentral cornea in hyperopia may partially account for the rarity of ectasia after hyperopic LASIK.

Financial Disclosure: No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned. Additional disclosures are found in the footnotes.

J Cataract Refract Surg 2010; 36:947–953 © 2010 ASCRS and ESCRS

During laser in situ keratomileusis (LASIK), photorefractive keratectomy (PRK), phototherapeutic keratectomy, and other photoablative corneal procedures, immediate circumferential severing of anterior corneal lamellae occurs in the ablation zone. The resulting structural alteration of the cornea has been proposed to decrease resistance to stromal swelling pressure peripheral to the ablation, shift tension to the intact lamellae, and generate centripetal stresses that favor central corneal flattening and a shift toward farsightedness.^{1,2} Because intraocular pressure (IOP) also manifests as a force against the posterior corneal surface, deeper ablations concentrated in the cornea's thinnest regions can lead to offsetting corneal steepening effects.^{3,4} These unintended biomechanically mediated effects may be an important source of variability in refractive surgery outcomes and in

some cases may contribute to refractive instability, ectasia, and loss of visual acuity.

The phenomenon of post-LASIK or post-PRK ectasia is much less commonly reported after hyperopic surgery than after myopic surgery.^{5–7} The ablation patterns used to correct myopia and hyperopia are fundamentally different. In myopia, the central cornea is preferentially ablated, while in farsighted patients, a paracentral annulus of tissue is ablated to steepen the central cornea. Hyperopic ablations involve tissue removal predominantly in the thicker tissue of the cornea, where additional interlamellar weaving of collagen imparts mechanical characteristics that approximate those of the densely interwoven limbus and sclera.⁸ These observations suggest that both the volume and the pattern of tissue removal are important factors in corneal biomechanical stability and

may influence measurements that reflect the viscoelastic status of the cornea and surrounding structures. As a step toward addressing this hypothesis, the current study compared surgically induced changes in 2 variables in biomechanical waveform analysis—corneal hysteresis (CH) and the corneal resistance factor (CRF)—in eyes having myopic or hyperopic LASIK with similar overall amounts of attempted tissue removal and similar flap construction. We propose that intrinsic differences in the spatial distribution of ablation in these groups may result in measurably less effect on corneal biomechanical measures in hyperopic LASIK than in myopic LASIK. We also evaluated the relationship between surgically induced changes in biomechanical waveform variables and the number of excimer laser pulses delivered to the cornea during surgery.

PATIENTS AND METHODS

Charts of patients who had LASIK by 1 of 2 surgeons (W.J.D., S.E.W.) at Cole Eye Institute between November 2006 and November 2007 were reviewed in this retrospective study after protocol approval by the Institutional Review Board, Cleveland Clinic Foundation (study #07-305). Only patients with preoperative and 1-week postoperative biomechanical measurements were included in the analysis. Hyperopic and myopic patients with the requisite measurements were selected from the same time period on the basis of comparable preoperative central corneal thickness (CCT) values.

All patients had screening evaluations comprising manifest and cycloplegic refractions, topographic analysis (Atlas, Carl Zeiss Meditec), wavefront aberrometry (LADARWave, Alcon, Inc.), dilated fundus examination, IOP

(pneumotonometer, Mentor Corp.), CCT measurements by ultrasound (US) pachymetry (CorneaGage Plus, Sonogage), slitlamp examination, and 3 to 4 replicate biomechanical measurements (Ocular Response Analyzer (ORA), Reichert, Inc.) in each eye.

The method of biomechanical measurement used in this study delivers a several millisecond-duration air impulse and rapidly samples the intensity of infrared light reflected off the central corneal surface during the resulting corneal deformation.⁹ Reflected infrared intensity at the detector reaches a maximum when the cornea is predominantly flat. It then falls during the corneal excursion into concavity and rises again to a peak when the cornea recovers to a second predominantly applanated state. The resulting applanation/pressure curves are superimposed in time, and the difference in the plenum pressures recorded at the 2 applanation events is reflected in the CH variable. Pressure at the first applanation event is higher than that at the second due to complex interactions of elastic and viscous properties that allow time-dependent dissipation of the air-puff energy. Luce⁹ first described the presence of low CH in keratoconus, Fuchs endothelial corneal dystrophy, and myopic LASIK patients. The CRF is derived from the same 2 applanation event measurements but is expressed in linear combination with an empirically determined constant designed to maximize the dependence of CRF on CCT. The CRF is weighted toward the first applanation event and is thought to reflect the overall viscoelastic resistance to the air jet.

The biomechanical measurements were repeated 1 week after surgery and included CH, CRF, corneal-compensated IOP, and Goldmann-correlated IOP (ie, mean of first applanation event and second applanation event).

All patients had LASIK with an excimer laser (LadarVision 4000, Alcon, Inc.) and flap creation with a 60 KHz femtosecond laser (IntraLase FS, IntraLase Corp.). This femtosecond system delivers hyperopic and hyperopic astigmatism corrections in a plus-cylinder format that combines paracentral and peripheral tissue removal with preferential treatment of the flattest axis. The treatment pattern does not incorporate ablation of the most central cornea. Although a wavefront-guided hyperopic treatment could result in delivery of some central pulses in an attempt to correct certain higher-order aberrations, the custom hyperopia software was not used in this study. The reported standard deviation of the central thickness of the flap created with the femtosecond laser is 10 μ m.^{10,11} The femtosecond laser energy settings and all flap dimensions except depth were identical in the myopic group and the hyperopic group. The mean attempted flap thickness was 104.1 μ m in both groups; the measured flap thicknesses were obtained by the subtraction method (total corneal thickness – residual stroma after flap lift) using US pachymetry. The optical zone diameter and transition zone were 6.5 mm and 1.25 mm, respectively, in myopic treatments, and 6.0 mm and 1.5 mm, respectively, in hyperopic treatments. The total number of excimer laser pulses was recorded from the computer-generated surgical report for each treatment and was used as a surrogate for the approximate corneal volume removed because the excimer laser in the study uses a fixed spot size regardless of treatment algorithm. Eyes were treated with a wavefront-guided or conventional spherocylindrical algorithm.

Inpatient correlation of CH and CRF between right eyes and left eyes was tested using Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, Inc.) at a significance level

Submitted: May 26, 2009.

Final revision submitted: November 27, 2009.

Accepted: December 3, 2009.

From the Cole Eye Institute (Witzel de Medeiros, Sinha-Roy, Wilson, Dupps), Lerner Research Institute Department of Biomedical Engineering (Dupps), and Transplant Center (Dupps), Cleveland Clinic, and the Case Western Reserve University Department of Biomedical Engineering (Dupps), Cleveland, Ohio, USA; Department of Ophthalmology (Witzel de Medeiros, Ruiz Alves), University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Additional financial disclosure: Dr. Dupps received a travel grant from Reichert, Inc., in 2008.

Supported in part by National Institutes of Health 8K12 RR023264/1KL2RR024990, EY10056, EY15638, Bethesda, Maryland, and a Research to Prevent Blindness Challenge Grant to the Department of Ophthalmology, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University, Ohio.

Corresponding author: William J. Dupps Jr, MD, PhD, Cleveland Clinic Cole Eye Institute, 9500 Euclid Avenue/i-32, Cleveland, Ohio 44195, USA. E-mail: bjdupps@sbcglobal.net.

Table 1. Preoperative comparison of myopic and hyperopic LASIK groups.

Parameter	Mean $\pm$ SD		P Value
	Myopic (n = 13)	Hyperopic (n = 11)	
MRSE, absolute value (D)	3.4 $\pm$ 1.5	2.3 $\pm$ 1.3	.09
Cycloplegic refraction SE, absolute value (D)	3.0 $\pm$ 1.4	2.6 $\pm$ 1.5	.7
Refractive astigmatism (D)	0.4 $\pm$ 0.5	0.8 $\pm$ 1.2	.35
Age (y)	32 $\pm$ 10	52 $\pm$ 10	<.001
CCT (μ m)	554 $\pm$ 32	564 $\pm$ 39	.48
Topographic simulated K (D)	44.4 $\pm$ 1.1	43.5 $\pm$ 1.1	.05

CCT = central corneal thickness; K = keratometry; MRSE = manifest refractive spherical equivalent; SE = spherical equivalent

of 0.05 to determine whether both eyes could be included in the study and treated as independent for the purposes of analysis. Based on significant intraclass correlation, only the right eye of each patient was included in the analysis. After data were assessed for normality using histograms and residual plots, paired Student *t* tests were applied to assess changes in biomechanical waveform variables in the myopic group and hyperopic group. Regression analysis was performed to assess the relationship between the total number of excimer laser photoablative pulses and biomechanical waveform variables within groups, and analyses of Cook's distance were performed to identify outliers or influential points. Software used for analysis included SigmaStat (version 3.5, Systat Software, Inc.), Excel (version 7, Microsoft Corp.), and Minitab (version 14.20, Minitab, Inc.). The significance level was set at 0.05.

RESULTS

The hyperopic group comprised 11 eyes of 11 patients (4 women, 7 men) and the myopic group, 13 eyes of 13 patients (7 women, 6 men). The chart review found no cases of previous surgical procedures, ocular comorbidities (glaucoma, retinal detachment, corneal scars), or preoperative clinical suspicion for keratoconus on the basis of CCT or topography. Table 1 compares the preoperative data between the myopic group and

Table 2. Comparison of intraoperative variables.

Parameter	Mean $\pm$ SD		P Value
	Myopic Group	Hyperopic Group	
Central flap thickness (μ m)	107.0 $\pm$ 12.8	106.9 $\pm$ 12.8	.97
Attempted SE correction, absolute value (D)	2.6 $\pm$ 1.0	2.6 $\pm$ 1.3	.97
Delivered pulses (n)	3797 $\pm$ 932	3409 $\pm$ 1447	.4
Maximum ablation depth (μ m)	58 $\pm$ 17	50 $\pm$ 25	.4

SE = spherical equivalent
*Student *t* test with independent samples

the hyperopic group. The only significant difference between the groups was in age ($P < .001$).

All but 1 eye in the myopic group was treated with a wavefront-guided algorithm; all eyes in the hyperopic group had LASIK with a conventional spherocylindrical algorithm. Table 2 compares the intraoperative variables. The attempted astigmatic correction ranged from 0.00 to -1.36 diopters (D) in the myopic group and from 0.00 to -4.41 D in the hyperopic group. The flap thickness by intraoperative subtraction pachymetry was $107 \mu\text{m} \pm 13$ (SD) in all eyes, which compared favorably with the mean programmed femtosecond flap thickness. There was no statistically significant difference between the 2 groups in any intraoperative variable.

Table 3 compares the preoperative and postoperative CH and CRF in the myopic group and the hyperopic group. There were no statistically significant differences between groups in preoperative CH or CRF ($P = .6$ and $P = .2$, respectively; 2-sample Student *t* test). The CH and CRF decreased significantly after myopic LASIK, with a mean reduction in CH of 21% and a mean reduction in CRF of 29%. The CRF was not significantly different after hyperopic LASIK; a statistically significant

Table 3. Preoperative and postoperative CH and CRF by group.

Value	Myopic Group				Hyperopic Group			
	Mean $\pm$ SD			P Value*	Mean $\pm$ SD			P Value*
	Preop	Postop	Change		Preop	Postop	Change	
CH	11.4 $\pm$ 1.5	9.1 $\pm$ 1.3	-2.4 ± 1.7	<.001	11.8 $\pm$ 1.6	11.1 $\pm$ 1.1	-0.7 ± 0.7	.008
CRF	11.0 $\pm$ 1.9	7.8 $\pm$ 2.1	-3.2 ± 1.6	<.001	12.2 $\pm$ 2.3	11.5 $\pm$ 1.7	-0.6 ± 1.1	.09

CH = corneal hysteresis; CRF = corneal resistance factor; LASIK = laser in situ keratomileusis
*Paired Student *t* test

Figure 1. Linear regression of CH change as a function of the number of excimer laser pulses delivered during myopic LASIK ($r^2 = 0.27$, $P = .07$) and hyperopic LASIK ($r^2 = 0.26$, $P = .1$) (CH = corneal hysteresis).

Figure 2. Linear regression of CRF change as a function of the number of excimer laser pulses delivered during myopic LASIK ($r^2 = 0.40$, $P = .02$) and hyperopic LASIK ($r^2 = 0.002$, $P = .9$) (CRF = corneal resistance factor).

decrease in CH after hyperopic LASIK was minimal in magnitude (6%). Decreases in CH and CRF with myopic LASIK were significantly greater than the decreases associated with hyperopic LASIK ($P < .001$ and $P = .005$, respectively).

Figures 1 and 2 show the results of regression analyses of the changes in CH and CRF, respectively, as a function of the number of excimer laser pulses delivered. Analyses of Cook's distance showed no outliers or influential data points. The CRF decreased as a function of the number of ablative pulses in myopic LASIK ($r = -0.63$, $P = .02$), while the relationship between CH change and myopic ablation pulses was not significant ($r = -0.52$, $P = .07$). Neither CH ($r = 0.51$, $P = .1$) nor CRF ($r = -0.04$, $P = .9$) changed in proportion to the number of ablative pulses delivered during

hyperopic LASIK. In myopic LASIK, the change in CH was related to preoperative CH ($r^2 = 0.47$, $P = .01$, Figure 3), whereas the change in CRF was not significantly correlated with preoperative CRF ($r^2 = 0.07$, $P = .4$). In hyperopic LASIK, most of the variance in the changes in CRF and CH was explained by the preoperative CRF ($r^2 = 0.53$, $P = .01$) and preoperative CH ($r^2 = 0.67$, $P = .002$), respectively.

Models produced by 2-predictor linear regression analyses to further evaluate the relative predictive value of the number of ablation pulses and the preoperative biomechanical variables on surgically induced biomechanical changes showed results that were qualitatively similar to those above. In myopic LASIK, the preoperative CH value was a significant predictor of the change in CH ($P = .02$) and the number of ablation pulses was not a significant predictor ($P = .1$) in a model that accounted for 60% of the variance in CH change. Conversely, a model of the change in CRF ($r^2 = 50\%$) was significant in the ablation pulses term ($P = .02$) but not in the preoperative CRF term ($P = .2$). In hyperopic LASIK, changes in CH and CRF were related to their respective preoperative values ($P = .005$ and $P = .02$, respectively) but not to the number of ablation pulses ($P = .2$ and $P = .8$, respectively). The 2-predictor hyperopic regression models accounted for a high percentage of variance in CH change ($r^2 = 74\%$) and CRF change ($r^2 = 53\%$). Analysis of Cook's distance showed no outliers. In every analysis with a statistically significant correlation, higher preoperative CH and CRF values favored larger decreases in the same variable after LASIK. Patient age, the only preoperative characteristic that was significantly different between the myopic group

Figure 3. Linear regression of CH change in myopic LASIK as a function of the preoperative CH value ($r^2 = 0.47$, $P = .9$) (CH = corneal hysteresis).

and the hyperopic LASIK group, was not a significant predictor of LASIK-associated change in CH or CRF in either group ($r^2 < 0.04$, $P > .5$).

The decrease in Goldmann-correlated IOP from preoperatively to 1 week postoperatively (mean 14.5 ± 3.8 mm Hg versus 10.6 ± 4.2 mm Hg) was statistically significant in the myopic group ($P = .001$, paired Student t test) but not in the hyperopic group (mean 17.3 ± 4.4 mm Hg versus 17.2 ± 4.1 mm Hg) ($P = .9$). The corneal-compensated IOP was not significantly affected by myopic LASIK (mean 14.0 ± 3.4 mm Hg versus 13.3 ± 3.1 mm Hg) ($P = .5$) or by hyperopic LASIK (mean 16.0 ± 3.3 mm Hg versus 16.7 ± 2.1 mm Hg) ($P = .4$).

DISCUSSION

In this study, the relative effects of patient-specific and surgery-specific variables on the biomechanical changes were measured 1 week after LASIK. Corneal hysteresis and CRF values have been shown to be significantly lower after myopic LASIK and in eyes with keratoconus.^{9,12-14} In this study, we compared the effect of 2 fundamentally different ablation profiles—myopic and hyperopic—in otherwise similar LASIK procedures and found that myopic LASIK caused much greater reductions in CH and CRF than hyperopic LASIK. In myopic LASIK, the decrease in CRF was related to the number of ablative pulses (a surgical variable) and was unrelated to preoperative CRF (1 of 2 patient-specific biomechanical variables studied). Conversely, the decrease in CH in myopic LASIK was more affected by preoperative CH than by the attempted ablation volume. In hyperopic LASIK, changes in CH and CRF were more strongly related to their respective preoperative values than to the attempted volume of tissue removal.

The major predictors of changes in CH and CRF were notably different. Reductions in CRF were predicted primarily by attempted ablation volume, while the change in CH was more dependent on preoperative CH values. Recalling the weighting of CRF toward the first applanation event, CRF is determined largely by the initial resistance to deformation by the air jet. The greater the resistance, the slower the initial corneal deformation and the higher the air pressure achieved before the air jet is turned off, an event that is triggered on detection of the first applanation. Only in a centrally biased myopic photoablation did corneal resistance decrease in proportion to the attempted ablation volume.

In a paracentrally biased hyperopic procedure, the decrease in overall viscoelastic resistance (CRF) was unrelated to the volume of ablation. Instead, the decrease was related to the preoperative CRF value; the

higher the preoperative CRF value, the larger the decrease in viscoelastic resistance in hyperopic LASIK. Changes in the viscoelastic dissipative capacity (CH) of the cornea—whether after myopic or hyperopic ablation—were primarily related to preoperative CH values and decreased more when the preoperative CH value was high. An overarching conclusion is that the early postoperative biomechanical effects of LASIK depend not only on surgical factors, such as volume and pattern of ablation, but also on preoperative patient-specific measures of viscoelastic resistance and stress dissipation capacity. Also, ablation volume appears to be a less critical factor than preoperative biomechanical status when assessing the effect of LASIK on viscoelastic dissipative properties such as CH.

An important finding in the study is the similarity of the myopic and hyperopic LASIK groups with respect to femtosecond flap thickness, magnitude of refractive error, attempted volume of photoablative tissue removal, preoperative CH, preoperative CRF, and simulated keratometry values from Placido-based corneal topography. An excimer laser system with a fixed spot size was used in this study. Thus, the number of ablation pulses could be used to estimate the attempted volumetric tissue removal. The similarity of this variable in the myopic group and hyperopic group helped mitigate the effects of inequalities in (1) the magnitudes of attempted corrections and (2) the use of wavefront-guided and conventional treatment algorithms. The use of the femtosecond laser to create thin flaps with similar dimensions in both groups minimized the biomechanical impact and variability^{10,11} associated with this step. In addition, using a femtosecond laser rather than a mechanical microkeratome has advantages in biomechanical studies. One-week postoperative data were analyzed to capture the early differential effects of myopic and hyperopic photoablation without significant confounding by acute postoperative edema or later collagen remodeling effects. A significant difference in the mean age between the myopic group and the hyperopic group is a potential confounding variable because age may be a proxy for corneal stiffness. The preoperative CH and CRF values were similar in the 2 groups; however, in an Asian population,¹⁵ CH and CRF were found to have very weak correlations with age ($r = -0.17$ and $r = -0.18$, respectively) across a much wider range of ages (19 to 89 years) than we encountered in this study.

Other factors may influence the observed differences in the effect of myopic and hyperopic photoablation on CH and CRF. We used the number of ablation pulses as a surrogate for ablation volume to address the hypothesis that similar volumes of tissue removal can produce disparate biomechanical changes due to the spatial location of the pulses. Although the number

of pulses did not differ significantly between groups, the ablative efficiency of paracentral and peripheral pulses may be lower than in central ablation due to the more oblique angle of incidence of the excimer beam and beam defocus.¹⁶ These effects could lead to lower effective volumes of tissue removal in hyperopia than the number of delivered pulses implies; however, it is unlikely that they explain the marked differences observed in this study. The maximum depth of stromal ablation has been proposed as a key variable in determining the biomechanical response to refractive surgery due to its theoretical relationship to the number of disrupted lamellae.¹⁷ The theoretical relationship between maximum ablation depth and ablation volume in spherical myopia and hyperopia is complex and has been described by Gatinel et al.¹⁸ In the current study, there were no significant differences in the maximum ablation depths in the myopic and hyperopic groups. This further implicates the structural importance of the spatial distribution of pulses (central versus paracentral) in myopic and hyperopic surgery.

The mechanism of measurement by the ORA may also have had an impact on the differences in CH and CRF between myopic and hyperopic patients. The infrared beam used to monitor the inward and outward applanation events is reflected off the central 3.0 mm of the cornea and may provide more effective sampling of central corneal change than paracentral and peripheral changes. This sampling bias might favor greater reductions in CH and CRF in centrally biased myopic procedures. Although Kamiya et al.¹⁹ found no correlation between corneal curvature and CH in a nonsurgical population, this does not rule out the possibility that curvature changes in a LASIK population also contribute to some of the changes in CH and CRF.

The differential response to myopic and hyperopic surgery may provide insight into the decrease in applanation pressures after myopic PRK and LASIK. This change was initially attributed to decreases in CCT.²⁰ Munger et al.²¹ observed a decrease in central applanation pressure without a decrease in CCT after hyperopic LASIK, which suggests that paracentral corneal ablation reduces corneal bending resistance and affects IOP measurement independently of CCT. However, the magnitude of the reduction in applanation pressure is generally lower after hyperopic LASIK than after myopic LASIK.²² In the current study, Goldmann-correlated IOP decreased significantly only in the myopic group and corneal-compensated IOP did not change significantly in either group. This may be due to both explanations we propose in this report as follows: (1) some degree of central sampling bias with applanation tonometry and with the ORA

and (2) a broader distribution of tissue removal in the thicker paracentral and peripheral regions of the cornea that results in a measurably lower biomechanical impact on the cornea as a whole. A contoured tonometer effectively bypasses the issue of bending resistance and provides another effective approach for measuring IOP after LASIK.²³

A recent study comparing changes in CH and CRF after laser-assisted subepithelial keratectomy for myopia, LASIK for myopia, and LASIK for hyperopia²⁴ found similar changes in CH and CRF 3 months after myopic LASIK and hyperopic LASIK. In that study, the authors saw no relationship between CCT change and the change in CH or CRF. The lack of such a relationship may be attributable to the fact that CCT change is not representative of the total area or volume treated, especially in cases of wavefront-guided treatment and hyperopic ablation. The study also differs in that a mechanical microkeratome was used and flap depth, attempted refractive correction, and the number of ablation pulses were not reported or compared for equivalence in the myopic and hyperopic groups.

The relative importance of patient and surgical factors in the risk for ectasia continues to be a subject of debate. Our study shows that both play a role in measurable biomechanical alterations after LASIK. Even in routine cases with no ectasia, the biomechanical response affects optical outcomes and may contribute to differences in induced aberrations between myopic eyes and hyperopic eyes.^{25,26} By characterizing biomechanical changes in 2 markedly different patterns of photoablation with comparable attempted ablation volumes, we provide evidence of the importance of the spatial distribution of ablation. More detailed analyses of the signal waveform²⁷ may provide additional insight into corneal behavior after LASIK, and efforts are underway to assess the sensitivity of certain waveform derivative variables to ablation volume and pattern.

REFERENCES

1. Roberts C. The cornea is not a piece of plastic [editorial]. *J Refract Surg* 2000; 16:407–413
2. Dupps WJ Jr, Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy. *J Refract Surg* 2001; 17:658–669
3. Grzybowski DM, Roberts CJ, Mahmoud AM, Chang JS Jr. Model for nonectatic increase in posterior corneal elevation after ablative procedures. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:72–81
4. Roy AS, Dupps WJ Jr. Effects of altered corneal stiffness on native and postoperative LASIK corneal biomechanical behavior: a whole-eye finite element analysis. *J Refract Surg* 2009; 25:875–887
5. Abad JC, Awad A, Kurstin JM. Hyperopic keratoconus. *J Refract Surg* 2007; 23:520–523

6. Randleman JB, Banning CS, Stulting RD. Corneal ectasia after hyperopic LASIK. *J Refract Surg* 2007; 23:98–102
7. Binder PS. Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1530–1538
8. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:2244–2258. Available at: <http://www.iovs.org/cgi/reprint/32/8/2244>. Accessed February 6, 2010
9. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:156–162
10. Talamo JH, Meltzer J, Gardner J. Reproducibility of flap thickness with IntraLase FS and Moria LSK-1 and M2 microkeratomes. *J Refract Surg* 2006; 22:556–561
11. Kezirian GM, Stonecipher KG. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:804–811
12. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1371–1375
13. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the Ocular Response Analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3026–3031. Available at: <http://www.iovs.org/cgi/reprint/48/7/3026>. Accessed February 6, 2010
14. Gatinel D, Chaabouni S, Adam P-A, Munck J, Puech M, Hoang-Xuan T. Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap. *J Refract Surg* 2007; 23:76–84
15. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the Ocular Response Analyzer. *J Refract Surg* 2009; 25:888–893
16. Fagerholm P, Fitzsimmons TD, Ömndahl M, Ohman L, Tengroth B. Phototherapeutic keratectomy: long-term results in 166 eyes. *Refract Corneal Surg* 1993; 9(2 suppl):S76–S81
17. Dupps WJ Jr. Peripheral Stromal Expansion and Anterior Corneal Flattening in Phototherapeutic Keratectomy. In: *An In Vitro Human Study* [master's thesis]. Columbus, OH, The Ohio State University, 1995
18. Gatinel D, Hoang-Xuan T, Azar DT. Volume estimation of excimer laser tissue ablation for correction of spherical myopia and hyperopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1445–1449. Available at: <http://www.iovs.org/cgi/reprint/43/5/1445>. Accessed February 6, 2010
19. Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:1491–1494
20. Damji KF, Muni RH, Munger RM. Influence of corneal variables on accuracy of intraocular pressure measurement. *J Glaucoma* 2003; 12:69–80
21. Munger R, Dohadwala AA, Hodge WG, Jackson WB, Mintsoulis G, Damji KF. Changes in measured intraocular pressure after hyperopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1254–1262
22. Agudelo LM, Molina CA, Alvarez DL. Changes in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis for myopia, hyperopia, and astigmatism. *J Refract Surg* 2002; 18:472–474
23. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:39–47
24. Shah S, Laiquzzaman M, Yeung I, Pan X, Roberts C. The use of the Ocular Response Analyzer to determine corneal hysteresis in eyes before and after excimer laser refractive surgery. *Cont Lens Anterior Eye* 2009; 32:123–128
25. Qazi MA, Roberts CJ, Mahmoud AM, Pepose JS. Topographic and biomechanical differences between hyperopic and myopic laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:48–60
26. Kohnen T, Mahmoud K, Bühren J. Comparison of corneal higher-order aberrations induced by myopic and hyperopic LASIK. *Ophthalmology* 2005; 112:1692–1698
27. Kerautret J, Colin J, Touboul D, Roberts C. Biomechanical characteristics of the ectatic cornea. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:510–513

8 Referências

1. Varley GA, Huang D, Rapuano CJ, Schallhorn S, Boxer Wachler BS, Sugar A. LASIK for hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004; 111: 1604–17.
2. Argento CJ, Cosentino MJ, Bionini A. Treatment of hyperopic astigmatism. *J Cataract Refract Surg.* 1997; 23: 1480–90.
3. Steinert RF, Shamik B. PRK and LASIK are the treatment of choice. *Surv Ophthalmol.* 1998; 43: 157–75.
4. Rashad KM. Laser in situ keratomileusis for myopic astigmatism. *J Refract Surg.* 1999; 15: 653–60.
5. Rapuano CJ. An introduction: refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17:367.
6. Choi RY, Wilson SE. Hyperopic laser in situ keratomileusis: primary and secondary treatments are safe and effective. *Cornea* 2001; 20: 388–93.

-
7. Sugar A, Rapuano CJ, Culbertson WW, Huang D, Varley GA, Agapitos PJ et al.. Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy – a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109: 175–87.
 8. Binder PS. Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33(9):1530-8.
 9. Rabinowitz YS. Ectasia after laser in situ keratomileusis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17(5):421-6.
 10. Roberts C. The cornea is not a piece of plastic (editorial). *J Refract Surg.* 2000; 16:407-13.
 11. Dupps Jr. WJ, Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy. *J Refract Surg.* 2001; 17:658-69.
 12. Dupps WJ Jr, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res.* 2006; 83(4):709-20.
 13. Litwin K.L., Moreira, H., Ohadi, C., McDonnell, P.J. Changes in corneal curvature at different excimer laser ablative depths. *Am J Ophthalmol.* 1991; 111: 382-84.

-
14. Sinha Roy A, Dupps WJ. Effects of altered corneal stiffness on native and post-LASIK corneal biomechanical behavior: a whole-eye finite element analysis. *J Refract Surg.* 2009; 25:875-87.
 15. Grzybowski DM, Roberts C, Mahmoud AM, Chang Jr JS. Model for nonectatic increase in posterior corneal elevation after ablative procedures. *J Cataract Refract Surg.* 2005; 31:72-81.
 16. Flanagan GW, Binder PS. Precision of flap measurements for laser in situ keratomileusis in 4428 eyes. *J Refract Surg.* 2003; 19(2):113-23.
 17. Binder PS. Ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29(12):2419-29.
 18. Farah SG, Azar DT, Gurdal C, Wong J. Laser in situ keratomileusis: literature review of a developing technique. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24: 989–1006.
 19. Ambrosio R Jr, Wilson SE. LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications. *Semin Ophthalmol.* 2003; 18: 2–10.
 20. Kymionis GD, Tsiklis N, Karp CL, Kalyvianaki M, Pallikaris AI. Unilateral corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in a patient with uncomplicated photorefractive keratectomy in the fellow eye. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(5):859-61.

-
21. Javadi MA, Mohammadpour M, Rabei HM. Keratectasia after LASIK but not after PRK in one patient. *J Refract Surg.* 2006; 22(8):817-20.
 22. Ambrósio R Jr, Dawson DG, Salomão M, Guerra FP, Caiado AL, Belin MW. Corneal ectasia after LASIK despite low preoperative risk: tomographic and biomechanical findings in the unoperated, stable, fellow eye. *J Refract Surg.* 2010; 26(11):906-11.
 23. Ambrósio R Jr, Nogueira LP, Caldas DL, Fontes BM, Luz A, Cazal JO, Alves MR, Belin MW. Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK. *Int Ophthalmol Clin.* 2011; 51(2):11-38.
 24. Bartholomew LR, Pang DX, Sam DA, Cavender JC. Ultrasound biomicroscopy of globes from young adult pigs. *Am J Vet Res.* 1997, 58:942–48.
 25. Jay L, Brocas A, Singh K, Kieffer JC, Brunette I, Ozaki T. Determination of porcine corneal layers with high spatial resolution by simultaneous second and third harmonic generation microscopy. *Opt Express.* 2008 16:16284–93.
 26. Faber C, Scherfig E, Prause JU, Sørensen KE. Corneal thickness in pigs measured by ultrasound pachymetry in vivo. *Scand J Lab Anim Sci.* 2008, 35:39–43c.

-
27. Elsheikh A, Alhasso D. Mechanical anisotropy of porcine cornea and correlation with stromal microstructure. *Exp Eye Res.* 2009, 88:1084–91.
 28. McMenamin PG, Steptoe RJ. Normal anatomy of the aqueous humour outflow system in the domestic pig eye. *J Anat.* 1991, 178:65–77.
 29. Xu YG, Xu YS, Huang C, Feng Y, Li Y, Wang W. Development of a rabbit corneal equivalent using an acellular corneal matrix of a porcine substrate. *Mol Vis.* 2008, 14:2180–89.
 30. Sanchez I, Martin R, Ussa F, Fernandez-Bueno I. The parameters of the porcine eyeball. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011, 249 (4):475-82.
 31. Barraquer JJ. Queratoplastia refractiva. *Ustudios Inform* 1949; 10: 2–21.
 32. Barraquer JJ. Method for cutting lamellar grafts in frozen corneas: new orientations for refractive surgery. *Arch Soc Am Ophthalmol.* 1958; 1: 237.
 33. Barraquer JJ. Keratomileusis. *Int Surg.* 1967; 48: 103–17.
 34. Marshall J, Trokel SL, Rothery S, Schubert H. An ultrastructural study of corneal incisions induced by an excimer laser at 193 nm. *Ophthalmology* 1985; 92: 749–58.

-
35. Buratto L, Ferrari M. Excimer laser intrastromal keratomileusis: case reports. *J Cataract Refract Surg.* 1992; 18: 37–41.
 36. Buratto L, Ferrari M, Genisi C. Myopic keratomileusis with the excimer laser: one year follow up. *Refract Corneal Surg.* 1993; 9: 12–19.
 37. Buratto L, Ferrari M, Rama P. Excimer laser intrastromal keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 1992; 113: 291–5.
 38. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschok O, Georgiadis A. Laser in situ keratomileusis. *Laser Surg Med.* 1990; 10: 463–8.
 39. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Siganos DS, Tsilimbaris MK. A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. Human studies. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109(12):1699-702.
 40. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Artola A, Pérez-Santonja JJ, de Luna GC *et al.* Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of less than -6 diopters. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145:29-36.
 41. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Artola A, Pérez-Santonja JJ, de Luna GC *et al.* Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of more than -6 diopters. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145:37-45.

-
42. Miyai T, Miyata K, Nejima R, Honbo M, Minami K, Amano S. Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy results: Long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34:1527-31.
 43. Alió JL, Ortiz D, Muftuoglu O, Garcia MJ. Ten years after photorefractive keratectomy (PRK) and laser in situ keratomileusis (LASIK) for moderate to high myopia (control-matched study). *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(10):1313-8.
 44. Shortt AJ, Allan BD. Photorefractive keratectomy (PRK) versus laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 19;(2):CD005135. Review.
 45. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 1998; 14:312-7.
 46. Geggel HS, Talley AR. Delayed onset keratectasia following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:582-6.
 47. Amoils SP, Deist MB, Gous P, Amoils PM. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis for less than -4.0 to -7.0 diopters of myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2000; 26:967-77
 48. Javadi MA, Mohammadpour M, Rabei HM. Keratectasia after LASIK but not after PRK in one patient. *J Refract Surg.* 2006; 22:817-20.

-
49. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery, *Ophthalmology* 115 (2008), pp. 37–50.
 50. Randleman JB, Trattler WB, Stulting RD. Validation of the Ectasia Risk Score System for preoperative laser in situ keratomileusis screening. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(5):813-8.
 51. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg.* 1995, 11, 371–79.
 52. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg.* 1989, 5, 400–08.
 53. Klein SR, Epstein RJ, Randleman JB, Stulting RD. Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in patients without apparent preoperative risk factors. *Cornea.* 2006; 25(4):388-403.
 54. Park D, Perez E, Miller D. Corneal lamellar strength as determined as thickness, position, and fibril orientation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36:S39.
 55. Muller LJ, Pels E, Vrensen GFJM. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol.* 85 (2001),437–43.

-
56. Li Y, Netto MV, Shekhar R, Krueger RR, Huang D. A longitudinal study of LASIK flap and stromal thickness with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007, 114, 1124–32.
 57. Deenadayalu C, Mobasher B, Rajan SD, Hall GW. Refractive change induced by the LASIK flap in a biomechanical finite element model. *J Refract Surg.* 2006, 22, 286–92.
 58. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005, 31, 156–62.
 59. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, et al. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33:1371-75.
 60. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143: 39-47.
 61. Yenerel NM, Kucumen RB, Gorgun E. Changes in corneal biomechanics in patients with keratoconus after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2010; 29(11):1247-51.

-
62. Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, Shah S. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006, 34, 114–18.
 63. Broman AT, Congdon NG, Bandeen-Roche K, Quigley HA. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma* 2007, 16, 581–88.
 64. Touboul, Roberts C, Kerautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, Colin J. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2008, 34, 616–22.
 65. Hager A, Loge K, Füllhas MO, Schroeder B, Großherr M, Wiegand W. Changes in corneal hysteresis after clear corneal cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2007, 144, 341–46.
 66. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the Ocular Response Analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48, 3026-31.
 67. Slade SG. Thin-flap laser-assisted in situ keratomileusis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008; 19(4):325-9.

-
68. Netto MV, Mohan RR, Medeiros FW, Dupps Jr. WJ, Sinha S, Krueger RR, et al.. Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation, *J Refract Surg.* 2007, 23, 667–76.
 69. Arbelaez MC. Nidek MK 2000 microkeratome clinical evaluation, *J Refract Surg.* 2002, 18, S357–S360.
 70. Shemesh G, Dotan G, Lipshitz I. Predictability of corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using three different microkeratomes, *J Refract Surg.* 2002, 18, S347–S351.
 71. Sutton G, Hodge C. Accuracy and precision of LASIK flap thickness using the IntraLase femtosecond laser in 1000 consecutive cases. *J Refract Surg.* 2008; 24(8):802-6.
 72. von Jagow B, Kohnen T. Corneal architecture of femtosecond laser and microkeratome flaps imaged by anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35(1):35-41.
 73. Kim JH, Lee, Rhee K-I. Flap thickness reproducibility in laser in situ keratomileusis with a femtosecond laser: optical coherence tomography measurement. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34, 132–36.

-
74. Dupps WJ Jr, Netto MV, Herekar S, Krueger RR. Surface wave elastometry of the cornea in porcine and human donor eyes. *J Refract Surg.* 2007 Jan; 23(1):66-75.
 75. Alvim HS, Diniz CM, Tzelikis PFM, Gonçalves RM, Maia JAC. Technique for the preparation and conservation of pig eyes for experimental surgery. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2003; 66(5): 627-30.
 76. Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, Weber PA. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(9):3919-26.
 77. Elvan-Taşpınar A, Bots ML, Franx A, Bruinse HW, Engelbert RH. Stiffness of the arterial wall, joints and skin in women with a history of pre-eclampsia. *J Hypertens.* 2005; 23(1):147-51.
 78. Kim TH, Lee D, Lee HI. The safety of 250 microm residual stromal bed in preventing keratectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK). *J Korean Med Sci.* 2007; 22(1):142-5.
 79. Ou RJ, Shaw EL, Glasgow BJ. Keratectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK): evaluation of the calculated residual stromal bed thickness. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134(5):771-3.

-
80. Reinstein DZ, Srivannaboorn S, Archer TJ, Silverman RH, Sutton H, Coleman DJ. Probability model of the inaccuracy of residual stromal thickness prediction to reduce the risk of ectasia after LASIK part II: quantifying population risk. *J Refract Surg.* 2006; 22(9):861-70.
 81. Kymionis GD, Tsiklis NS, Pallikaris AI et al. Long-term follow-up of Intacs for post-LASIK corneal ectasia. *Ophthalmology* 2006; 113: 1909–17.
 82. Güell JL, Velasco F, Sánchez SI et al. Intracorneal ring segments after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 2004; 20: 349–55.
 83. Javadi MA, Feizi S. Deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique for keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36(7):1156-60.
 84. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(12):2035-40.
 85. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35(8):1358-62.
 86. Slade SG, Durrie DS, Binder PS. A prospective, contralateral eye study comparing thin-flap LASIK (sub-Bowman keratomileusis) with photorefractive keratectomy. *Ophthalmology.* 2009; 116(6):1075-82.

-
87. Holzer MP, Rabsilber TM, Auffarth GU. Femtosecond laser-assisted corneal flap cuts: morphology, accuracy, and histopathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006, 47, 2828–31.
 88. Hamilton DR, Johnson RD, Lee N, Bourla N. Differences in the corneal biomechanical effects of surface ablation compared with laser in situ keratomileusis using a microkeratome or femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34(12):2049-56.
 89. Schmack I, Dawson DG, McCarey BE, Waring GO 3rd, Grossniklaus HE, Edelhauser HF. Cohesive tensile strength of human LASIK wounds with histologic, ultrastructural, and clinical correlations. *J Refract Surg.* 2005; 21(5):433-45.
 90. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol.* 2007; 52 Suppl 2:S109-14. Review.
 91. Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36(13):2557-67.
 92. Kampmeier J, Radt B, Birngruber R, Brinkmann R. Thermal and biomechanical parameters of porcine cornea. *Cornea* 2000, 19 (3): 355-63.

-
93. Abahussin M, Hayes S, Knox Cartwright NE, Kamma-Lorger CS, Khan Y, Marshall J, Meek KM. 3D collagen orientation study of the human cornea using X-ray diffraction and femtosecond laser technology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(11):5159-64.