

EVANDRO RIBEIRO DINIZ

**Resultados visuais, topográficos e refrativos do
implante de segmentos assimétricos de
anel corneano intraestromal em ceratocone**

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

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Milton Ruiz Alves

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2023

EVANDRO RIBEIRO DINIZ

**Resultados visuais, topográficos e refrativos do
implante de segmentos assimétricos de
anel corneano intraestromal em ceratocone**

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

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Milton Ruiz Alves

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Diniz, Evandro Ribeiro

Resultados visuais, topográficos e refrativos do
implante de segmentos assimétricos de anel corneano
intraestromal em ceratocone / Evandro Ribeiro
Diniz. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Oftalmologia.

Orientador: Milton Ruiz Alves.

Descritores: 1.Ceratocone 2.Astigmatismo
3.Segmento assimétrico de anel corneano
intraestromal 4.Topografia de córnea 5.Aberrometria
de córnea 6.Acuidade visual

USP/FM/DBD-384/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“Construímos muitos muros e poucas pontes”.

Isaac Newton

DEDICATÓRIA

Ao meu filho **Mateus**, inspiração maior para seguir em frente, por seu coração generoso, sua inteligência admirável e sua bravura, sempre gentil. Amor sem igual.

À **Marina**, com quem tenho o privilégio de dividir a vida todos os dias, amor para sempre e além, que quando está por perto torna tudo perfeito e me faz ser minha melhor versão.

Em memória da minha mãe, **Ana Terra**, pela ternura com que me apoiou e me ensinou a ser quem eu quisesse ser. Suas palavras seguem comigo.

Ao meu pai, **Carlos Heler**, pelo exemplo de ser humano e profissional, porto seguro de onde pude partir.

Aos meus irmãos, **Fausto** e **Pedro Ivo**, pela cumplicidade constante e apoio incondicional, e por ainda tornarem tudo mais leve e feliz ao trazerem consigo minhas cunhadas **Mila** e **Maria**, e meus sobrinhos, **Sarah** e **David**, **Olívia** e **Theo**.

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Dr. Milton Ruiz Alves**, pela oportunidade única concedida ao me aceitar como aluno, pelo desprendimento e entrega com que pratica o ensino. Pela orientação acadêmica de singular e inestimável valor e, sobretudo, pelos ensinamentos de vida. Gratidão hoje e sempre.

À **Professora Dra. Adriana Forseto**, por manter as portas do Hospital Oftalmológico de Sorocaba (BOS) abertas, com sua consideração e acolhimento afetuoso.

À **Dra. Aline Moriyama**, responsável por tornar a realização desse projeto possível. Sua competência médica-científica, sua generosidade e dedicação profissional pelo maior interesse dos pacientes e da produção de conhecimento são louváveis. Sua amizade é motivo de honra e orgulho e guardo com muito carinho.

Aos **fellows do Departamento de Córnea do BOS**, na pessoa da **Dra. Ana Horita**, pelo trabalho dedicado e essencial, realizado com primor técnico e ético.

A toda **equipe do Centro de Estudos do BOS**, cuja disponibilidade e zelo permitem que nos dediquemos à pesquisa.

À **Sra. Regina Ferreira de Almeida**, e demais colaboradores da Pós-Graduação em Oftalmologia da USP, pelo cuidado e atenção com que tratam cada aluno, tornando a experiência agradável e profícua.

À **Dra. Júlia Carvalho Barbosa**, hoje grande amiga e colega, e que ainda como residente se destacava pelo brilhantismo e entrega à Oftalmologia. Minha admiração acompanha a certeza do seu sucesso.

À **Profa. Dra. Heloísa Nascimento**, a quem pude confiar desafios pessoais e profissionais em minha vida e cujo apoio, sempre em boa hora, marca minha trajetória de maneira única. Sua amizade nos fez família. Ao **Prof. Dr. Gustavo Novais**, pela alegria e sinceridade, pelas conversas estimulantes e presença marcante, e pelo rico convívio com o qual, despretensiosamente, entrega valiosas lições. Ao **Prof. Dr. Pedro Bertino**, por ser um exemplo (sem intensão de sê-lo, daí seu grande valor) de ser humano, médico e pesquisador. Amizade rara, cultivada com palavras e gestos edificantes. Eles representam as grandes amigas e amigos que tive o privilégio de fazer por causa da Oftalmologia.

À **Paloma de Oliveira Silva**, parceira de trabalho que se tornou cúmplice em cada desafio enfrentado, e que com amor, cuidado e sabedoria contribuiu diariamente para que me tornasse um médico e uma pessoa melhor.

Aos **pacientes** e **voluntários** que se dispuseram a participar do estudo, com o nobre intuito de contribuir para os avanços na Oftalmologia, e que são o motivo maior de praticarmos a Medicina.

RESUMO

Diniz ER. Resultados visuais, topográficos e refrativos do implante de segmentos assimétricos de anel corneano intraestromal em ceratocone [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Objetivo: Avaliar os resultados visuais, topográficos e refrativos do implante de segmentos assimétricos de anel intracorneano ICRS (AS) em olhos com ceratocone e astigmatismo irregular/assimétrico (fenótipos tipo 2 *Duck* e 3 *Snowman* - pela classificação morfológica do ceratocone de Fernandez-Vega/Alfonso). **Métodos:** Estudo clínico prospectivo realizado com 60 pacientes (60 Olhos) com ceratocone que tiveram segmentos de Keraring® ICRS (AS) selecionados e implantados de acordo com o nomograma Mediphacos™ (<http://Keraring.online>) com laser *femtosegundo*. As avaliações pré-operatórias e pós-operatórias incluíram medida de acuidade visual não corrigida (AVSC), melhor acuidade visual corrigida (AVCC), astigmatismo refracional, equivalente esférico; e astigmatismo topográfico, Kmax e coma, medidos com o Galilei (Ziemer, Port, Suíça). Todos os parâmetros foram avaliados no pré-operatório, e aos 3 e 6 meses de pós-operatório. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de $26,34 \pm 8,49$ anos; 28 (56,7%) eram do sexo feminino, 34 olhos apresentavam ceratocone de fenótipo tipo 2 e ou outros 26 olhos de fenótipo tipo 3. Aos 6 meses de pós-operatório, os olhos de fenótipo tipo 2 obtiveram ganhos na AVSC e AVCC de 0,30 LogMAR e 0,15 LogMAR, respectivamente; e reduções de 2,30D no astigmatismo topográfico; 2,45 D no Kmax; 0,32 μm no coma; 1,63 D no astigmatismo refracional e 1,88 D no equivalente esférico. Aos 6 meses, os olhos de fenótipo tipo 3 foram obtiveram ganhos na AVSC e AVCC de 0,50 logMAR e 0,10 LogMAR, respectivamente; e reduções de 3,00D no astigmatismo topográfico; 5,20 D no Kmax; 0,09 μm no coma; 2,00 D no astigmatismo refracional e 4,25 D no equivalente esférico. Os resultados das comparações entre 3 e 6 meses de pós-operatório não foram estatisticamente significativos para nenhuma das variáveis avaliadas o que denota a estabilidade do procedimento nesse tempo de seguimento. **Conclusões:** O implante de segmentos de Keraring® ICRS (AS) O em olhos com ceratocone com astigmatismo assimétrico/irregular (fenótipos tipo 2 e 3) melhoraram os parâmetros visuais, topográficos e refrativos com segurança e eficácia clínica.

Palavras-chave: Ceratocone; Astigmatismo; Segmento assimétrico de anel corneano intraestromal; Topografia de córnea; Aberrometria de córnea; Acuidade visual.

ABSTRACT

Diniz ER. Visual, topographic, and refractive outcomes of the implantation of asymmetric segments of the intrastromal corneal ring in keratoconus [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Purpose: To evaluate the visual, topographic, and refractive outcomes of the implantation of asymmetric segments of the ICRS intracorneal ring (AS) in eyes with keratoconus and irregular/asymmetric astigmatism (phenotypes type 2 *Duck* and 3 *Snowman* - by morphological classification of Fernandez-Vega/Alfonso Keratoconus). **Methods:** Prospective clinical study including 60 patients (60 eyes) with keratoconus who underwent implantation of the Keraring® ICRS (AS) selected and implanted according to the Mediphacos™ nomogram (<http://Keraring.online>) with femtosecond laser. Preoperative and postoperative evaluations included uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), refractive astigmatism, spherical equivalent, and topographic astigmatism, Kmax and coma measured with the Galilei (Ziemer, Port, Suíça). All parameters were assessed preoperatively and at 3 and 6 months postoperatively. **Results:** Overall mean age was 26.34 ± 8.49 years; 28 (56.7%) were female, 34 eyes had keratoconus of type 2 phenotype and another 26 eyes of type 3 phenotype. At 6 months postoperatively, eyes with type 2 phenotype obtained gains in UCVA and BCVA of 0.30 LogMAR and 0.15 LogMAR, respectively; and reductions of 2.30D in topographic astigmatism; 2.45 D in Kmax; 0.32 μm in coma; 1.63 D in refractive astigmatism and 1.88 D in spherical equivalent. At 6 months, eyes with type 3 phenotype obtained gains in UDVA and CDVA of 0.50 logMAR and 0.10 LogMAR, respectively; and reductions of 3.00 D in topographic astigmatism; 5.20 D in Kmax; 0.09 μm in coma; 2.00 D in refractive astigmatism and 4.25 D in spherical equivalent. The results of the comparisons at 3 and 6 months postoperatively were not statistically significant for any of the variables evaluated, which denotes the stability of the procedure in this follow-up time. **Conclusions:** Implantation of the Keraring® ICRS (AS) in eyes with keratoconus and asymmetric/irregular astigmatism (type 2 and 3 phenotypes) improved visual, topographic, and refractive parameters with safety and clinical efficacy.

Keywords: Keratoconus; Astigmatism; Asymmetrical segment of intracorneal ring; Corneal topography; Corneal aberrometry; Visual acuity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Seção anteroposterior de 1 mm da área central de córnea submetida à transplante penetrante por ceratocone. Modificado de Sherwin et al.	25
Figura 2 -	A. Protrusão e afilamento corneano; B. Estrias de Vogt; C. Anel de Fleischer; D. Sinal de Munson; E. Sinal de Rizutti e F. Hidrópsia aguda	28
Figura 3 -	Tomografia da córnea pelo Galilei (Ziemer, Port, Suíça): mapas de curvatura axial anterior e posterior da córnea, poder corneano total e elevação posterior de córnea com ceratocone	29
Figura 4 -	Keraring®, Modelos SI-5 e SI-6, com os segmentos de anel simétricos	36
Figura 5 -	Keraring®, Modelos AS5 e AS6, têm os segmentos assimétricos com comprimento de arco de 160°	37
Figura 6 -	Keraring®, Modelos AS5 330 e ASD5 330, têm os segmentos assimétricos com comprimento de arco de 330°	37
Figura 7 -	A: Cone central (distância entre o centro da córnea e o ápice do cone $< 0,75$ mm); B: Cone paracentral (distância entre 0,76 e 1,80 mm); e C: Cone periférico (distância ≥ 1.81 mm)	38
Figura 8 -	A: Eixos coincidentes (diferença entre os eixos $< 30^{\circ}$); B: eixos não coincidentes (diferença entre 31 e 60°) e C: Eixos perpendiculares (diferença entre 61° e 120°)	39
Figura 9 -	A: Astigmatismo topográfico regular (angulação entre os lóbulos $\leq 20^{\circ}$) e B: Astigmatismo irregular (angulação entre os lóbulos $\geq 21^{\circ}$)	40
Figura 10 -	A: Astigmatismo topográfico simétrico (lóbulos de tamanho semelhante); e B: Astigmatismo topográfico assimétrico (lóbulos de tamanho diferente).....	40
Figura 11 -	Classificação morfológica do ceratocone, segundo Alfonso (versão resumida)	41
Figura 12 -	Seleção do implante para o cone tipo 1	42
Figura 13 -	Seleção do implante para o cone tipo 2.....	42
Figura 14 -	Seleção do implante para o cone tipo 2.....	43

Figura 15 - Seleção do implante para o cone tipo 3A.....	43
Figura 16 - Seleção do implante para o cone tipo 3A.....	44
Figura 17 - Seleção do implante para o cone tipo 3B	44
Figura 18 - Seleção do implante para o cone tipo 4.....	45
Figura 19 - Seleção do implante para o cone tipo 5.....	45
Figura 20 - Seleção do implante para o cone tipo 5.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas e demográficas dos 60 pacientes no momento de entrada no estudo	56
Tabela 2 -	Comparação entre as variáveis do estudo no pré-operatório e aos 3 meses de pós-operatório (N=60)	57
Tabela 3 -	Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 6 meses pós-operatório (N=60)	58
Tabela 4 -	Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos 3 meses e 6 meses de pós-operatório .(N=60)	59
Tabela 5 -	Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 3 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 2 (N=34)	60
Tabela 6 -	Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 6 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 2 (N=34)	61
Tabela 7 -	Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos de 3 e 6 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 2 (N=34)	62
Tabela 8 -	Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 3 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 3 (N=26)	63
Tabela 9 -	Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 6 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 3 (N=26)	64
Tabela 10 -	Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos 3 e 6 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 3 (N=26).	65

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AV	Acuidade Visual
AVCC	Acuidade Visual com a melhor correção
AVSC	Acuidade Visual sem correção
BFS	do inglês, Best Fit Sphere
CH	Histerese corneana
CLEK	Collaborative Longitudinal Evaluation of keratoconus
CRF	Fator de Resistência corneana
CXL	cross-linking do colágeno corneano
D	Dioptria
DALK	transplante de córnea lamelar anterior profundo
EE	Equivalente esférico (D)
et al.	E colaboradores
GWAS	Genoma -Wide Association Study
ICL	Implantable Collamer® Lens
ICRS	Corneal Ring Segments
Kmax	Ceratometria axial máxima
LASIK	Laser-Assisted in situ Keratomileusis
LC-	Lente de contato
LCG-	Lente de contato gelatinosa
LCRGP	Lente de contato rígida gás-permeável
LogMAR	Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução
OCT- SA	Tomografia de Coerência Óptica do Segmento Anterior Ocular
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
ORA	Ocular Response Analyzer
PIO	Pressão Intraocular
PMMA	Polimetilmetacrilato
PRK	Cerectomiafotorrefrativa
RMS	Root Mean Square
ROS	Reactive Oxygen Species

SD-OCT	Tomografia de Coerência Óptica de domínio espectral.
T-PRK	Ceratomiáfotorrefrativa topo guiada
UV	Ultravioleta.
% -	Porcentagem
< -	Menor
> -	Maior
≤ -	Menor ou Igual
≥ -	Maior ou Igual
cm	Centímetro
DP -	Desvio-Padrão
n -	Índice de refração
nm	Nanômetro
<i>p</i> -	Significância Estatística
μm:	Micrometro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo principal.....	20
2.2 Objetivos secundários	20
3 REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1 Ceratocone	22
3.1.1 Epidemiologia	23
3.1.2 Fisiopatogenia	23
3.1.3 Alterações morfológicas	25
3.1.4 Biomecânica.....	26
3.1.5 Diagnóstico	27
3.2 Reabilitação visual	30
3.3 Anel corneano intraestromal (ICRS).....	33
3.3.1 Nomograma Mediphacos TM	37
3.4 Técnicas cirúrgicas.....	46
3.4.1 Mecânica	47
3.4.2 <i>Laser de femtosegundo</i>	48
3.5 Associação de ICRS com outras técnicas cirúrgicas para reabilitação visual em ceratocone	49
4 MÉTODOS	50
4.1 Aspectos éticos.....	51
4.2 Tipo de estudo	51
4.3 População	51
4.3.1 Critérios de inclusão	51
4.3.2 Critérios de exclusão	52
4.4 Avaliação oftalmológica	52
4.5 Segmentos assimétricos Keraring® ICRS (AS)	52
4.6 Nomograma MesPhacos TM	53
4.7 Técnica cirúrgica com <i>laser de femtosegundo</i>	53
4.8 Avaliações oftalmológicas pós-operatórias	54
4.9 Análise estatística	54

5 RESULTADOS	55
5.1 Análise descritiva	56
5.2 Comparações nos momentos pré e pós-operatório de 3 meses – Geral	57
5.3 Comparações nos momentos pré e pós-operatório de 6 meses – Geral	58
5.4 Comparações nos momentos pós-operatório de 3 e 6 meses – Geral	59
5.5 Comparações nos momentos pré e pós-operatório de 3 meses – ceratocone fenótipo 2	60
5.6 Comparações nos momentos pré e pós-operatório de 6 meses – ceratocone fenótipo 2	61
5.7 Comparações nos momentos pós-operatório de 3 e 6 meses – ceratocone fenótipo 2	62
5.8 Comparações nos momentos pré e pós-operatório de 3 meses – ceratocone fenótipo 3	63
5.9 Comparações nos momentos pré e pós-operatório de 6 meses – ceratocone fenótipo 3	64
5.10 Comparações nos momentos pós-operatório de 3 e 6 meses – ceratocone fenótipo 3	65
6 DISCUSSÃO	66
6.1 Sobre os resultados visuais	69
6.2 Sobre os resultados topográficos e aberrométricos	70
6.3 Sobre os resultados refrativos	70
6.4 Sobre a segurança e eficácia	72
6.5 Limitações do estudo	73
7 CONCLUSÕES	74
8 ANEXO	77
9 REFERÊNCIAS	85

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O ceratocone é uma afecção que dá a córnea uma forma cônica e protrusa devido ao seu afilamento progressivo, com início tipicamente na segunda década de vida^{1,2}. À medida que a afecção progride ocorre deterioração da função visual pelo aumento do astigmatismo irregular da córnea, alta miopia e aberrações visuais de alta ordem que impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes³⁻⁷.

Nas últimas duas décadas, houve uma mudança de paradigma no manejo do ceratocone⁸. O tratamento expandiu-se significativamente do uso de óculos, lentes de contato (LC)^{9,10} e transplante de córnea penetrante^{11,12} para muitas outras modalidades terapêuticas e refrativas, incluindo o *crosslinking* corneano (CXL), com vários protocolos e técnicas, associados ou não à fotoablação da córnea e à implantação de segmentos de anel corneano intraestromal (ICRS)¹³⁻²¹, ceratoplastia lamelar anterior profunda (DALK)²²⁻²⁵ e, mais recentemente, o transplante de camada de Bowman²⁶⁻²⁹, a ceratofacia estromal³⁰⁻³³ e a regeneração estromal³³⁻³⁷. Estudos recentes do *Genome-Wide Association* (GWAS) identificaram mutações genéticas relevantes para os portadores de ceratocone³⁸⁻³⁹ o que poderá facilitar o desenvolvimento de potencial terapia gênica visando interromper a progressão da doença. Além disso, tentativas têm sido feitas para alavancar o poder dos algoritmos assistidos por inteligência artificial para permitir a detecção precoce e a previsão de progressão do ceratocone⁴⁰⁻⁴⁴.

Colin *et al.*⁴⁵, em 2000, propuseram o implante de ICRS para melhorar a acuidade visual (AV), sem e com correção, de olhos com ceratocone intolerantes ao uso de LC. Os ICRS são dispositivos médicos feitos de polimetilmetacrilato (PMMA) que implantados no estroma corneano induzem mudanças na geometria do cone^{46,47}. Foram originalmente projetados para corrigir miopia leve a moderada⁴⁸.

O implante de ICRS é uma opção cirúrgica segura, eficaz, reversível e ajustável para o tratamento do ceratocone, com resultados variáveis dependentes das diferentes experiências entre cirurgiões e unidades⁴⁹⁻⁵⁵. O implante de ICRS atua

reduzindo o erro esférico-cilíndrico por modificação induzida na curvatura central da córnea e redução das aberrações de alta ordem conseguidas pela regularização da superfície da córnea⁵⁶. Um ou dois segmentos de ICRS são implantados em dois terços de profundidade na periferia da córnea para atuar como um espaçador de lamelas do colágeno, induzindo um efeito de encurtamento do arco, aplanando assim, a córnea central⁵⁷.

Os ICRS estão disponíveis em vários comprimentos de arco, diâmetros e espessuras⁵⁷. O efeito do aplanamento corneano correlaciona-se com a espessura do segmento de ICRS⁵⁷. Segmentos assimétricos de ICRS foram recentemente desenvolvidos com a espessura aumentando gradualmente de uma extremidade à outra (Keraring®, modelo assimétrico, Mediphacos™). Com esses segmentos assimétricos, o efeito de aplanamento poderá ser maior numa extremidade do segmento, tornando possível personalizar o tratamento e aumentar a sua efetividade em padrões assimétricos de ceratocone⁵⁷.

A seleção dos segmentos de ICRS a serem implantados seguem nomogramas propostos pelos fabricantes, muitas vezes adaptados a partir da experiência de um cirurgião e/ou serviço^{8,58,59}. Esses nomogramas, geralmente, são limitados por considerarem apenas uma ou poucas variáveis, e não incluírem a avaliação dos modelos mais recentes de ICRS, além de não definirem critérios em casos com discrepâncias entre os eixos refracional, topográfico e comático⁵⁷⁻⁶³.

A Keraring® (Mediphacos™, Belo Horizonte, Brasil) oferece 52 opções de segmentos de ICRS, incluindo o Keraring® ICRS (AS) com diferentes espessuras, comprimentos de arco e diâmetros⁶⁴. E, recentemente, disponibilizou nomograma baseado em novos algoritmos para a seleção de implantes de ICRS (AS) específicos para cada tipo morfológico de ceratocone⁶⁴. Dado a atualidade e relevância do tema, busca-se nesta investigação, avaliar os desfechos clínicos de pacientes portadores de ceratocone dos tipos 2 (*Duck*) e 3 (*Snowman*) submetidos ao implante de segmentos do Keraring® ICRS (AS), sugeridos pelo nomograma da Mediphacos™⁶⁴.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Avaliar os resultados visuais (AVSC e AVCC), topográficos (astigmatismo topográfico e curvatura da córnea axial máxima - Kmax), aberrométrico (aberração comática) e refrativos (astigmatismo refracional e equivalente esférico) em olhos portadores de ceratocone dos fenótipos tipos 2 (*Duck*) e 3 (*Snowman*), submetidos à implantes do Keraring® ICRS (AS) sugeridos pelo nomograma da Mediphacos™, aos 3 e 6 meses de pós-operatório.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar os resultados visuais (AVSC e AVCC), topográficos (astigmatismo topográfico e curvatura da córnea axial máxima - Kmax), aberrométrico (aberração comática) e refrativos (astigmatismo refracional e equivalente esférico) em olhos portadores de ceratocone do fenótipo tipo 2 (*Duck*) submetidos à implantes do Keraring® ICRS (AS) sugeridos pelo nomograma da Mediphacos™, aos 3 e 6 meses de pós-operatório.
- Avaliar os resultados visuais (AVSC e AVCC), topográficos (astigmatismo topográfico e curvatura da córnea axial máxima - Kmax), aberrométrico (aberração comática) e refrativos (astigmatismo refracional e equivalente esférico) em olhos portadores de ceratocone do fenótipo tipo 3 (*Snowman*), submetidos à implantes do Keraring® ICRS (AS) sugeridos pelo nomograma da Mediphacos™, aos 3 e 6 meses de pós-operatório.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CERATOCONE

O termo ceratocone vem do grego *keras* (córnea) e *konos* (cone)*. A primeira referência ao ceratocone é atribuída à Benedict Duddell, em 1736, quando descreveu um paciente com protrusão da córnea associada à baixa visão⁶⁵.

A afecção foi descrita com mais detalhes por John Nottingham, em 1854⁶⁶. Em 1859, Sir William Bowman descreveu o uso do esquiascópio e o seu reflexo retinopupilar característico⁶⁷. A afecção recebeu o nome ceratocone quando Johann Horner escreveu a tese “Treatment of keratoconus”⁶⁸. Em 1888, Eugene Kalt fabricou uma lente escleral de vidro para ser usada como LC por pacientes com ceratocone⁶⁹. No início da década de 1900, Mark Amsler descreveu formas iniciais de ceratocone, sem sinais clínicos, usando a fotoceratoscopia⁷⁰. Em meados da década de 1980, Stephen Klyce, desenvolveu algoritmos para a reconstrução da superfície, por meio da imagem de reflexão adquirida da videoceratoscopia baseada no disco de Plácido, gerando mapas codificados por cores e dados quantitativos da superfície anterior da córnea⁷¹.

O ceratocone é classificado no grupo das ectasias e caracteriza-se por protrusão e afilamento progressivo da córnea; miopia progressiva e astigmatismo irregular¹⁻⁷. Trata-se de doença corneana degenerativa, bilateral, assimétrica e sem diferença significativa na incidência entre os olhos direito e esquerdo. A afecção evolui com diminuição da AV, mesmo com a melhor correção, por alterações na superfície da córnea que causam aberrações ópticas de baixa e alta ordem, cicatrizes e até hidropsia aguda, em casos mais avançados^{72,73}.

* Disponível: <https://www.collinsdictionary.com/pt/dictionary/english>

3.1.1 Epidemiologia

O ceratocone, inicialmente, foi considerado uma doença rara pelo National Institute of Health dos Estados Unidos, com uma incidência inferior a 1 por 2.000 pessoas⁷⁴, sabe-se hoje que o ceratocone é muito mais comum do que se pensava anteriormente. A prevalência relatada é altamente variável de 0,2 por 100.000 pessoas na Rússia⁷⁵ a 33 por 1.000 pessoas no Irã⁷⁶. Uma metanálise com dados coletados de 15 países relatou uma prevalência global de 1,4 por 1.000 pessoas⁷⁷. Uma prevalência mais alta é observada em populações asiáticas e do Oriente Médio. As populações pediátricas têm taxa de prevalência relatada variando de 5,2 por 1.000 pessoas na Nova Zelândia a 47,9 por 1.000 pessoas na Arábia Saudita^{78,79}. Estas taxas são muito variáveis devido aos diferentes critérios diagnósticos⁸⁰.

O ceratocone, comumente, inicia na puberdade e progride até a terceira ou quarta décadas de vida, período em que geralmente cessa a progressão¹⁻³. Ocorre em todos os grupos raciais, a maioria dos estudos recentes indica uma preponderância de homens sobre mulheres^{81,82} indicando que diferenças hormonais podem estar envolvidas⁸¹. O ceratocone tem comportamento diferente em crianças e adolescentes, em comparação a adultos. As crianças, em geral, apresentam um quadro clínico inicial mais avançado e progressão mais rápida⁸³⁻⁸⁶. Pode ser encontrado isolado ou associado a diversas doenças sistêmicas (atopia, síndrome de Down, etc.) ou oculares (amaurose congênita de Leber, retinose pigmentar, distrofia endotelial de Fuchs, ceratoconjuntivite primaveril e atópica, etc.)⁸³⁻⁸⁶.

3.1.2 Fisiopatogenia

O ceratocone tem etiologia complexa e não completamente conhecida⁸. A doença tem sido relacionada à fatores ambientais como coçar os olhos; atopia; doenças sistêmicas como o prolapso de válvula mitral; asma; obesidade; apneia obstrutiva do sono; fatores genéticos (casos familiares têm sido diagnosticados, assim como têm sido identificados genes associados à essa condição, de penetrância variável); condições inflamatórias e anomalias cromossômicas⁸. Existem, também, condições protetoras, como o diabetes melito, associadas a uma menor incidência da doença⁸⁷.

Fatores ambientais, como esfregar os olhos, podem atuar como gatilho em indivíduos geneticamente predispostos, causando danos oxidativos em córneas com ceratocone, devido à incapacidade dessas córneas em processar espécies reativas de oxigênio (ROS), secundárias à falta de enzimas, como aldeído desidrogenase classe 3 (ALDH3), catalase e/ou superóxido dismutase, que removem ou neutralizam as ROS, levando a um processo de degradação que, por último, causa o afinamento corneano e perda de visão^{88,89}. O microtrauma causado ao epitélio pelo coçar, gera níveis elevados de metaloproteinases da matriz, MMP-1 e MMP-13, que são secretadas por células epiteliais e estromais^{90,91}. A liberação desses fatores faz parte do processo que leva o ceratocone à progressão, devido à apoptose de ceratócitos e, subsequente, à perda de volume estromal⁹¹.

Embora, a maioria dos casos de ceratocone seja esporádica⁹², há relatos de que em parentes do primeiro grau a afecção tenha sido detectada topograficamente, em 14% dos familiares avaliados⁹³. Portanto, a genética desempenha um papel importante na patogênese do ceratocone^{92, 93}. Estudos avaliando a expressão gênica e a análise de biomarcadores sugerem etiologia multifatorial da doença. Além disso, parece evidente que o ceratocone tem caráter esporádico e fortemente dependente de fatores e estímulos externos que desencadeiam e induzem a progressão⁷⁴. No estudo Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK), cerca de 13,5% dos pacientes relataram história familiar positiva⁷³. O modo de herança mais comum descrito é o autossômico dominante com penetrância incompleta e expressão variável^{94,95}. Entretanto, estudo baseado em análise de segregação conduzido em 95 famílias sugeriu a possibilidade de herança autossômica recessiva⁹⁶. Filhos de casamentos consanguíneos também são mais afetados do que os de casamentos não consanguíneos, indicando uma herança autossômica recessiva⁹⁷.

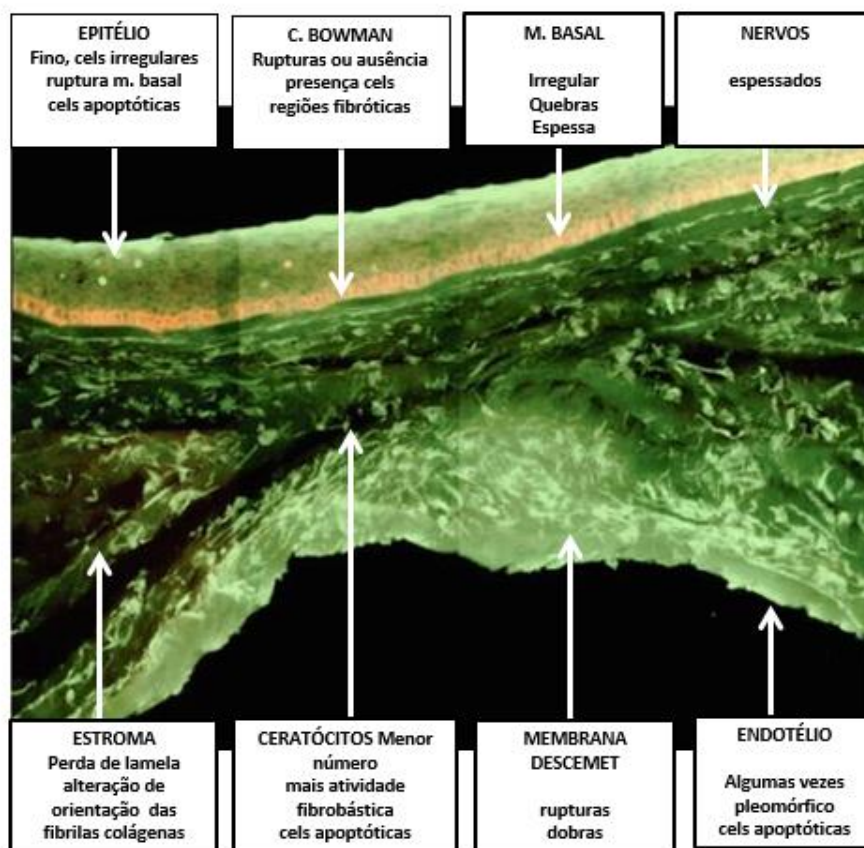
Existem evidências conflitantes sobre as anormalidades bioquímicas no ceratocone, com relatos de aumento⁹⁸, diminuição⁹⁹, ou níveis normais¹⁰⁰ de proteoglicanos. O exame do proteoma do tecido de córneas com ceratocone confirmou que, em comparação com a córnea normal, há aumento na regulação de decorin e keratocan⁹⁹⁻¹⁰⁵. O sulfato de queratan proteoglicano parece estar estruturalmente alterado nessas córneas, talvez pela menor quantidade de cadeias de sulfato de queratan¹⁰³. Embora, nas córneas com ceratocone, haja menor conteúdo de

colágeno estromal^{103,106}, parece não haver mudanças drásticas na distribuição dos vários tipos de colágeno^{103,106}, no padrão¹⁰⁴ e no arranjo molecular do colágeno dentro do estroma^{98,107}.

3.1.3 Alterações morfológicas

Todas as camadas da córnea estão envolvidas na progressão do ceratocone (Figura 1)¹⁰⁸. Nas formas mais graves da doença, observam-se as seguintes características: células epiteliais com formato mais alongado e maior diâmetro; núcleos mais espaçados e com deposição de partículas de ferro; rupturas na camada de Bowman; degradação e afilamento do estroma por perda e alteração da configuração das lamelas de colágeno e diminuição do número de ceratócitos que exibem núcleos indiferenciados¹⁰⁸.

Figura 1 - Seção anteroposterior de 1 mm da área central de córnea submetida a transplante penetrante por ceratocone



FONTE: Modificado de Sherwin et al.¹⁰⁸

3.1.4 Biomecânica

O ceratocone progride devido à diminuição da resistência mecânica da córnea. As anormalidades na organização do colágeno, acontecem tanto nas camadas anteriores quanto nas posteriores, e contribuem para a instabilidade biomecânica no ceratocone¹⁰⁶. O afilamento estromal é causado tanto pela redução no número de lamelas na região afetada, como por deslizamento entre as lamelas¹⁰⁹. Dentro das camadas estromais mais profundas da córnea saudável, o colágeno é predominantemente alinhado nas direções ortogonais superior-inferior e nasal-temporal; contudo esse arranjo é, marcadamente, alterado na região apical, no ceratocone avançado¹⁰⁹⁻¹¹¹. A detecção *in vivo* de instabilidade biomecânica precoce na córnea tem sido estudada com o emprego de sistemas de detecção da histerese corneana (capacidade viscoelástica de amortecimento da córnea) e fator de resistência da córnea (resistência viscoelástica da córnea à deformação) com o equipamento ORA (Ocular Response Analyzer®)¹¹². A histerese corneana (CH) e o fator de resistência corneana (CRF) foram estatisticamente mais baixos no grupo ceratocone em comparação com o grupo controle. Dada a grande sobreposição, tanto o CH quanto o CRF apresentaram baixa sensibilidade e especificidade para discriminação entre grupos com e sem ceratocone¹¹².

O Oculus Corvis® ST é um aparelho que mede a pressão intraocular (PIO), lança um jato de ar e registra o movimento corneano, combinando o tonômetro de não contato com uma câmara de *Scheimpflug* de altíssima velocidade. É capaz de captar a resposta da deformação da córnea causada pelo jato de ar e foi utilizado para detecção do ceratocone¹¹³.

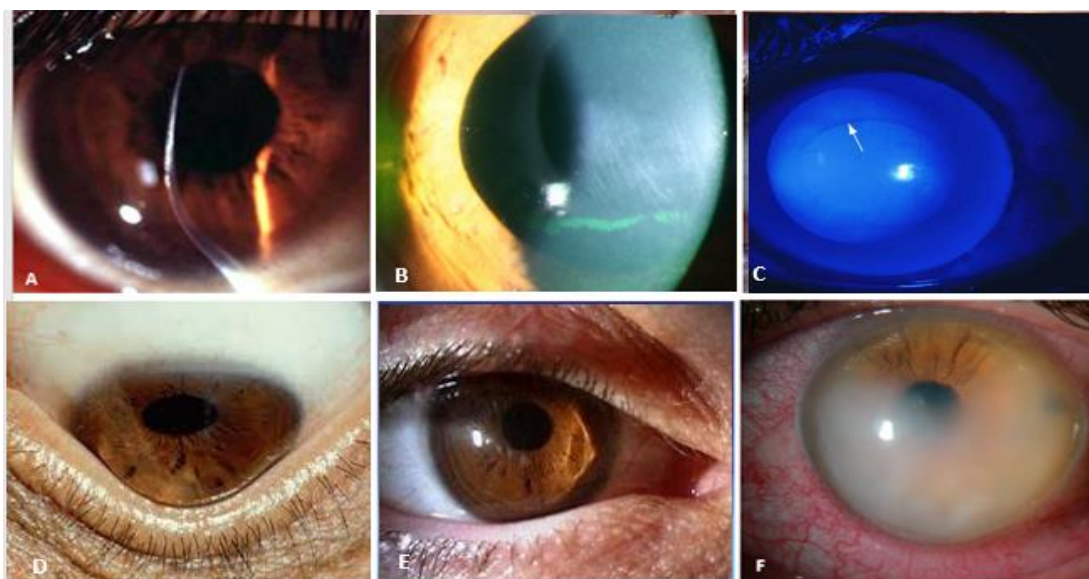
Outra tecnologia óptica que tem sido utilizada para a avaliação clínica da biomecânica do tecido corneano é a microscopia de Brillouin, que consiste basicamente de um microscópio confocal, um espectrômetro óptico de alta resolução e um *laser* “single mode”. Essa tecnologia é baseada na dispersão espontânea de luz de Brillouin, um fenômeno de dispersão inelástica, em que fótons de luz são dispersos pelos *phonons* acústicos que ganham ou perdem energias durante a colisão inelástica. A mudança da frequência óptica induzida pelos *phonons* acústicos permite a determinação das propriedades elásticas da córnea¹¹⁴. Os resultados da microscopia

de Brillouin podem agregar valor para o diagnóstico de ceratocone e serem potencialmente úteis na triagem de indivíduos com risco de desenvolverem complicações em cirurgias oculares à laser¹¹⁴.

3.1.5 Diagnóstico

A suspeita clínica de ceratocone se faz pela história de baixa visão progressiva, associada à prescrição de lentes oftálmicas com poderes dióptricos crescentes para a correção de astigmatismo e/ou miopia. Os pacientes referem baixa qualidade visual, mesmo nos casos em que a AV é relativamente boa⁷³. O sintoma inicial é, tipicamente, a diminuição progressiva da AV em pacientes jovens, mas eles podem também referir fotofobia, *glare*, diplopia monocular, irritação ocular e distorções visuais⁷³. Na esquiascopia, observa-se o reflexo em tesoura, presente em casos de ceratocone com astigmatismo miópico irregular⁷³. Na biomicroscopia, nota-se uma área de protrusão da córnea, comumente paracentral, inferior ao eixo visual, associada à afilamento que coincide com o ápice do cone (Figura 2A); finas estrias paralelas presentes no estroma posterior, anteriores à membrana de Descemet (estrias de Vogt), que desaparecem quando se aplica uma pressão sobre o bulbo ocular (Figura 2B); depósitos de hemossiderina na camada basal do epitélio delimitando a base do cone (anel de Fleischer) (Figura 2C). Nos casos moderados, pode-se, também, observar uma angulação da pálpebra inferior na infraversão, sinal de Munson (Figura 2D); e um reflexo cônico na córnea nasal, quando se ilumina diretamente a córnea temporalmente, o sinal de Rizutti (Figura 2E)⁷³. Casos avançados de ceratocone, podem apresentar um quadro de edema estromal súbito por ruptura(s) na membrana de Descemet (hidropsia corneana aguda) (Figura 2F)⁷³.

Figura 2 - **A.** Protrusão e afilamento corneano; **B.** Estrias de Vogt; **C.** Anel de Fleischer; **D.** Sinal de Munson; **E.** Sinal de Rizutti e **F.** Hidrópsia aguda

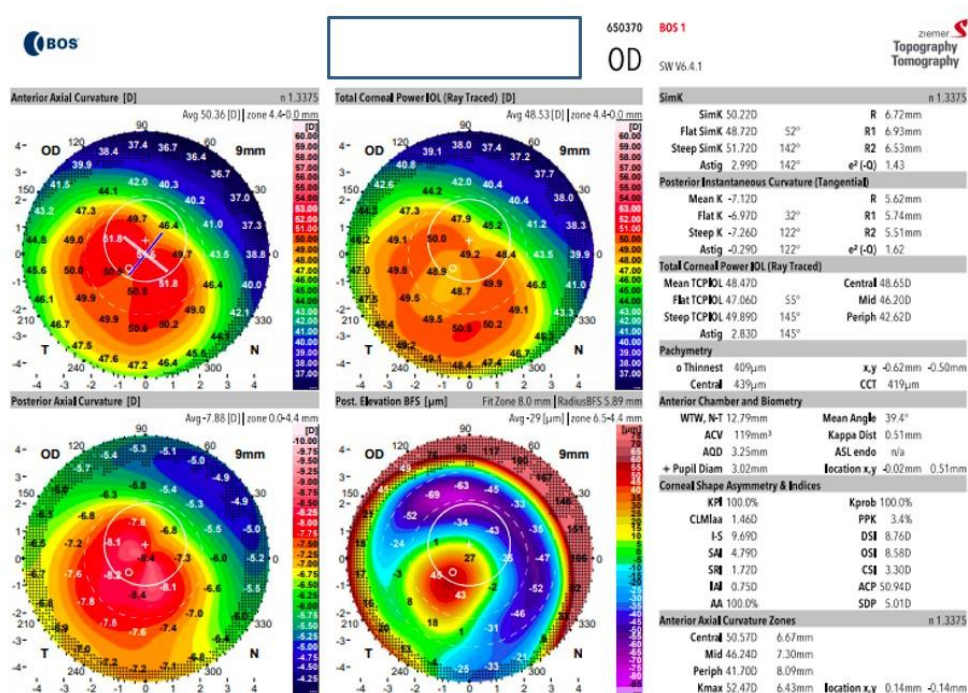


A ceratometria, utilizando o ceratômetro manual (tipo Javal-Schiøtz ou Bausch & Lomb), pode mostrar aumento de curvatura da córnea, alto astigmatismo corneano, e/ou distorções nos parâmetros avaliados⁷³.

A confirmação diagnóstica do ceratocone se faz por meio da análise da tomografia de córnea. O Orbscan® (Bausch & Lomb, Rochester, NY, EUA) utiliza a tecnologia de escaneamento por fenda para fornecer mapas de paquimetria de campo amplo, de elevação anterior e posterior da córnea e ceratometria. A avaliação da elevação posterior máxima, comparada com a “Best Fit Sphere” (BFS), mostrou-se um parâmetro útil para discriminar ceratocones suspeitos em indivíduos normais¹¹⁵. O princípio de Scheimpflug, explorado em tomógrafos de córnea, como o Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Alemanha) e o Galilei (Ziemer Ophthalmic, Suíça), fornece o mapeamento tridimensional da córnea, incluindo mensuração direta dos raios das superfícies anterior e posterior da córnea e paquimetria¹¹⁶ (Figura 3). Uma característica elogiada do Pentacam® é o gráfico Belin/Ambrosio, que exclui uma zona de 4 mm, centralizada na parte mais fina da córnea, do cálculo de referência; e, assim, a “BFS aprimorada” resultante, torna elevações sutis mais pronunciadas, ajudando na detecção do ceratocone precoce ou subclínico¹¹⁷.

A tomografia de córnea vem sendo largamente utilizada para acompanhar a evolução do ceratocone, resultados obtidos em exames sequenciais têm determinado a tomada de condutas clínicas e/ou cirúrgicas, visando a manutenção da visão e da qualidade de vida dos pacientes¹¹³.

Figura 3 – Tomografia da córnea pelo Galilei (Ziemer, Port, Suíça): mapas de curvatura axial anterior e posterior da córnea, poder corneano total e elevação posterior de córnea com ceratocone



A progressão do ceratocone tem sido definida de várias maneiras com base na combinação de AV, refração e índices tomográficos/topográficos⁸. Vários parâmetros têm sido utilizados na literatura e na clínica para definir a progressão¹¹⁸⁻¹²¹. Estes incluem: (i) AV: diminuição subjetiva ou objetiva da visão por 1 linha de Snellen ou mais; (ii) refração: aumento do cilindro na refração manifesta em 1 D ou mais ao longo de 1 ano; (iii) ceratometria: aumento de K2 (ceratometria no meridiano mais curvo) ou Kmax (ceratometria axial máxima) em 1D ou mais ao longo de 1 ano; e (iv): espessura da córnea: diminuição progressiva (sem valor quantitativo definido). Em 2015, o Painel Global Delphi de Ceratocone e Doença

Ectásica estabeleceu um consenso global sobre a definição, conceitos, diagnóstico, manejo clínico e tratamento cirúrgico de ceratocone e doenças ectásicas¹²². A progressão da ectasia foi definida por uma mudança consistente em pelo menos dois dos seguintes parâmetros: (i): encurvamento progressivo da superfície anterior da córnea; (ii) encurvamento progressivo da superfície posterior da córnea; e (iii) mudança do afinamento progressivo e/ou o do aumento da taxa de espessura da córnea da periferia para o ponto mais fino. Mais recentemente, o *Belin ABCD Progression Display* também foi introduzido como uma extensão do sistema de graduação Belin ABCD para detectar e monitorar a progressão do ceratocone¹²³. Esse sistema de graduação progressiva considera tanto a superfície anterior quanto a posterior da córnea, o que aumenta a sensibilidade para detectar qualquer progressão precoce da doença⁸.

3.2 REABILITAÇÃO VISUAL

A reabilitação visual dos pacientes com ceratocone se inicia com o exame refratométrico ocular. Nos estádios iniciais, o erro de refração pode ser gerenciado pelo uso de óculos⁷³. À medida que a doença avança, as alterações na forma da córnea e o consequente astigmatismo irregular resultam em qualidade visual subótima com óculos, necessitando do uso de LC. No início, LCGs ou tóricas-gelatinosas, feitas de materiais como hidrogel ou silicone-hidrogel, podem proporcionar uma visão clara, possibilitando, com vantagens, bom conforto e menor custo. Porém, na maioria dos casos, LCRGP é a mais comumente usada¹¹⁰. Um estudo observacional realizado em Mumbai, Índia, conduzido em um serviço de córnea de um centro terciário, com foco no ceratocone, evidenciou os seguintes dados quanto ao uso de correção óptica por pacientes com essa doença¹²⁴: 46,3% óculos; 21,9% LC; 17,5% óculos e LC e 14,2% nenhum tipo de correção óptica. A média de AV corrigida dos usuários de óculos foi maior ou igual a 0,5 em 30% dos participantes do estudo, valor inferior aos 58% reportados pelo estudo CLEK¹⁰. Por sua vez, a AV corrigida dos usuários de LC foi maior ou igual a 0,5 em 59% dos

integrantes da pesquisa¹²⁴. Vários desenhos de LC (Super Cone, Rose K, piggyback, lentes híbridas, entre outras) estão disponíveis, alcançando resultados satisfatórios¹²⁵.

Em pacientes com ceratocone progressivo, córnea transparente e com a espessura no ponto mais fino da córnea maior que 400 μm , o *crosslinking* corneano (CXL) pode reduzir o risco de progressão¹¹¹. O CXL tem sido indicado com o aumento documentado de 1,0D ou mais na refração manifesta de miopia e/ou astigmatismo; diminuição de 1 a 2 linhas na AV não corrigida ou com a melhor correção; alterações em parâmetros tomográficos, como diminuição dos raios das superfícies anterior ou posterior da córnea e paquimetria¹²⁰. Vários estudos, de longo prazo, relataram melhora na AV, bem como nos parâmetros topográficos^{126,127}. Em pacientes intolerantes ao uso de LC, e com progressão da doença, têm-se empregado a Ceratectomia Fotorrefrativa Guiada por Topografia (T-PRK) com CXL adjuvante, em vez de apenas CXL. O CXL interrompe a progressão, mas não aborda o problema da intolerância às LC. Com o T-PRK, obtém-se regularização da córnea, permitindo que o paciente melhore a qualidade de sua visão com a utilização de óculos ou LC¹²⁸. Os resultados obtidos com o protocolo de Dresden mostram um aplanamento da córnea em torno de 2,00D um ano após o tratamento, sendo maior para córneas com Kmax maior que 55,00D, do que para córneas com valores de Kmax menores que 55,00D¹²⁸. Por outro lado, o CXL tem mais chance de perder o seu efeito em ceratocones muito avançados, com valores de Kmax maiores que 58,00D¹²⁹. O aplanamento tende a se estabilizar após 3 a 4 anos do procedimento¹³⁰.

Em pacientes com ceratocone moderado-avançado, o implante de ICRS é uma opção viável de tratamento, se possuírem espessura corneana superior a 450 μm nos 6 mm centrais, na tomografia¹³¹. O implante de ICRS pode reduzir a curvatura da córnea e diminuir o astigmatismo irregular, melhorando a AV¹³²⁻¹³⁵. Os segmentos de anéis são implantados em um canal confeccionado manualmente, ou utilizando-se um laser de femtossegundo, inserindo-se o anel no eixo mais curvo evidenciado na topografia¹³⁵. O implante de ICRS tem sido considerado uma alternativa terapêutica segura e reversível para regularizar as alterações da córnea no ceratocone, uma vez que induz aplanamento central, regulariza assimetrias e medidas ceratométricas, melhora os erros refracionais induzidos pela ectasia e a qualidade da AV. A

estabilidade dos resultados adquiridos com o implante de ICRS depende do estadio da doença no momento da intervenção¹³⁶.

Em relação ao transplante de córnea no ceratocone, indicações geralmente aceitas são baixa AV com LC, intolerância ou incapacidade de adaptação às LC e hidropsia corneana não-resolvida. O transplante de córnea penetrante é tradicionalmente tido como a técnica de escolha⁷³. O transplante de córnea penetrante é indicado nos seguintes casos⁷³: doença estromal associada à alterações endoteliais; hidropsia prévia secundária à rupturas na membrana de Descemet e que tenha evoluído com cicatrizes na córnea; opacidade corneana acentuada que dificulte a avaliação do endotélio e falta de familiaridade do cirurgião com a técnica lamelar. A porcentagem de pacientes com ceratocone, eventualmente, necessitando de transplante, varia amplamente em diferentes relatos¹³⁷. Um grande estudo, multicêntrico, prospectivo e longitudinal de avaliação de ceratocone, relatou uma taxa de 12% de transplante de córnea durante um período de acompanhamento de 8 anos. Idade menor, ceratometria mais curva, AV pobre, cicatrizes na córnea, desconforto no uso de LC e pior qualidade de vida relacionada à visão, foram identificados com maior probabilidade de transplante de córnea¹³⁷.

Nos últimos anos, houve uma mudança de paradigma com um crescente aumento das técnicas lamelares, tanto anteriores quanto posteriores. Isso levou ao desenvolvimento de novos instrumentais cirúrgicos e ao aperfeiçoamento de técnicas de preparo do enxerto. Ao contrário do transplante penetrante, o transplante lamelar anterior profundo (DALK) não é um procedimento de substituição corneana de espessura total. O epitélio e estroma da córnea hospedeira são removidos, preservando-se assim, o endotélio nativo, evitando-se o risco de rejeição do enxerto endotelial e melhorando a sua sobrevivência¹³⁸. As comparações entre o transplante penetrante e DALK indicam que os resultados são semelhantes em termos de AV e astigmatismo, com cerca de 80% dos pacientes atingindo AV corrigida de 20/40 ou mais, na maioria das séries¹³⁹⁻¹⁴². Resultados promissores têm sido obtidos com transplante da camada de Bowman²⁶⁻²⁹. Van Dijk *et al.*¹⁴³⁻¹⁴⁴ relataram uma série de casos, sem complicações peri ou pós-operatórias, que aos 6 meses de pós-operatório, reduziu o Kmax em 6–8 D e, assim, permaneceu estável pelo período médio de seguimento de 21 meses. A média da AV corrigida por óculos melhorou de 1,27 para

0,90 logMAR no pós-operatório, com AV corrigida por LC estável. Nenhum caso de progressão do ceratocone ou de rejeição do enxerto foi relatado. Esses resultados iniciais promissores despertaram o interesse dos cirurgiões em realizar o transplante da camada de Bowman como uma alternativa à ceratoplastia penetrante ou DALK para olhos com ceratocone avançado⁸.

3.3 ANEL CORNEANO INTRAESTROMAL (ICRS)

A utilização de implantes intraestromais sintéticos foi idealizada por José Ignácio Barraquer, em 1949, com objetivo de alterar a curvatura corneana e corrigir erros refrativos¹⁴⁵. Os seus resultados iniciais foram desanimadores, devido a problemas de biocompatibilidade, insuficiência de permeabilidade aos nutrientes e ao oxigênio, alterações no estado de hidratação da córnea, entre outros.

Para evitar a manipulação na zona óptica central e evitar a perda de sua transparência, surgiram diversas tentativas de modificar a curvatura central da córnea, manipulando-se apenas na sua porção periférica. Blavatskaia, em 1966, relatou experimentos com anéis produzidos com córneas humanas e enxertados no estroma da córnea do receptor para a correção de miopia¹⁴⁶. O autor desenvolveu, também, um nomograma para a escolha adequada da espessura do anel que deveria ser utilizado. Esse nomograma correlacionava a espessura do anel com o montante de miopia que se desejava corrigir¹⁴⁶. Em 1991, foram implantados os primeiros segmentos de anéis corneanos intraestromais (ICR) com 360° de comprimento de arco, inicialmente em olhos cegos, depois modificados, ao serem divididos em duas partes, cada uma com segmentos de arco de 150° e o nome ICR foi alterado para Intacs (Intacs SK, Addition Technology)¹⁴⁷.

Entre nós, Ferrara estudou o implante intraestromal corneano de segmento de anel de PMMA de diâmetro reduzido em animais, com o objetivo de utilizá-lo na correção da alta miopia. Em 1991, foi realizado primeiro implante corneano intraestromal de segmento de anel de PMMA com finalidade refrativa, em olho cego¹⁴⁸. Nessa época, o segmento de anel tinha comprimento de arco de 360°, e era posicionado abaixo de um *flap* construído por microcerátomo (como no LASIK)¹⁴⁸.

A partir de 1996, iniciou-se o uso desses segmentos de anéis de PMMA em pacientes com ceratocone, intolerantes à LC e com indicação para o transplante de córnea¹⁴⁷.

Os segmentos de ICRS são implantados na média periferia do estroma, portanto, fora da zona óptica central, na profundidade de dois terços, para remodelar a superfície anterior da córnea, mantendo o seu perfil prolado, com a asfericidade positiva¹⁴⁹. Os segmentos de ICRS atuam como elementos espaçadores entre os feixes de lamelas corneanas produzindo encurtamento do comprimento do arco central (efeito de encurtamento do arco) proporcional à espessura do dispositivo¹⁴⁹. Assim, a porção central da superfície anterior da córnea tende a aplanar e a área periférica adjacente à inserção do anel é deslocada para a frente¹⁵⁰. As alterações induzidas pelos segmentos de ICRS na córnea guardam relação com as propriedades estruturais do colágeno estromal¹⁵¹. Segundo Barraquer, tanto a retirada de material da área central da córnea como a adição de material na periferia, promovem um aplanamento central da córnea¹⁵¹. Em contrapartida, a adição de material ao centro ou sua remoção da periferia, encurva a superfície central da córnea. Os resultados corretivos guardam relação direta com a espessura do segmento do anel e indireta com o seu diâmetro¹⁵². Quanto mais espesso e menor o segmento, maior o resultado refrativo alcançado. O diâmetro do segmento do anel é proporcionalmente inverso à intensidade do aplanamento. Assim, quanto menor o diâmetro, mais tecido é adicionado (espessura do anel) com maior correção da miopia¹⁵². O ICRS cria um efeito de encurtamento do arco na lamela da córnea, achatando a córnea central. Para a correção do astigmatismo, a extremidade de cada segmento produz uma força de tração na superfície, produzindo um aplanamento adicional neste eixo de referência¹⁵².

Os mapas topográficos dos olhos submetidos ao implante do ICRS mostram que o efeito de encurvar a córnea tende a acontecer nas zonas centrais mais planas. Por outro lado, maiores aplanamentos tendem a acontecer nas zonas mais curvas. Mostram, também, que o efeito dos implantes nos cones excêntricos ou centrais, não seria uma simples redução na curvatura corneana, mas uma modificação na assimetria pré-operatória da elevação anterior e curvatura anterior, produzindo um aplanamento desigual da superfície anterior, uma diminuição do poder corneano, isto é, uma ilha central corneana de melhor visão, capaz de focar os raios centrais,

circundada por uma zona anelar que dispersaria os raios periféricos, pelo efeito prismático dos segmentos de anel¹⁵³.

Os seguintes segmentos de anéis estão comercialmente disponíveis¹⁵³:

- Intacs Addition Technology[®], Inc (Fremont, CA, USA): par de segmentos semicirculares de PMMA, com comprimento de arco de 150⁰, uma base hexagonal e uma seção longitudinal cônica. Cada segmento tem um diâmetro externo de 8,10 mm e um diâmetro interno de 6,77 mm. O efeito refrativo é modulado pela espessura, que varia de 250 a 450 μm . Os segmentos de anéis com diâmetro interno de 6,0 mm e têm seção transversal oval, com espessura de 400 μm para ceratometria de 52,00 a 62,00D e cilindro <5,00D; e espessura 450 μm , para ceratometria >62.00D e cilindro > 5,00D.
- Ferrara Ring (Ferrara Ophthalmics[®], Belo Horizonte, Brasil): segmentos de PMMA Perpex CQ disponíveis em dois diâmetros; 6,0 mm para miopia até -7,00D e 5,0 mm para alta miopia. A espessura varia de 150 a 350 μm , com mudanças a cada 50 μm . Os diâmetros internos e externos são de 4,4 mm e 5,4 mm, respectivamente, para 5,0 mm de zona óptica, e de 5,4 mm e 6,4 mm, respectivamente, para 6,0 mm de zona óptica. Têm base triangular com constante de 600 μm . Os segmentos têm 90⁰, 120⁰, 150⁰, 210⁰ ou 240⁰ de comprimento de arco, com um orifício em cada extremidade.
- Keraring[®] (Mediphacos, Belo Horizonte, Brasil): segmentos de PMMA Perpex CQ com base triangular de 600 μm . Os diâmetros apicais são de 5,0 mm ou 6,0 mm e a espessura varia de 150 a 350 μm , com mudanças a cada 50 μm . Têm comprimento de arco variável de 90⁰, 120⁰, 150⁰, 160⁰, 210⁰ e 335⁰, com um orifício em cada extremidade (Figura 4). Há dois modelos, o SI-5 que utiliza zona óptica de implantação de 5,0 mm e o SI-6 que utiliza zona óptica de implantação de 5,5 ou 6,0 mm. Os segmentos com arcos assimétricos de 160⁰ e de 330⁰ estão nas Figuras 5 e 6. Utilizam zona óptica de 5 e 6 mm e têm espessura variável entre as duas extremidades, de 150 -200 μm ou 200-250 μm (AS5 e AS 6) e de 150-

250 μm ou 200-300 μm (AS5 330) e de 150/250/150 μm ou 200/300/200 μm (ASD5 330), tanto para inserção em sentido horário como em sentido anti-horário.

- Corneal Ring (Visontech[®], Belo Horizonte, Brasil): segmentos feitos de PMMA, com seção transversal fusiforme, diâmetro interno de 4,7 mm e espessura variando de 150 a 350 μm , com mudanças a cada 50 μm . Têm comprimento de arco de 155^o (comprimento padrão) e 220^o (segmento especial), com um orifício em cada extremidade.
- Keratacx plus[®] (Imperial Medical Techno, Europa): segmentos semelhantes aos brasileiros, de acrílico. Para a sua implantação utilizam-se os nomogramas da Keraring[®] e de Ferrara[®].

Figura 4 – Keraring[®], Modelos SI-5 e SI-6, com os segmentos de anel simétricos

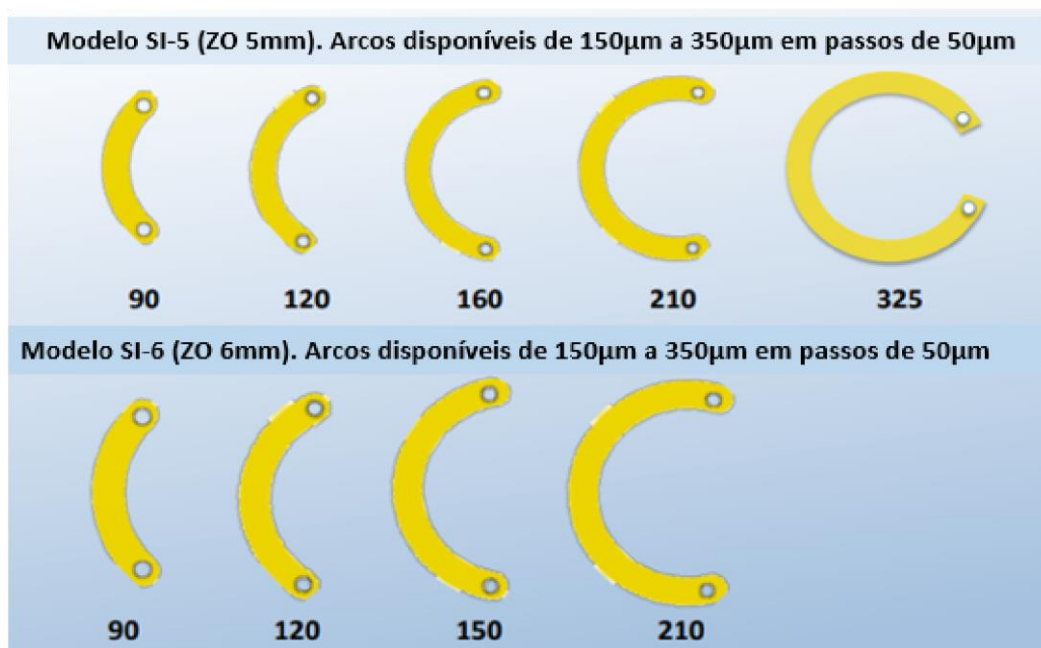


Figura 5 - Keraring®, Modelos AS5 e AS6, têm os segmentos assimétricos com comprimento de arco de 160°



Figura 6 - Keraring®, Modelos AS5 330 e ASD5 330, têm os segmentos assimétricos com comprimento de arco de 330°



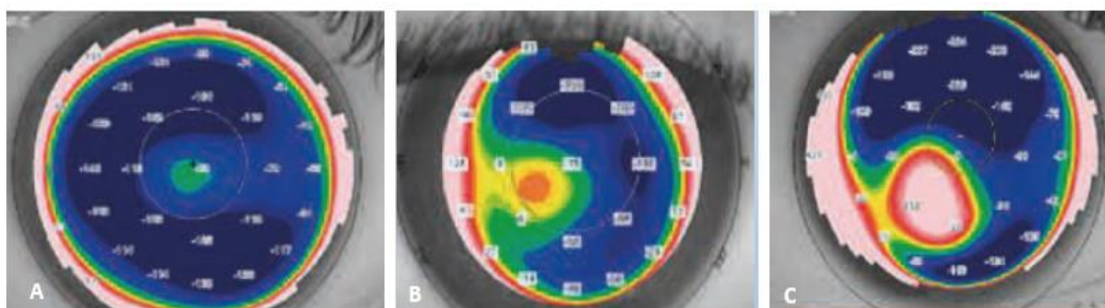
3.3.1 Nomograma Mediphacos™

O nomograma **Mediphacos™**⁶⁴, recentemente desenvolvido, baseia-se em algoritmos específicos para o estadiu evolutivo de cada tipo morfológico de ceratocone e adota novos critérios para a seleção de zona óptica, eixo de implantação e especificação do tamanho. Incorporou os segmentos de ICRS de arcos longos e os assimétricos. Cada ceratocone, nesse nomograma, é avaliado de forma individual e sistematizada, sendo considerados nessa análise: a tomografia de córnea (4 mapas):

curvatura axial, elevação anterior e posterior e paquimetria; o mapa aberrométrico: magnitude do coma e eixos $Z3^1$ e $Z3^2$; a refração subjetiva: cilindro negativo; a AVSC e AVCC; o diâmetro da pupila em condições mesópicas; o potencial visual testado com LC ou com *pinhole*; a técnica cirúrgica: manual ou com *laser de femtosegundo* e a classificação morfológica do ceratocone, definida por Alfonso et al.⁵⁹. Nessa classificação, o ceratocone é dividido em 5 tipos morfológicos, de acordo com os seguintes parâmetros topográficos: localização do cone; relação entre os 3 principais eixos diagnósticos (refrativo, topográfico e coma); ortogonalidade e simetria do astigmatismo topográfico e aspecto topográfico do mapa de curvatura anterior.

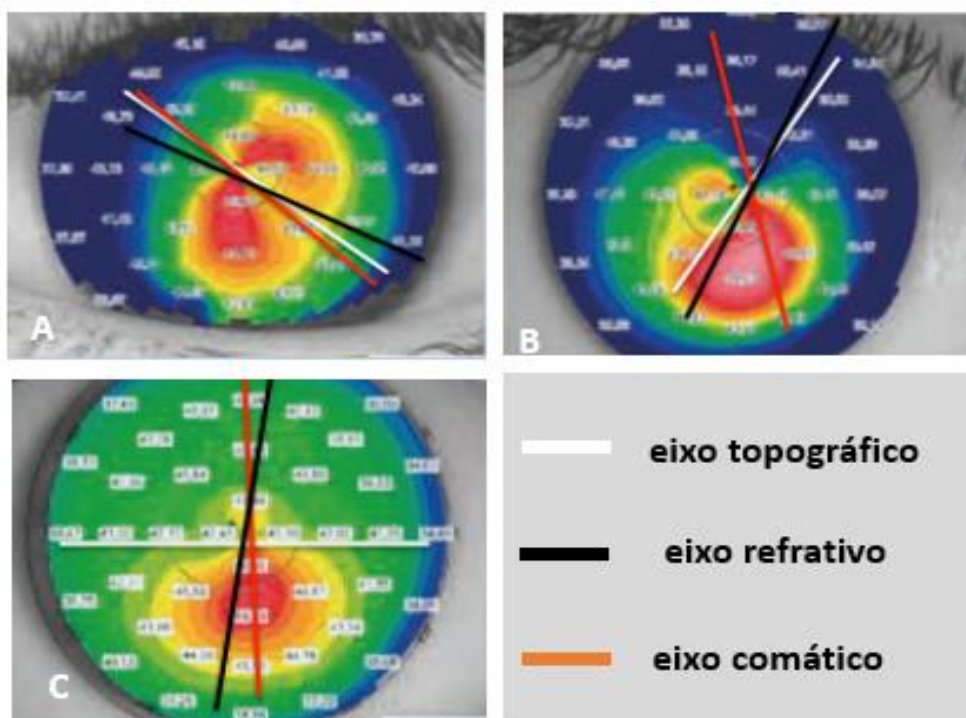
A localização do cone, definida pela distância do centro da córnea ao ápice do cone, no mapa de elevação posterior, está na Figura 7.

Figura 7 – **A:** Cone central (distância entre o centro da córnea e o ápice do cone < 0,75 mm); **B:** Cone paracentral (distância entre 0,76 e 1,80 mm); e **C:** Cone periférico (distância \geq 1,81 mm)



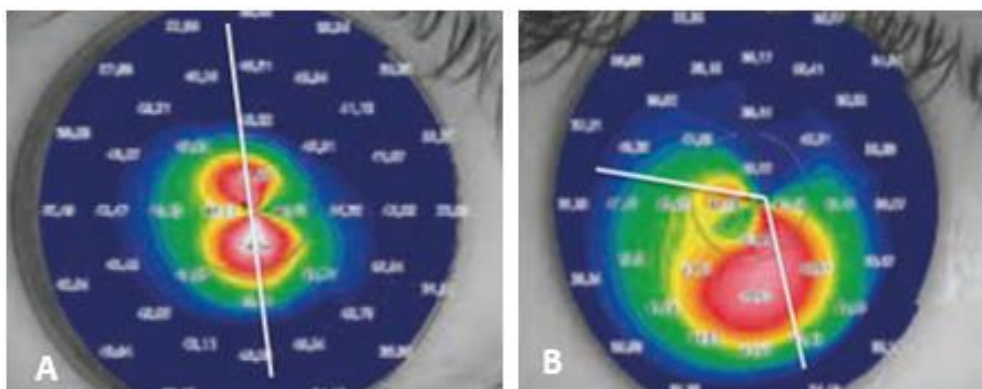
A relação entre os eixos refrativo, topográfico e comático é mostrada na Figura 8.

Figura 8 – **A:** Eixos coincidentes (diferença entre os eixos $< 30^{\circ}$); **B:** eixos não coincidentes (diferença entre 31 e 60°) e **C:** Eixos perpendiculares (diferença entre 61° e 120°)



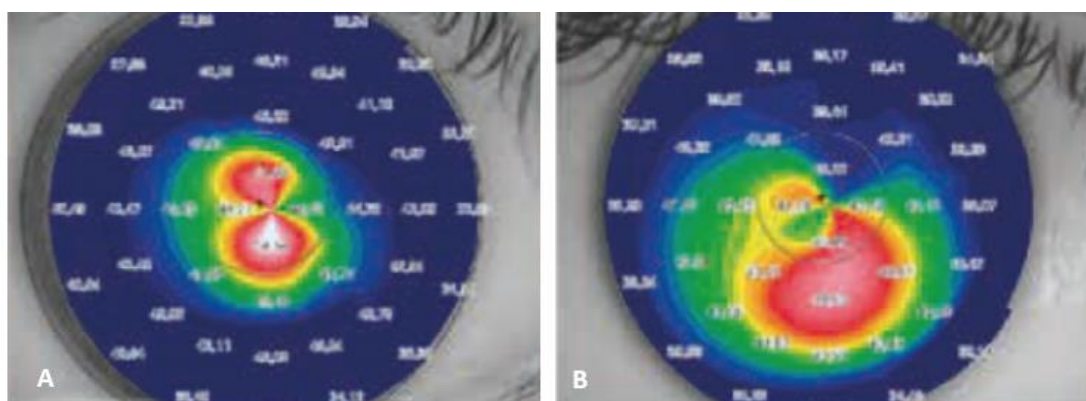
A regularidade astigmatismo topográfico avaliada pela angulação entre os lóbulos, está na Figura 9.

Figura 9 - **A**: Astigmatismo topográfico regular (angulação entre os lóbulos $\leq 20^\circ$) e **B**: Astigmatismo irregular (angulação entre os lóbulos $\geq 21^\circ$)








A simetria do astigmatismo topográfico avaliada pela semelhança e tamanho dos lóbulos está na Figura 10.

Figura 10 - **A**: Astigmatismo topográfico simétrico (lóbulos de tamanho semelhante); e **B**: Astigmatismo topográfico assimétrico (lóbulos de tamanho diferente)



A Figura 11 resume a classificação morfológica de ceratocone⁵⁹.

Figura 11 - Classificação morfológica do ceratocone, segundo Alfonso et al.⁵⁹ (versão resumida)

Tipo	Localização	Relação entre eixos	Ortogonalidade astigmatismo	Simetria astigmatismo	Aspecto topográfico
1	Paracentral ou Pericentral	Refrativo, topográfico e coma coincidentes ($\leq 30^\circ$)	Irregular	Simétrico	 "croissant"
2	Paracentral	Refrativo mais plano e coma não coincidentes ($>30 < 60$)	Irregular	Assimétrico	 "pato"
3	Paracentral ou Pericentral	Topográfico e coma perpendiculares	Regular	Assimétrico	 "snowman"
4	Central	Não determinante	Irregular	Não determinante	 "nipple"
5	Central	Refrativo e topo coincidentes. Coma não determinante	Regular	Simétrico	 "bowtie"

Os passos para o planejamento cirúrgico do implante do Keraring® ICRS estão apresentados nas Figuras 12 a 20.

Figura 12 - Seleção do implante para o cone tipo 1

Tipo cone	Qtd.Segmentos (arcos)	Eixo de implantação	Zona Óptica	Tipo segmento
1	1 (160) ou 2 (160 + 90)	Topográfico mais plano	$K_2 \geq 52D = 5mm$ $K_2 \leq 51D = 6mm$	Simétrico

Astigmatismo D.	Arco / Espessura implante	Astigmatismo D.	Arco / Espessura implante
≤ 2.5	160/150	5.5 ~ 6.5	160/300 + 90/150
2.5 ~ 3.5	160/200	6.5 ~ 8	160/300 + 90/200
3.5 ~ 4.5	160/250	> 8	160/300 + 90/250
4.5 ~ 5.5	160/300		

Figura 13 - Seleção do implante para o cone tipo 2



Critérios primários para seleção do implante:

1. Ceratometria
Se $K_m < 52 D.$, use 1 segmento (160 assimétrico) ou 2 segmentos (160 assimétrico + 120 normal), conforme astigmatismo .

Astigmatismo D.	Arco / Espessura implante
≤ 4	AS5 150/250
4 ~ 6	AS5 200/300
> 6	AS5 200/300 + S15 120/200

Eixo de implantação:
Se o eixo refrativo for coincidente com o topográfico utilizar o eixo bissetriz destes.
Se o eixo refrativo for coincidente com o coma utilizar eixo bissetriz destes.


Figura 14 - Seleção do implante para o cone tipo 2


Critérios primários para seleção do implante:

1. Ceratometria média
Se $K_m > 52$ D., use 1 segmento (330 assimétrico) conforme a ceratometria média)

Ceratometria média D.	Arco / Espessura implante
52 ~ 54	AS5 330 150/250
≥ 55	AS5 330 200/300

Eixo de implantação:
Centro do arco alinhado com o eixo do coma


Figura 15 - Seleção do implante para o cone tipo 3A


Critérios primários para seleção do implante:

1. Ceratometria média
Se $K_m < 52$ D., use 2 segmentos (160 assimétricos) conforme a manitude cilindro topográfico)

Astigmatismo D.	Arco / Espessura implante
≤ 4	2 x AS5 160 150/250 (C e W)
> 4	2 x AS5 160 200/300 (C e W)


Eixo de implantação:
Topográfico mais plano

Figura 16 – Seleção de implante para o cone tipo 3A


If mean keratometry is > 52 D. , use 1 segment (asymmetric 330 degrees) according to mean keratometry value.

Mean keratometry D.	Arc / Implant thickness
52 ~ 54	AS5 330 150/250
> 54	AS5 330 200/300

Axis of implantation:
Steep topographic

Figura 17 - Seleção do implante para o cone tipo 3B


CrITÉRIOS PRIMÁRIOS para seleção do implante:

- Magnitude e eixo do coma

Eixo e valor da aberração comática Z_3^{-1} e Z_3^1 medida em micra na zona óptica de 5mm. Use segmentos simétricos de 210º e \varnothing 5mm

Coma μm (5mm)	Arco / Espessura implante
≤ 1.5	SI5 210/200
1.5 ~ 2.5	SI5 210/250
> 2.5	SI5 210/300

Eixo de implantação:
Eixo do coma

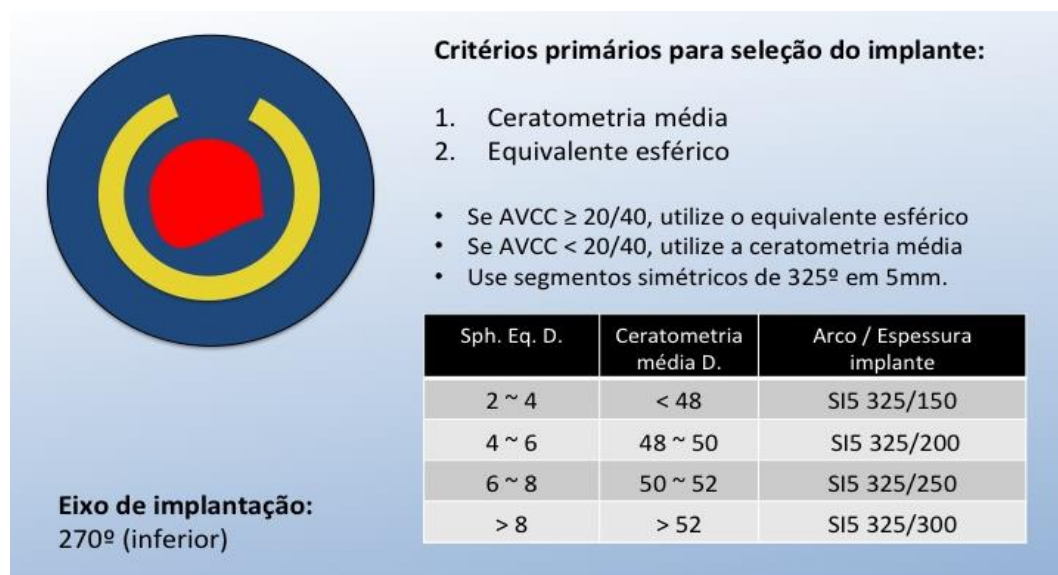
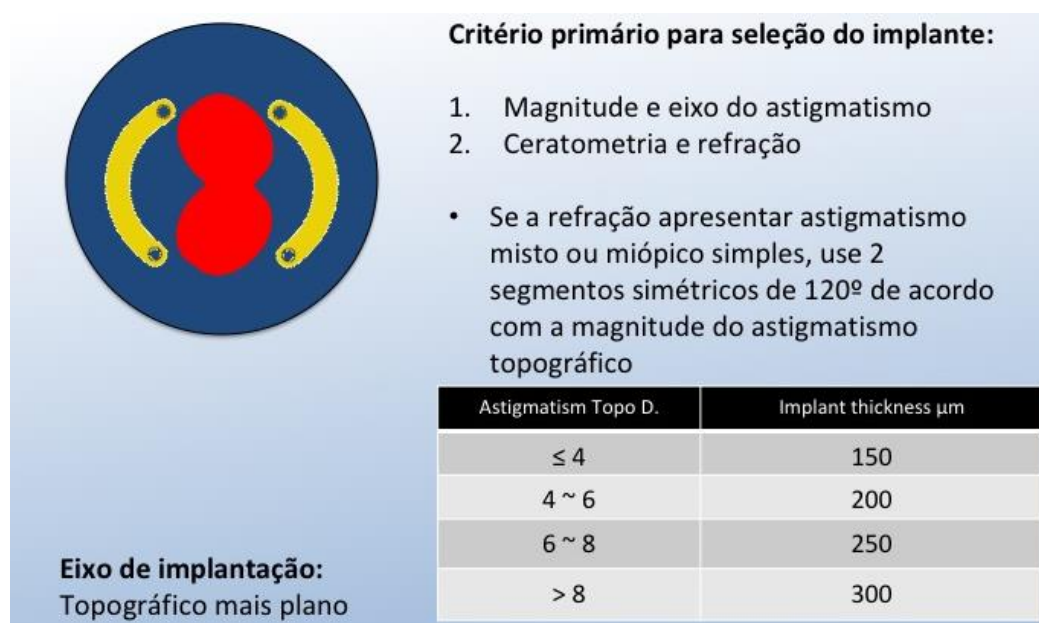
Figura 18 – Seleção do implante para o cone tipo 4**Figura 19**– Seleção do implante para o cone tipo 5

Figura 20 – Seleção do implante para o cone tipo 5


Eixo de implantação:
Topográfico mais plano

Critério primário para seleção do implante:

1. Magnitude e eixo do astigmatismo
2. Ceratometria e refração

- Se a refração apresentar miopia ≤ 3 D ou se a ceratometria média for ≤ 52 D, implantar segmento de espessura sinusoidal AS5D 150/250/150 conforme mostrado
- Se a refração apresentar miopia > 3 D ou se a ceratometria média for > 52 D, implantar segmento de espessura sinusoidal AS5D 200/300/200 conforme mostrado

Com relação à técnica assistida por *laser de femtosegundo*, o nomograma Keraring®⁶⁴ recomenda que a espessura mínima da córnea medida na ZO de 5 mm (bolsão do túnel) deve ser ≥ 400 μm . Para o cálculo da profundidade do túnel, considerar a espessura mínima na ZO de 5 mm, menos 100 μm . A faixa de profundidade do túnel sugerida é de 300 μm (mínima) e de 400 μm (máxima). Na técnica de dissecação mecânica, a profundidade de incisão sugerida é de 80% da espessura da córnea, medida intraoperatória, no local da incisão.

3.4 TÉCNICAS CIRÚRGICAS

Os implantes dos segmentos de ICRS são indicados em pacientes com ceratocone cuja visão não pode mais ser corrigida adequadamente com óculos ou que são intolerantes ao uso da LC. Outras indicações incluem astigmatismo irregular pós-ceratoplastia penetrante ou DALK, ectasia corneana pós-excimer laser, astigmatismo pós-ceratotomia radial e degeneração marginal pelúcida. Enquanto a ceratoplastia

penetrante e a DALK podem ser o próximo passo cirúrgico em pacientes com ceratocone com deficiência visual não corrigível por óculos ou LC, a ICRS é um procedimento útil para retardar ou mesmo evitar a necessidade de ceratoplastia⁸. Os pacientes devem apresentar valores de paquimetria iguais ou superiores a 400 μm no local da incisão ou na zona óptica de 6 mm ou 7 mm¹⁵⁴. São contraindicados em portadores de atopia ocular grave, sem resposta ao tratamento; em portadores de doenças da margem palpebral (meibomite, blefarite) sem resposta ao tratamento; em lagofalmo ou exposição corneana; em opacidade corneana acentuada no eixo visual; em roturas de Descemet (hidropsia aguda ou cicatrizada); em olho seco; em alterações sistêmicas que possam alterar a cicatrização (diabetes melito, doenças autoimunes, doenças metabólicas, doenças do tecido conjuntivo-vascular, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, escleroderma, entre outras collagenoses)¹⁵³.

3.4.1 Mecânica

O procedimento cirúrgico inicia-se com anestesia tópica com proximetacaina a 0,5%, seguida da antisepsia da pele com solução aquosa de iodopovidona (PVPI) a 10% e da superfície ocular com colírio de PVPI a 3%. Após o posicionamento do blefarostato, identifica-se o centro óptico da córnea com caneta, baseada no reflexo corneano da luz coaxial do microscópio cirúrgico, solicitando ao paciente para fixar o centro de seu filamento. Procede-se à marcação do centro óptico, das zonas de 5 e 7 mm ou de 6 e 8mm do eixo da incisão. A incisão radial, propriamente dita, na profundidade programada, é realizada e, a partir desta, inicia-se a confecção de dois túneis estromais concêntricos, nos sentidos horário e anti-horário, de aproximadamente 170⁰ cada, com tuneilizadores curvos apropriados, onde serão então introduzidos os segmentos de anéis. Após a inserção do(s) segmento(s) de anéis previamente escolhido(s), procede-se à colocação de uma LC terapêutica. Não há necessidade de sutura na maioria dos casos.

A curva de aprendizado da técnica cirúrgica mecânica não é pequena. Apesar de simples e exequível pelo cirurgião de segmento anterior ocular, vários pequenos detalhes fazem diferença em relação à diminuição da taxa de complicações que

acontecem na realização das primeiras cirurgias. As complicações perioperatórias incluem dificuldade de manter a fixação ocular; descentração iatrogênica da zona óptica ou dos túneis; microperfuração corneana; incisões iatrogênicas alcançando o eixo visual e quebra da extremidade do implante, pela manipulação excessiva ou colocação de força maior do que a esperada¹⁵³. As complicações pós-operatórias incluem defeito epitelial/ceratite; incisão aberta e com dificuldade de fechamento; migração do segmento; descentração dos segmentos; extrusão do segmento, ceratite infecciosa, entre outros¹⁵³.

3.4.2 Laser de femtosegundo

Os passos iniciais do procedimento cirúrgico são os mesmos descritos com a técnica mecânica até a identificação do centro óptico da córnea, baseada no reflexo corneano da luz coaxial do microscópio cirúrgico. A programação prévia do(s) túnel(eis) foi feita com os seguintes parâmetros: diâmetros interno e externo, comprimento, espessura e profundidade da incisão; potência e separação da linha *spot*. Um anel descartável de sucção é colocado no olho para a sua fixação. A criação do túnel intraestromal é completada em 15s, sem manipulação corneana. Em seguida, procede-se a colocação do(s) segmento(s) de ICRS. O posicionamento dos segmentos é realizado de acordo com o nomograma e o procedimento termina com a colocação de LC terapêutica.

A utilização do *laser de femtosegundo* tornou a cirurgia de implante dos segmentos de anel muito mais simples e com uma curva de aprendizado bem menor¹⁰⁹. Com o *laser de femtosegundo* obtém-se uma localização mais precisa do túnel e de suas dimensões quanto à profundidade, diâmetro e largura. No entanto, a confecção do túnel pode ser incompleta, ocorrer perfuração anterior ou posterior (para a câmara anterior) e migração do segmento de anel em direção à incisão¹⁵³.

3.5 ASSOCIAÇÃO DE ICRS COM OUTRAS TÉCNICAS CIRÚRGICAS PARA REABILITAÇÃO VISUAL EM CERATOCONE

O implante de segmento de ICRS tem sido associado com CXL¹⁵⁴, com CXL e PRK transepiteliais¹⁵⁵, com CXL, LIO tórica fática e PRK e com CXL e PRK topografiada¹⁵⁶. O melhor momento do implante do ICRS combinado com CXL, ainda está sendo discutido⁸. Muitas vezes, os pacientes podem já ter sido submetidos ao CXL, outras vezes ao implante de ICRS, mas o ceratocone está progredindo. Existe uma lógica de que o implante de segmentos de ICRS deve preceder o CXL, pois pode ser mais fácil inserir os segmentos de anéis do ponto de vista biomecânico¹⁵⁶. No mesmo dia, ICRS e CXL simultâneos também ganharam apoio¹⁵⁷. Hersh et al.¹⁵⁴ avaliaram o momento do CXL e do implante de ICRS para ceratocone ($n = 198$ olhos de 198 pacientes) e relataram segurança e eficácia semelhantes entre cirurgias concomitantes (mesmo dia) e cirurgias sequenciais (3 meses depois). No entanto, a abordagem comum é primeiro realizar o implante de ICRS, seguido pela combinação PRK/PTK e CXL¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

A associação de ICRS com lentes fáticas tem como principal objetivo a restauração visual. Estudos mostraram melhora da AV em pacientes que receberam ICRS e foram submetidos ao implante de *Implantable Collamer® Lens* (ICL) na câmara posterior ou lentes de câmara anterior¹⁶²⁻¹⁶⁴. Os procedimentos foram considerados seguros e eficazes.

Uma série de casos brasileiros, publicada em 2019 descreveu sobre 5 olhos de 4 pacientes portadores de ceratocone avançado. Todos foram submetidos ao implante de lente fática (ICL, Artisan® ou Artflex®) após cerca de 6 meses do implante de ICRS. Todos os olhos tratados apresentaram melhora significativa no padrão topográfico e na AV, com redução refracional importante¹⁶⁵.

A detecção precoce e o tratamento do ceratocone em um estágio inicial podem reduzir a necessidade de procedimentos refrativos adicionais. Por outro lado, o manejo da doença em estágios avançados sempre é muito mais desafiador⁸.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo sob o número CAAE 06996818.3.3002,0068 (Anexo 8). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo clínico, prospectivo, de série de casos, com intervenção.

4.3 POPULAÇÃO

A população do estudo foi composta por 60 pacientes (60 olhos) portadores de ceratocone submetidos ao implante de ICRS (AS) Keraring® (Meidphacos™, Belo Horizonte, Brasil), no Hospital Oftalmológico de Sorocaba – Banco de Olhos de Sorocaba, entre janeiro de 2019 e fevereiro de 2023.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo, pacientes portadores de ceratocone com astigmatismo irregular/assimétrico (padrão morfológico tipos 2 e 3)⁵⁹ com indicação para o implante de ICRS (AS) Keraring®, de acordo com os critérios pré-estabelecidos na rotina do Hospital Oftalmológico de Sorocaba (Hospital Banco de Olhos, Sorocaba, Brasil): ceratocone Grau 1-3 (Amsler-Krumeich, AK), estável,

paquimetria corneana em ponto mais fino $\geq 400 \mu\text{m}$, paquimetria em zona de implantação do(s) segmento(s) $\geq 450 \mu\text{m}$. Complementam os critérios de elegibilidade: ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, intolerância ao uso de LC, eixo visual transparente e com capacidade para compreender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os portadores de ceratocone com comorbidades oculares (afeção ativa de natureza alérgica, inflamatória ou infecciosa) e/ou sistêmicas (doenças do tecido conjuntivo-vascular); pessoas submetidas à cirurgia ocular prévia; eixo visual com opacidade, hidropsia aguda e aqueles com sinais de progressão do ceratocone e/ou com indicação para a associação de ICRS com CXL.

4.4 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Os participantes do estudo foram submetidos à exame oftalmológico completo, com medida da acuidade visual (AV) de longe e perto, sem e com a melhor correção, tomografia de segmento anterior por método *Scheimpflug* e aberrometria Galilei (Ziemer, Port, Suíça), refratometria ocular, biomicroscopia do segmento anterior ocular, medida da pressão intraocular (PIO) e fundoscopia.

4.5 SEGMENTOS ASSIMÉTRICOS KERARING® ICRS (AS)

Os segmentos assimétricos de anel ICRS (AS) Keraring® estão apresentados nas Figuras 5 e 6.

4.6 NOMOGRAMA MEDIPHACOS™

O nomograma Mediphacos™ (<http://Keraring.online>) estabelece regras diferentes para a seleção dos segmentos de anéis assimétricos para os ceratocones dos fenótipos tipos 2 e 3. Nos olhos com ceratocone de fenótipo tipo 2, em que os hemimeridianos mais curvos não estão alinhados e apresentam uma diferença de 30° a 60° entre o eixo topográfico mais plano e o eixo do coma, o nomograma sugere a inserção de segmento de ICRS (AS) com a parte mais espessa orientada para o hemimeridiano mais curvo e a porção mediana centrada no eixo topográfico mais plano, com ou sem a implantação de um segundo segmento de anel de espessura padrão implantado a 180°. Para os olhos com ceratocone paracentral de fenótipo tipo 3, em que ambos os hemimeridianos estão alinhados, mas com o hemimeridiano inferior mais curvo que o superior e com eixo topográfico mais plano e o eixo do coma a 90° um do outro, orienta o implante de um ou de ambos os segmentos assimétricos.

Os segmentos assimétricos do Keraring® ICRS (AS) foram escolhidos de acordo com o nomograma da Mediphacos™ (<http://keraring.online>) e confirmados pelo cirurgião (Figuras 13 a 17).

4.7 TÉCNICA CIRÚRGICA COM LASER DE FEMTOSEGUNDO

Os pacientes foram submetidos ao implante Keraring® ICRS (AS) com *laser de femtosegundo* (LenSex®, Alcon), seguindo os passos cirúrgicos habituais da técnica na rotina do Hospital Oftalmológico (Hospital Banco de Olhos, Sorocaba, Brasil): profundidade de confecção do túnel padronizada para todos os casos em 120 μ m a menos do que a espessura mínima medida na zona de implantação dos segmentos – 5 ou 6 mm, com profundidade mínima de 330 μ m e máxima de 400 μ m. A espessura do segmento implantado não ultrapassou 60% da espessura mínima na zona de implantação.

4.8 AVALIAÇÕES OFTALMOLÓGICAS PÓS-OPERATÓRIAS

A avaliação pós-operatória incluiu consultas no primeiro, sétimo, trigésimo, nonagésimo dia e finalmente com seis meses de pós-operatório. Em todas as consultas foi realizado exame oftalmológico de rotina, incluindo medida de acuidade visual de longe e perto, sem e com a melhor, refração, biomicroscopia, tonometria e fundoscopia. As avaliações tomográficas e de aberrometria (método *Scheimpflug*) foram realizadas com 30 dias e repetidas, com 3 e 6 meses. O exame de tomografia de coerência óptica de segmento anterior (OCT-SA) foi realizado com 30 e 180 dias, a fim de avaliar a profundidade do(s) segmentos (s) de ICRS (AS) implantado(s).

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos dados foi criado um Banco de Dados no programa Microsoft Excel 365. As medidas de AV foram convertidas para unidades de LogMAR para serem analisadas. As variáveis categóricas foram expressas em termos de medianas, primeiro e terceiro quartis para aquelas que não apresentaram distribuição normal gaussiana. A normalidade da distribuição das variáveis numéricas foi verificada pelo teste Shapiro Wilk. Para avaliar se houve diferença significativa entre as medidas pareadas aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. Os resultados dos valores das medianas das medidas pré-implante e aos 3 e 6 meses de pós-operatório tiveram avaliadas o tamanho do efeito r . considerando-se o tamanho de efeito alto se $r > 0,80$, médio para $r > 0,50$ e baixo para $r > 0,20$ ¹⁶⁶. Todas as análises foram realizadas ao nível de significância de 0,05 e utilizou-se o *software* SPSS for Windows (versão 23.0;SPSS,Inc) na obtenção dos resultados.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Na Tabela 1, apresentam-se as estatísticas descritivas dos pacientes no momento pré-operatório para as variáveis idade, sexo, olho e fenótipo do ceratocone.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos 60 pacientes no momento de entrada no estudo

Variável	Análise descritiva
Idade	26,34 (\pm 8,49)
Sexo	
Feminino	28(46,7%)
Masculino	32(53,3%)
Olho	-
Direito	30(50,0%)
Esquerdo	30(50,0%)
Morfologia	-
Tipo 2	34(56,7%)
Tipo 3	26(43,3%)

5.2 COMPARAÇÕES NOS MOMENTOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE 3 MESES - GERAL

Na Tabela 2, apresentam-se as comparações entre as variáveis do estudo no pré-operatório e aos 3 meses de pós-operatório.

Tabela 2 - Comparação entre as variáveis do estudo no pré-operatório e aos 3 meses de pós-operatório (N=60)

Variável	Pré	Pós 3 meses	Z	p-valor	Tamanho de efeito <i>r</i>
LogMAR AVSC	0,90(0,55;1,30)	0,40(0,30;0,70)	-5,032	<0,001*	0,81
LogMAR AVCC	0,40(0,20;0,55)	0,30(0,20;0,40)	-3,994	<0,001*	0,59
Astigmatismo topográfico	4,90(3,60;6,70)	2,30(1,80;3,40)	-5,069	<0,001*	0,76
Kmax	58,40(55,50;61,30)	55,00(52,70;58,30)	-5,047	<0,001*	0,81
Coma	1,68(1,32;2,16)	1,46(1,01;1,95)	-2,931	<0,001*	0,46
Astigmatismo refracional	-4,00(-5,00;-2,00)	-2,25(-3,50;-1,50)	-2,500	0,0012*	0,39
Equivalente esférico	-5,25(-8,47;-2,50)	-2,87(-5,59;-1,50)	-3,773	<0,001*	0,60

Mediana (1ºQuartil; 3ºQuartil); Teste não paramétrico de Wilcoxon; Z=estatística do teste de Wilcoxon; *p-valor<0,05; AVSC = acuidade visual sem correção, AVCC=acuidade visual com correção.

Os resultados das comparações no pré e no pós-operatório 3 meses foram estatisticamente significativos para todas as variáveis LogMAR AVSC e AVCC ($p<0,001$); astigmatismo topográfico ($p<0,001$), Kmax ($p<0,001$), Coma ($p<0,001$), astigmatismo refracional ($p=0,0012$) e equivalente esférico ($p<0,001$).

Os resultados dos valores das medianas (Tabela 2) demonstram que as medidas no pós-operatório foram significativamente menores (em módulo) do que no pré-operatório, com tamanho de efeito alto ($r> 0,80$) para as variáveis logMAR AVSC e Kmax; tamanho de efeito médio ($r> 0,50$) para as variáveis logMAR AVCC, astigmatismo topográfico e equivalente esférico; e de tamanho baixo ($r>0,20$) para as variáveis Coma, e astigmatismo refracional.

5.3 COMPARAÇÕES NOS MOMENTOS PRÉ E AOS 6 MESES DE PÓS-OPERATÓRIO - GERAL

Na Tabela 3 apresentam-se as comparações entre as variáveis do estudo nos momentos pré-operatório e 6 meses pós-operatório.

Tabela 3 - Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 6 meses pós- operatório (N=60)

Variável	Pré	Pós 6 meses	Z	p-valor	Tamanho de efeito <i>r</i>
LogMAR AVSC	0,90(0,55;1,30)	0,40(0,30;0,60)	-3,929	<0,001*	0,82
LogMAR AVCC	0,40(0,20;0,55)	0,30(0,10;0,43)	-3,583	<0,001*	0,61
Astigmatismo topográfico	4,90(3,60;6,70)	2,35(1,83;3,49)	-4,499	<0,001*	0,80
Kmax	58,40(55,50;61,30)	55,00(52,30;57,70)	-4,306	<0,001*	0,86
Coma	1,68(1,32;2,16)	1,44(0,96;1,93)	-2,476	0,013*	0,49
Astigmatismo refracional	-4,00(-5,00;-2,00)	-2,00(-2,50;-2,00)	-2,189	0,029*	0,48
Equivalente esférico	-5,25(-8,47;-2,50)	-3,13(-5,00;-1,63)	-3,176	<0,001*	0,60

Mediana (1ºQuartil; 3ºQuartil); Teste não paramétrico de Wilcoxon; Z=estatística do teste de Wilcoxon; *p-valor<0,05; AVCC=acuidade visual com correção. AVSC=acuidade visual sem correção

Os resultados das comparações pré e pós-operatório de 6 meses foram estatisticamente significativos para as variáveis logMAR AVSC e logMAR AVCC ($p<0,001$) astigmatismo topográfico ($p<0,001$), Kmax ($p<0,001$), Coma ($p=0,013$), astigmatismo refracional ($p=0,029$) e Equivalente esférico ($p<0,001$).

Os resultados dos valores das medianas (Tabela 3) demonstram que as medidas no pós-operatório foram significativamente menores (em módulo) do que no pré-operatório, com tamanho de efeito alto ($r>0,80$) para as variáveis LogMAR AVSC, astigmatismo topográfico e Kmax, tamanho de efeito médio ($r>0,5$) para as variáveis LogMAR AVCC, e equivalente esférico; tamanho de efeito baixo ($r>0,20$) para as variáveis Coma e astigmatismo refracional.

5.4 COMPARAÇÕES NOS MOMENTOS PÓS-OPERATÓRIOS DE 3 MESES E 6 MESES - GERAL

Na Tabela 4, apresentam-se as comparações entre as variáveis do estudo nos momentos 3 meses e 6 meses de pós-operatório.

Tabela 4 - Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos 3 meses e 6 meses de pós-operatório (N=60)

Variável	Pós 3 meses	Pós 6 meses	Z	p-valor	Tamanho de efeito <i>r</i>
LogMAR AVSC	0,40(0,30;0,70)	0,40(0,30;0,60)	-1,266	0,205	0,28
LogMAR AVCC	0,30(0,20;0,40)	0,30(0,10;0,43)	-0,032	0,975	0,01
Astigmatismo topográfico	2,30(1,80;3,40)	2,35(1,83;3,49)	-0,496	0,620	0,09
Kmax	55,00(52,70;58,30)	55,00(52,30;57,70)	-2,205	0,027*	0,46
Coma	1,46(1,01;1,95)	1,44(0,96;1,93)	-1,790	0,073	0,37
Astigmatismo refracional	-2,25(-3,50;-1,50)	-2,00(-2,50;-2,00)	-0,590	0,555	0,14
Equivalente esférico	-2,87(-5,59;-1,50)	-3,13(-5,00;-1,63)	-0,682	0,495	0,13

Mediana (1ºQuartil; 3ºQuartil); Teste não paramétrico de Wilcoxon; Z=estatística do teste de Wilcoxon; *p-valor<0,05; AVSC = acuidade visual sem correção, AVCC=acuidade visual com correção.

O resultado da comparação entre 3 meses e 6 meses de pós-operatório só foi estatisticamente significativo para a variável Kmax (p=0,027), com tamanho de efeito baixo ($r > 0,20$).

5.5 COMPARAÇÕES NOS MOMENTOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE 3 MESES – CERATOCONE FENÓTIPO TIPO 2

Na Tabela 5, apresentam-se as comparações entre as variáveis do estudo nos momentos pré-operatório e de 3 meses de pós-operatório.

Tabela 5 - Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 3 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 2 (N=34)

Variável	Pré-	Pós 3 meses	Z	p-valor	Tamanho de efeito <i>r</i>
LogMAR AVSC	0,70(0,55;1,30)	0,40(0,30;0,55)	-3,634	<0,001*	0,79
LogMAR AVCC	0,40(0,20;0,55)	0,30(0,10;0,40)	-2,746	0,006*	0,51
Astigmatismo topográfico	4,80(3,20;5,80)	2,70(1,80;3,48)	-3,785	<0,001*	0,73
Kmax	56,40(54,20;59,90)	54,20(51,80;55,00)	-3,606	<0,001*	0,79
Coma	1,74(1,31;2,28)	1,38(1,03;2,02)	-2,694	0,007*	0,57
Astigmatismo refracional	-4,13(-4,93;-2,00)	-2,50(-3,50;-2,00)	-1,533	0,125	0,31
Equivalente esférico	-5,13(-7,09;-2,44)	-2,88(-5,41;-1,44)	-2,906	0,004*	0,57

Mediana (1ºQuartil; 3ºQuartil); Teste não paramétrico de Wilcoxon; Z=estatística do teste de Wilcoxon; *p-valor<0,05; AVSC = acuidade visual sem correção, AVCC=acuidade visual com correção.

Os resultados das comparações pré e pós-operatório de 3 meses para os ceratocones de morfologia tipo 2 foram estatisticamente significativos para todas as variáveis do estudo, exceto para astigmatismo refracional ($p=0,125$). As variáveis com diferenças significativas foram logMAR AVSC ($p<0,001$), logMAR AVCC ($p=0,006$), astigmatismo topográfico ($p<0,001$), Kmax ($p<0,001$), Coma ($p=0,007$) e equivalente esférico ($p=0,004$).

Os resultados dos valores das medianas (Tabela 5) demonstram que as medidas no pós-operatório de 3 meses foram significativamente menores (em módulo) do que no pré-operatório, com tamanho de efeito médio ($r>0,50$) para as variáveis LogMAR AVSC, LogMAR AVCC, astigmatismo topográfico, Kmax, coma e equivalente esférico.

5.6 COMPARAÇÕES NOS MOMENTOS PRÉ-OPERATÓRIO E 6 MESES – CERATOCONE FENÓTIPO TIPO 2

Na Tabela 6, apresentam-se as comparações entre as variáveis do estudo nos momentos de pré-operatório e 6 meses de pós-operatório.

Tabela 6 - Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 6 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 2 (N=34)

Variável	Pré	Pós 6 meses	Z	p-valor	Tamanho de efeito <i>r</i>
LogMAR AVSC	0,70(0,55;1,30)	0,40(0,30;0,58)	-2,807	0,005*	0,81
LogMAR AVCC	0,40(0,20;0,55)	0,25(0,10;0,45)	-2,300	0,021*	0,51
Astigmatismo topográfico	4,80(3,20;5,80)	2,50(1,95;3,73)	-3,261	0,001*	0,75
Kmax	56,40(54,20;59,90)	53,95(51,20;59,00)	-3,140	0,002*	0,84
Coma	1,74(1,31;2,28)	1,42(1,05;2,03)	-1,988	0,047*	0,51
Astigmatismo refracional	-4,13(-4,93;-2,00)	-2,50(-3,25;-2,00)	-1,515	0,130	0,44
Equivalente esférico	-5,13(-7,09;-2,44)	-3,25(-4,75;-2,25)	-2,642	0,008*	0,64

Mediana (1ºQuartil; 3ºQuartil); Teste não paramétrico de Wilcoxon; Z=estatística do teste de Wilcoxon; *p-valor<0,05; AVSC = acuidade visual sem correção, AVCC=acuidade visual com correção.

Os resultados das comparações pré e pós-operatório de 6 meses para os ceratocones de morfologia tipo 2 foram estatisticamente significativos para todas as variáveis do estudo, exceto para astigmatismo refracional ($p=0,130$). As variáveis com diferenças significativas foram logMAR AVSC ($p=0,005$), logMAR AVCC ($p=0,021$), astigmatismo topográfico ($p=0,001$), Kmax ($p=0,002$), Coma MAG ($p=0,047$) e equivalente esférico ($p=0,008$).

Os resultados dos valores das medianas (Tabela 6) demonstram que as medidas no pós-operatório de 6 meses foram significativamente menores (em módulo) do que no pré-operatório, com tamanho de efeito alto ($r>0,80$) para as variáveis LogMAR AVSC e kmax; tamanho de efeito médio ($r>0,50$) para as variáveis LogMAR AVCC, LogMAR AVCC, astigmatismo topográfico e equivalente esférico.

5.7 COMPARAÇÕES NOS MOMENTOS PÓS-OPERATÓRIOS DE 3 MESES E 6 MESES – CERATOCONE FENÓTIPO TIPO 2

Na Tabela 7, apresentam-se as comparações entre as variáveis do estudo nos momentos de 3 meses e 6 meses de pós-operatório.

Tabela 7 - Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos de 3 e 6 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 2 (N=34)

Variável	Pós 3 meses	Pós 6 meses	Z	p-valor	Tamanho de efeito <i>r</i>
LogMAR AVSC	0,40(0,30;0,55)	0,40(0,30;0,58)	-1,876	0,061	0,54
LogMAR AVCC	0,30(0,10;0,40)	0,25(0,10;0,45)	-0,478	0,633	0,11
Astigmatismo topográfico	2,70(1,80;3,48)	2,65(1,95;3,89)	-0,841	0,400	0,19
Kmax	54,20(51,80;55,00)	53,95(51,20;59,00)	-1,400	0,162	0,37
Coma	1,38(1,03;2,02)	1,42(1,05;2,03)	-1,533	0,125	0,40
Astigmatismo refracional	-2,50(-3,50;-2,00)	-2,50(-3,25;-2,00)	-0,238	0,812	0,07
Equivalente esférico	-2,88(-5,41;-1,44)	-3,25(-4,19;-1,88)	-0,275	0,0783	0,06

Mediana (1ºQuartil; 3ºQuartil); Teste não paramétrico de Wilcoxon; Z=estatística do teste de Wilcoxon; *p-valor<0,05; AVSC = acuidade visual sem correção, AVCC=acuidade visual com correção.

Os resultados das comparações entre 3 e 6 meses de pós-operatório para o ceratocone de morfologia tipo 2 não foram estatisticamente significativos para nenhuma das variáveis avaliadas.

5.8 COMPARAÇÕES NOS MOMENTOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE 3 MESES – CERATOCONE FENÓTIPO TIPO 3

Na Tabela 8, apresentam-se as comparações entre as variáveis do estudo nos momentos pré-operatório e de 3 meses de pós-operatório.

Tabela 8 - Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 3 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 3 (N=26)

Variável	Pré-	Pós 3 meses	Z	p-valor	Tamanho de efeito <i>r</i>
LogMAR AVSC	0,90(0,50;1,30)	0,40(0,30;0,90)	-3,532	<0,001*	0,83
LogMAR AVCC	0,40(0,30;0,50)	0,30(0,20;0,40)	-3,228	0,001*	0,78
Astigmatismo topográfico	5,10(3,90;7,00)	2,11(1,30;2,90)	-3,339	0,001*	0,79
Kmax	61,00(56,80;64,00)	56,15(54,70;58,90)	-3,593	<0,001*	0,85
Coma	1,65(1,35;1,96)	1,54(0,92;1,84)	-1,328	0,184	0,31
Astigmatismo refracional	-4,00(-5,00;-2,50)	-2,00(-2,50;-1,50)	-1,734	0,083	0,42
Equivalente esférico	-7,25(-9,50;-3,50)	-2,88(-7,25;-1,75)	-2,344	0,019*	0,63

Mediana (1ºQuartil; 3ºQuartil); Teste não paramétrico de Wilcoxon; Z=estatística do teste de Wilcoxon; *p-valor<0,05; AVSC = acuidade visual sem correção, AVCC=acuidade visual com correção

Os resultados das comparações pré e pós-operatório de 3 meses para os ceratocones de morfologia tipo 3 foram estatisticamente significativos para todas as variáveis do estudo, exceto para Coma ($p=0,184$) e astigmatismo refracional ($p=0,083$). As variáveis com diferenças significativas foram logMAR AVSC ($p<0,001$), logMAR AVCC ($p=0,001$), astigmatismo topográfico ($p=0,001$), Kmax ($p<0,001$) e equivalente esférico ($p=0,019$).

Os resultados dos valores das medianas (Tabela 8) demonstram que as medidas no pós-operatório de 3 meses foram significativamente menores (em módulo) do que no pré-operatório, com tamanho de efeito alto ($r>0,80$) para as variáveis LogMAR AVSC e Kmax; tamanho de efeito médio ($r>0,50$) para as variáveis LogMAR AVCC, astigmatismo topográfico e equivalente esférico.

5.9 COMPARAÇÕES NOS MOMENTOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE 6 MESES – CERATOCONE FENÓTIPO TIPO 3

Na Tabela 9, apresentam-se as comparações entre as variáveis do estudo nos momentos pré-operatório e de 6 meses de pós-operatório.

Tabela 9 - Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos pré e 6 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 3 (N=26)

Variável	Pré-	Pós 6 meses	Z	p-valor	Tamanho de efeito <i>r</i>
LogMAR AVSC	0,90(0,50;1,30)	0,40(0,30;0,55)	-2,823	0,005*	0,85
LogMAR AVCC	0,40(0,3;0,5)	0,30(0,10;0,40)	-2,977	0,003*	0,80
Astigmatismo topográfico	5,10(3,90;7,00)	2,10(1,70;3,40)	-3,042	0,002*	0,84
Kmax	61,00(56,80;64,00)	55,80(54,70;57,45)	-2,934	0,003*	0,88
Coma	1,65(1,35;1,96)	1,56(1,00;1,68)	-1,600	0,110	0,48
Astigmatismo refracional	-4,00(-5,00;-2,50)	-2,00(-2,00;-1,00)	-1,483	0,138	0,49
Equivalente esférico	-7,25(-9,50;-3,50)	-3,00(-5,00;-1,63)	-1,689	0,091	0,51

Mediana (1º Quartil; 3º Quartil); Teste não paramétrico de Wilcoxon; Z=estatística do teste de Wilcoxon; *p-valor<0,05; AVSC = acuidade visual sem correção, AVCC=acuidade visual com correção

Os resultados das comparações pré e pós-operatório de 6 meses para os ceratocones de morfologia tipo 3 foram estatisticamente significativos para todas as variáveis do estudo, exceto para Coma ($p=0,110$), astigmatismo refracional ($p=0,138$) e equivalente esférico ($p=0,091$). As variáveis com diferenças significativas foram logMAR AVSC ($p=0,005$), logMAR AVCC ($p=0,003$), astigmatismo topográfico ($p=0,002$) e Kmax ($p=0,003$).

Os resultados dos valores das medianas (Tabela 9) demonstram que as medidas no pós-operatório de 6 meses foram significativamente menores (em módulo) do que no pré-operatório, com tamanho de efeito alto ($r>0,80$) para as variáveis LogMAR AVSC, LogMAR AVCC, astigmatismo topográfico e Kmax.(Cohen, 1988).

5.10 COMPARAÇÕES NOS MOMENTOS DO PÓS-OPERATÓRIO DE 3 E 6 MESES – CERATOCONE FENÓTIPO TIPO 3

Na Tabela 10, apresentam-se as comparações entre as variáveis do estudo nos momentos de 3 e 6 meses de pós-operatório.

Tabela 10 - Comparação entre as variáveis do estudo nos momentos 3 e 6 meses de pós-operatório – ceratocone fenótipo tipo 3 (N=26)

Variável	Pós 3 meses	Pós 6 meses	Z	p-valor	Tamanho de efeito <i>r</i>
LogMAR AVSC	0,40(0,30;0,90)	0,40(0,30;0,55)	-0,272	0,785	0,09
LogMAR AVCC	0,30(0,20;0,40)	0,30(0,10;0,40)	-1,342	0,180	0,47
Astigmatismo topográfico	2,11(1,30;2,90)	2,10(1,70;3,40)	-0,524	0,600	0,19
Kmax	56,15(54,70;58,90)	55,80(54,70;57,45)	-1,690	0,091	0,56
Coma	1,54(0,92;1,84)	1,56(1,00;1,68)	-0,943	0,345	0,33
Astigmatismo refracional	-2,00(-2,50;-1,50)	-2,00(-2,00;-1,00)	-0,535	0,593	0,22
Equivalente esférico	-2,88(-7,25;-1,75)	-3,00(-5,00;-1,63)	-1,069	0,285	0,40

Mediana (1ºQuartil; 3ºQuartil); Teste não paramétrico de Wilcoxon; Z=estatística do teste de Wilcoxon; *p-valor<0,05; AVSC = acuidade visual sem correção, AVCC=acuidade visual com correção

Os resultados das comparações entre 3 e 6 meses de pós-operatório para o ceratocone de morfologia tipo 3 não foram estatisticamente significativos para nenhuma das variáveis avaliadas.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O implante de segmentos de anel corneano intraestromal (ICRS) de espessura padrão em olhos com ceratocone é um procedimento cirúrgico reversível e minimamente invasivo que melhora AVSC, AVCC e reduz aberrações de alta ordem, com conseqüente incremento da qualidade visual¹⁶⁷⁻¹⁷⁰. O procedimento pode ainda aumentar a tolerância ao uso de LC por alguns pacientes⁴⁶. No entanto, a despeito dos bons resultados topográficos e refrativos resultantes do implante de ICRS padrão, queixas visuais têm sido mais evidentes nos casos de ceratocone com astigmatismo assimétrico/irregular relacionadas à presença de aberração comática clinicamente significativa^{171,172}.

No presente estudo utilizou-se a classificação morfológica de ceratocone de Fernandez-Vega/Alfonso⁵⁹ para selecionar olhos com ceratocone dos tipos morfológicos (fenótipos) 2 e 3 que são os mais difíceis de serem abordados com os implantes de ICRS de espessura padrão. Logo, o presente estudo avaliou os resultados visuais, topográficos e refrativos de olhos com astigmatismos assimétricos/irregulares após o implante de segmentos assimétricos de ICRS (AS), valendo-se de nomograma específico que orientou a seleção e a implantação dos segmentos assimétricos.

O estudo demonstra que o implante de segmentos assimétricos Keraring® ICRS (AS) de acordo o nomograma da Mediphacos™ (<http://Keraring.online>) melhorou significativamente parâmetros visuais, topográficos e refrativos nos olhos portadores de ceratocone dos tipos 2 (*Duck*) e 3 (*Snowman*)⁵⁹ (Tabelas 2-10). Os resultados das comparações entre o pré e pós-operatório de 3 e 6 meses, considerando-se os olhos com as duas morfologias, foram estatisticamente significativos para as variáveis LogMAR AVSC, logMAR AVCC; astigmatismo topográfico, Kmax, coma, astigmatismo refracional e equivalente esférico (Tabelas 2-4). Aos 6 meses foram verificado ganhos na AVSC e AVCC de 0,50 logMAR e 0,10 logMAR, respectivamente; e reduções de 2,55D no astigmatismo topográfico; 3,40 D no Kmax; 0,24 μ m no coma; 2,00D no astigmatismo refracional e 2,12D no equivalente esférico (Tabela 4). Os resultados dos valores das medianas demonstram

que as medidas no pós-operatório foram significativamente menores (em módulo) do que no pré-operatório, com tamanho de efeito alto ($r > 0,80$) para as variáveis logMAR AVSC e Kmax; tamanho de efeito médio ($r > 0,50$) para as variáveis logMAR AVCC, astigmatismo topográfico e equivalente esférico; e de tamanho baixo ($r > 0,20$) para as variáveis coma e astigmatismo refracional (Tabela 3). Complementando essa análise, os resultados dos valores das medianas demonstram que as medidas aos 3 e 6 meses de pós-operatório foram sempre muito próximas, com diferenças muito pequenas entre elas, o que fica evidenciado pelo baixo tamanho de efeito em todas as comparações (Tabela 4), o que, também, denota a estabilidade dos procedimentos nesse tempo de seguimento.

Os resultados das comparações entre o pré e pós-operatório de 3 e de 6 meses para os ceratocones com morfologia tipo 2 foram estatisticamente significativos para as variáveis LogMAR AVSC, logMAR AVCC; astigmatismo topográfico, Kmax, coma, astigmatismo refracional e equivalente esférico (Tabelas 5-7). Aos 6 meses foram verificados ganhos na AVSC e AVCC de 0,30 LogMAR e 0,15 LogMAR, respectivamente; e reduções de 2,30 D no astigmatismo topográfico; 2,45 D no Kmax; 0,32 μm no coma; 1,63 D no astigmatismo refracional e 1,88 D no equivalente esférico (Tabela 6). Os resultados dos valores das medianas demonstram que as medidas no pós-operatório foram significativamente menores (em módulo) do que no pré-operatório, com tamanho de efeito alto ($r > 0,80$) para as variáveis logMAR AVSC e Kmax; tamanho de efeito médio ($r > 0,50$) para as variáveis logMAR AVCC, astigmatismo topográfico, coma e equivalente esférico; e de tamanho baixo ($r > 0,20$) para o astigmatismo refracional (Tabela 6). Complementando essa análise, os resultados dos valores das medianas demonstram que as medidas aos 3 e 6 meses de pós-operatório não foram estatisticamente significativas para nenhuma das variáveis avaliadas. (Tabela 7), o que denota estabilidade dos procedimentos nesse tempo de seguimento.

Os resultados das comparações entre o pré e pós-operatório de 6 meses para os ceratocones com morfologia tipo 3 foram estatisticamente significativos para as variáveis do estudo, exceto para o coma (Tabelas 8-10). Aos 6 meses foram verificados ganhos na AVSC e AVCC de 0,50 logMAR e 0,10 LogMAR, respectivamente; e reduções de 3,00D no astigmatismo topográfico; 5,20 D no

Kmax; 0,09 μm no coma; 2,00 D no astigmatismo refracional e 4,25 D no equivalente esférico (Tabela 9). Os resultados dos valores das medianas demonstram que as medidas no pós-operatório de 6 meses foram significativamente menores (em módulo) do que no pré-operatório, com tamanho de efeito alto ($r > 0,80$) para as variáveis logMAR AVSC, astigmatismo topográfico e Kmax; tamanho de efeito médio ($r > 0,50$) para as variáveis logMAR AVCC e equivalente esférico; e de tamanho baixo ($r > 0,20$) para coma e astigmatismo refracional (Tabela 9). Complementando essa análise, os resultados dos valores das medianas demonstram que as medidas aos 3 e 6 meses de pós-operatório não foram estatisticamente significativas para nenhuma das variáveis avaliadas (Tabela 10), o que denota a estabilidade dos procedimentos nesse tempo de seguimento.

6.1 SOBRE OS RESULTADOS VISUAIS

Publicações na literatura demonstraram que a implantação de segmentos de ICRS de espessura padrão melhorou tanto a AVSC como a AVCC^{136,173-175}. Coskunseven *et al.*¹⁷⁶ com implante de ICRS (AS), aos 12 meses de pós-operatório, obtiveram melhora significativa na AVSC e AVCC de 0,43 logMAR e 0,18 logMAR, respectivamente. Prisant *et al.*¹⁶⁰ relataram, aos 3 meses de pós-operatório do implante de ICRS (AS), ganho de AVSC e AVCC de 0,4 logMAR e 0,1 logMAR, respectivamente. Baptista *et al.*¹⁷⁷ com implante de ICRS (AS), aos 12 meses de pós-operatório, relataram melhora na AVSC e AVCC de 0,24 logMAR e de 0,21 logMAR, respectivamente. No presente estudo, aos 6 meses de pós-operatório, considerando conjuntamente os olhos com fenótipos tipos 2 e 3, houve ganho significativo na AVSC e AVCC de 0,50 logMAR e 0,10 logMAR, respectivamente. Para os olhos com ceratocone de fenótipo tipo 2 houve ganho significativo na AVSC e AVCC de 0,30 logMAR e de 0,15 logMAR, respectivamente. Para os olhos com ceratocone com fenótipo tipo 3 houve ganho significativo da AVSC e AVCC de 0,50 logMAR e 0,10 logMAR, respectivamente. Baptista *et al.*¹⁷⁷ correlacionaram AVCC mais alta com valores pré-operatórios mais baixos de Kmax ($r = -0,47$; $p = 0,048$) e com o total de aberrações de alta ordem ($r = -0,509$; $p = 0,031$).

6.2 SOBRE OS RESULTADOS TOPOGRÁFICOS E ABERROMÉTRICO

Salomão *et al.*¹⁷⁸ mostraram que os implantes de segmentos de ICRS padrão reduziram significativamente a maioria dos índices de irregularidade corneana (ISV, IVA, KI, IHD e IHA). Coskunseven *et al.*¹⁷³ com implante de segmentos assimétricos de ICRS (AS), aos 12 meses de pós-operatório, mostraram reduções significativas desses índices de irregularidade corneana. Baptista *et al.*¹⁷⁸ mostraram aos 12 meses de pós-operatório reduções significativas do Kmax de 2,46 D e do astigmatismo topográfico de 1,97 D. No presente trabalho, aos 6 meses de pós-operatório, para os olhos das duas morfologias avaliados conjuntamente, foram verificadas reduções significativas do Kmax de 3,40 D e do astigmatismo topográfico de 2,55 D. Considerando-se separadamente os olhos com morfologias tipo 2 e 3, as reduções para Kmax foram de 2,45 D e 5,20 D, respectivamente, enquanto para o astigmatismo topográfico foram de 2,30 D e 3,00 D, respectivamente.

Na avaliação conjunta dos olhos com as morfologias tipo 2 e 3 houve redução de 0,24 μm no coma. Considerando-se separadamente os ceratocones dos tipos 2 e 3, as reduções foram de 0,32 μm e 0,09 μm , respectivamente. Alguns relatos, utilizando segmentos de anel de espessura padrão e segmentos de anel assimétricos mostraram um aumento nas aberrações comáticas, que sabidamente afetam a função visual dos pacientes com ceratocone^{171,172}. Baptista *et al.*¹⁷⁷ enfatizaram que valores topográficos mais altos no pré-operatório (Kmax, K1 e K2) correlacionaram-se com parâmetros aberrométricos mais altos pré-operatórios. E sugerem que estas associações deveriam ser levadas em conta no aprimoramento de futuros nomogramas para a seleção e implante de ICRS (AS).

6.3 SOBRE OS RESULTADOS REFRAATIVOS

Muitos estudos têm mostrado melhora significativa da refração ocular após o implante de segmentos de ICRS de espessura padrão⁴⁵⁻⁴⁹. Na avaliação conjunta dos

olhos com as morfologias tipo 2 e 3, aos 12 meses de pós-operatório, houve reduções no astigmatismo refracional de 2,00 D e no equivalente esférico de 2,12 D. Nos olhos com morfologias tipo 2 e 3, para o astigmatismo refracional as reduções foram de 1,63 D e 2,00 D, respectivamente; enquanto para o equivalente esférico foram de 1,88 D e 4,25 D, respectivamente. Considerando-se os olhos com morfologias tipo 2 e 3, vimos que as reduções do Kmax foram 2,30 D e 5,20 D, respectivamente, enquanto para o astigmatismo topográfico foram 2,45 D e 3,00 D, respectivamente. Ou seja, as reduções significativas do astigmatismo refracional e do equivalente esférico foram consistentes com o aplanamento verificado no Kmax, traduzindo o aplanamento das leituras ceratométricas. Ou seja, os segmentos de ICRS implantados na periferia do estroma corneano, na profundidade de dois terços, atuam como elementos espaçadores entre os feixes de lamelas corneanas produzindo encurtamento do arco central (efeito de encurtamento do arco) proporcional a espessura do segmento do diapositivo¹⁴⁹. Assim, a porção central da superfície anterior da córnea tende a aplanar e a área periférica adjacente à inserção do segmento de anel é deslocada para frente. Os resultados corretivos guardam relação direta com a espessura do segmento do anel e indireta com o seu diâmetro¹⁵². Quanto mais espesso e menor o segmento do anel, maior o resultado refrativo¹⁵². O nomograma MediphacosTM (<http://Keraring.online>) estabelece regras diferentes para a seleção dos segmentos de anéis assimétricos para os tipos morfológicos 2 e 3. Nos olhos com ceratocone do fenótipo tipo 2, o nomograma sugere a inserção de um segmento de ICRS (AS) com a parte mais espessa orientada para o hemimeridiano mais curvo e a porção mediana centrada no eixo topográfico mais plano, com ou sem a implantação de um segundo segmento de anel de espessura padrão implantado a 180°. Nos olhos com ceratocone do fenótipo tipo 3, sugere o implante de um ou de ambos os segmentos assimétricos.

Barugel *et al.*⁵⁷ avaliaram os desfechos do Keraring[®] ICRS padrão e do Keraring[®] ICRS (AS) e compararam os dois grupos. A redução encontrada no K médio no grupo Keraring[®] ICRS padrão foi de 1,79 D, enquanto no grupo Keraring[®] ICRS (AS) foi de 2,47 D. Embora a magnitude da melhora tenha sido maior no grupo Keraring[®] ICRS (AS), a diferença entre os grupos não mostrou significância estatística⁵⁷. Outros estudos que avaliaram o implante de ICRS (AS) no ceratocone

de fenótipo tipo 2 (*Duck*) relataram diminuição no K médio de 1,90 D¹⁷⁴⁻¹⁷⁷. No presente estudo, a redução do valor de Kmax foi superior à encontrada em outros estudos de implantes de ICRS (AS) e, também, superior aos implantes de ICRS padrão, em conformidade com o estudo de Barugel *et al.*⁵⁷.

Os estudos que avaliaram outros modelos de segmentos assimétricos de ICRS, relataram melhoras significativas na refração e topografia dos olhos com ceratocone assimétrico^{57,60, 176,177,179-183}. O estudo teórico do modelo de elementos finitos feito por García de Oteyza *et al.*¹⁸⁴ corrobora os achados de efetividade do ICRS (AS) no ceratocone assimétrico. Kanellopoulos *et al.*¹⁸⁵ Os autores verificaram que o aumento da espessura do anel e da largura da base ao longo do arco do segmento assimétrico do anel produziram um aplanamento mais pronunciado nesta parte do anel. Afirmaram que a espessura do anel é um parâmetro mais efetivo do que a largura da base do anel nos aplanamentos da córnea central e periférica.

Uma questão-chave levantada por Baptista *et al.*¹⁷⁸ que permanece sem resposta é se em olhos semelhantes, o implante de ICRS (AS) melhora a AV mais do que o implante de ICRS simétrico. Os resultados do presente estudo estão de acordo com os achados de Baptista *et al.*¹⁷⁸ mostrando que fenótipos específicos de ceratocone podem ser candidatos ideais para os implantes de ICRS (AS). Enfatizamos, no entanto, que mais estudos comparativos são necessários para avaliar completamente a diferença entre vários modelos de ICRS e validar essa hipótese.

6.4 SOBRE A SEGURANÇA E EFICÁCIA

Não ocorreram complicações nos procedimentos de implantação dos ICRS (AS) Keraring® e nenhum anel foi explantado durante o seguimento pós-operatório dos pacientes desse estudo. Também, no estudo conduzido por Prisant *et al.*⁶⁰, com 82 pacientes (104 olhos) em que foram implantados um ou dois ICRS de espessuras progressivas (150/250 µm ou 200/300 µm) e comprimento de arco de 160° após a criação de um túnel intraestromal com laser de *femtosegundo*, com a utilização do mesmo nomograma desse estudo, não ocorreram complicações nos procedimentos de implantação e nenhum anel foi explantado durante os seus 3 meses de seguimento.

As complicações relacionadas ao implante de ICRS incluem exposição ou extrusão do anel, segmentos de anel quebrados, migração de segmentos, erosão recorrente, necrose corneana, perfuração, vascularização e ceratite infecciosa¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. Coskunseven *et al.*¹⁷⁶ relataram 1,3% dos casos com migração segmentar, 0,2% casos de *melting* corneano e 0,1% caso de infecção leve, com uma taxa geral de complicações de 5,7% (49 de 850 olhos). A estabilidade no longo prazo tem sido demonstrada em adultos, mas menos na população pediátrica, tem sido associada a um risco maior de progressão¹⁸²⁻¹⁸⁴.

O implante de segmentos ICRS (AS) Keraring® em olhos com ceratocone com astigmatismo assimétrico/irregular (fenótipos tipos 2 e 3) melhoraram os parâmetros visuais, topográficos e refrativos com segurança e eficácia clínica.

6.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Limitações do presente estudo incluem a falta de um grupo controle com implante de segmento simétrico de ICRS para comparação, o desenho do estudo, que embora tenha sido prospectivo, idealmente com um grupo controle poderia ser um ensaio clínico randomizado e o tempo de seguimento de apenas 6 meses. Pesquisas futuras são necessárias para avaliar no longo prazo a segurança, a estabilidade e a eficácia dos resultados visuais, topográficos e refrativos do implante) Keraring® ICRS (AS) ICRS (AS).

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

- Nas condições desse estudo, a implantação dos segmentos assimétricos de anel intraestromal Keraring® ICRS (AS) em olhos com ceratocone fenótipos tipos 2 (*Duck*) e 3 (*Snowman*), caracterizados por irregularidades e/ou assimetrias do astigmatismo, sugeridos pelo nomograma da Mediphacos™, melhorou os parâmetros visuais, topográficos, refrativos e aberrométrico, no período de seguimento pós-operatório de 6 meses.
- Os resultados das comparações entre o pré e o pós-operatório de 3 meses, avaliando-se conjuntamente os olhos com os dois fenótipos, foram estatisticamente significativos para as variáveis LogMAR AVSC ($p < 0,001$), logMAR AVCC ($p < 0,001$); astigmatismo topográfico ($p < 0,001$), Kmax ($p < 0,001$), coma ($p < 0,001$), astigmatismo refracional ($p < 0,001$) e equivalente esférico ($p < 0,001$). Aos 6 meses foram verificados ganhos na AVSC e AVCC de 0,50 logMAR e 0,10 logMAR, respectivamente; e reduções de 2,55D no astigmatismo topográfico; 3,40 D no Kmax; 0,24 μm no coma; 2,00 D no astigmatismo refracional e 2,12 D no equivalente esférico. As medidas das variáveis aos 3 e 6 meses de pós-operatório foram sempre muito próximas, com diferenças muito pequenas entre elas, o que fica evidenciado pelo baixo tamanho de efeito em todas as comparações, denotando a estabilidade desses parâmetros nesse tempo de seguimento pós-operatório, exceto para a variável Kmax ($p = 0,027$).
- Os resultados das comparações entre o pré e pós-operatório de 3 meses para os ceratocones com fenótipo tipo 2 foram estatisticamente significativos para as variáveis LogMAR AVSC ($p = 0,001$), logMAR AVCC ($p = 0,006$); astigmatismo topográfico ($p < 0,001$), Kmax ($p < 0,001$), coma ($p = 0,007$) e equivalente esférico ($p = 0,004$); exceto para

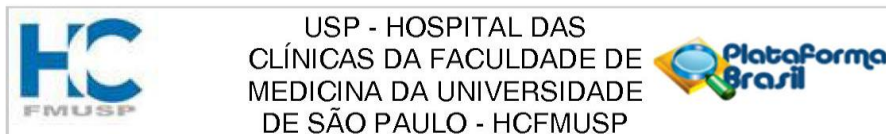
astigmatismo refracional ($p=0,125$). Aos 6 meses foram verificados ganhos na AVSC e AVCC de 0,30 LogMAR e 0,15 LogMAR, respectivamente; e reduções de 2,30 D no astigmatismo topográfico; 2,45 D no Kmax; 0,32 μm no coma; 1,63 D no astigmatismo refracional e 1,88 D no equivalente esférico. Os resultados das comparações de 3 e 6 meses de pós-operatório não foram estatisticamente significativos para nenhuma das variáveis avaliadas o que denota a estabilidade das variáveis nesse tempo de seguimento.

- Os resultados das comparações entre o pré e o pós-operatório de 3 meses para os ceratocones com fenótipo tipo 3 foram estatisticamente significativos para as variáveis LogMAR AVSC ($p<0,001$), logMAR AVCC ($p<0,001$); astigmatismo topográfico ($p<0,001$), Kmax ($p<0,001$) e equivalente esférico ($p=0,019$); exceto para coma ($p=0,083$) e astigmatismo refracional ($p=0,083$). Aos 6 meses foram verificados ganhos na AVSC e AVCC de 0,50 logMAR e 0,10 LogMAR, respectivamente; e reduções de 3,00D no astigmatismo topográfico; 5,20 D no Kmax; 0,09 μm no coma; 2,00 D no astigmatismo refracional e 4,25 D no equivalente esférico. Os resultados das comparações de 3 e 6 meses de pós-operatório não foram estatisticamente significativos para nenhuma das variáveis avaliadas o que denota a estabilidade das variáveis nesse tempo de seguimento.
- A implantação dos segmentos Keraring® ICRS (AS) foi segura e eficaz e melhorou parâmetros visuais, topográficos e refrativos nos pacientes com ceratocone dos fenótipos tipos 2 (*Duck*) e 3 (*Snowman*) O estudo mostrou estabilidade dos parâmetros avaliados no período de seguimento de 6 meses.

8 ANEXOS

8 ANEXO

- A. Documento de aprovação do estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo observacional tipo série de casos para validação de novo nomograma de implante de anel intraestromal (ICRS).

Pesquisador: Evandro Ribeiro Diniz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06996819.3.3002.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: MEDIPHACOS LIMITADA

DADOS DO PARECER

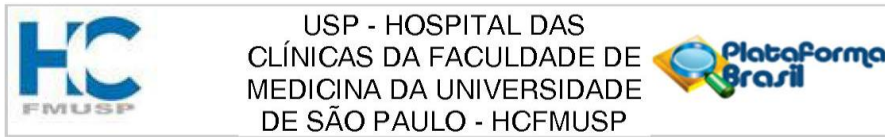
Número do Parecer: 4.680.429

Apresentação do Projeto:

Baseado em informações obtidas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1726360.pdf". Ceratocone é uma doença com características progressivas que leva a deformidade da córnea, com consequente perda de qualidade visual.

Desde a década de noventa, os anéis têm sido empregados de maneira segura e eficaz como forma de tratamento cirúrgico do ceratocone. Nos últimos dez anos, a técnica de implante com laser de femtosegundo aumentou ainda mais a segurança do procedimento. A escolha dos segmentos a serem implantados seguem nomogramas geralmente estabelecidos pelos fabricantes, adaptados pela experiência de cada serviço ou cirurgião. Os avanços propedêuticos trouxeram a possibilidade de análise de diversos parâmetros da córnea com ceratocone. E a classificação morfológica do ceratocone surge como uma forma promissora de aprimorar o planejamento cirúrgico. Em 2016, Fernández-Vega apresentou em sua tese de doutoramento na Universidade de Oviedo (Espanha), sob orientação do Professor Alfonso, uma proposta de nova classificação do ceratocone voltada ao implante de ICRS, baseada no estudo de 1171 olhos de 828 pacientes, avaliando parâmetros clínicos e morfológicos dos pacientes habitualmente utilizados na prática para a escolha dos segmentos de anel a serem implantados (13). Para tal, foram utilizados, além de dados clínicos de acuidade visual (AV) e refração, exames complementares como topografia e

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.680.429

tomografia de córnea e aberrometria, que geralmente apresentam-se alterados nos pacientes portadores de ceratocone. Neste estudo foram identificados cinco tipos de padrão morfológico do ceratocone, classificados de acordo com parâmetros relevantes no planejamento cirúrgico de ICRS, tais como: localização da ectasia, relação entre os eixos diagnósticos principais (refrativo mais plano, topográfico mais plano e comático), ortogonalidade do astigmatismo topográfico e sua simetria e elevação posterior da córnea. Partindo do princípio de que cada ceratocone é único e deve ser avaliado de forma individual e sistematizada para definição da abordagem cirúrgica mais adequada, uma análise pormenorizada de múltiplas variáveis (refracionais, topográficas, tomográficas, e aberrométricas) é essencial para um bom planejamento cirúrgico e consequente obtenção de resultado satisfatório. Por isso, o presente projeto de estudo visa avaliar os resultados do implante de anel intraestromal, baseando-se a escolha dos segmentos a serem implantados de acordo com uma proposta de nomograma (apêndice 1) baseada na classificação de Fernández-Vega / Alfonso (tabela 1). Objetivo: avaliar o resultado do implante de anel intraestromal com o emprego de nomograma atualizado para a escolha de segmentos. Tipo de estudo: observacional tipo série de casos. Local: Hospital Oftalmológico de Sorocaba – Banco de Olhos de Sorocaba, Sorocaba, SP, Brasil. Amostra: Serão avaliados os pacientes submetidos a implante de ICRS no Hospital Oftalmológico de Sorocaba – Banco de Olhos de Sorocaba. Procedimentos: Pacientes submetidos a implante de anel intraestromal serão avaliados no pós-operatório em relação a resultados clínicos refracionais, topográficos, tomográficos e aberrométricos. Métodos: Pacientes com indicação de implante de anel intraestromal serão divididos em cinco grupos não randomizados de acordo com a classificação do ceratocone e serão acompanhados no primeiro, sétimo, trigésimo, nonagésimo dia e finalmente com seis meses de pós-operatório.

Objetivo da Pesquisa:

Baseado em informações obtidas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1726360.pdf".

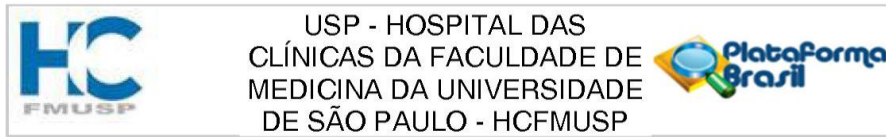
Objetivo Primário:

Avaliar o resultado do implante de anel intraestromal com o emprego de nomograma atualizado para a escolha dos segmentos.

Objetivo Secundário:

Avaliar o resultado de modelos de anel intraestromal recentemente incorporados às opções disponíveis no país.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.680.429

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Baseado em informações obtidas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1726360.pdf"

Riscos:

Os pacientes incluídos no estudo ficarão sujeitos aos riscos relacionados ao implante de ICRS. Trata-se de uma técnica cirúrgica consagrada no tratamento de ceratocone de acordo com a literatura médica vigente, sendo o implante utilizando-se o laser de femtosegundo considerado a técnica cirúrgica mais avançada e com menor risco de complicações.

Os principais riscos são: migração do segmento, o que pode exigir re-intervenção para reposicionamento; extrusão do segmento para a superfície da córnea, levando a explante do anel; e risco de infecção (ceratite), com necessidade de uso de antibióticos tópicos e/ou injetáveis(14).

Os exames previstos para o estudo oferecem riscos mínimos. Existe o risco do paciente sentir desconforto por ter que ficar parado mantendo fixação ocular contínua durante a execução dos exames, que geralmente têm duração de alguns segundos, não havendo risco de danos permanentes.

Benefícios:

Espera-se oferecer aos pacientes envolvidos resultados visuais iguais ou superiores ao tratamento baseados nos nomogramas anteriores, a partir da análise mais abrangente das características da córnea no pré-operatório.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Baseado em informações obtidas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1726360.pdf"

O projeto será realizado no Hospital de Olhos de Sorocaba e já foi aprovado pelo CEP local. Está sendo submetido a este CEP porque o projeto será objeto de tese do programa de Pós-Graduação, área de Oftalmologia FMUSP do candidato Evandro Ribeiro Diniz, sob orientação do Dr. Milton Ruiz Alves.

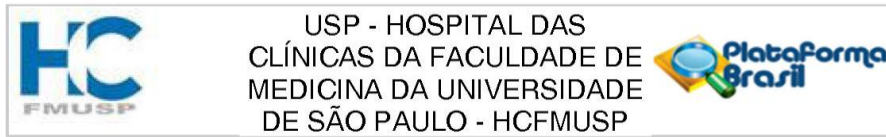
Desenho do estudo: estudo observacional de série de casos.

Hipótese: O novo nomograma proposto apresenta resultados superiores aos adotados atualmente.

Metodologia Proposta:

Estudo observacional tipo série de casos. Implante de anel (Keraring®, MEDIPHACOS – Belo

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.680.429

Horizonte, Brasil) com a técnica de laser de femtosegundo. A grade de opções de segmentos de anel compreendidos no nomograma encontra-se na tabela 2.2.3.1. Tamanho da amostra, triagem e alocação Serão incluídos 100 pacientes com indicação de implante de anel intraestromal no Hospital Oftalmológico de Sorocaba – Banco de Olhos de Sorocaba que consentirem livre e esclarecidamente a participarem do estudo. Os pacientes serão avaliados no pré-operatório por exame oftalmológico completo, tomografia de segmento anterior por método Scheimpflug e aberrometria, (já fornecida por meio do exame anterior).

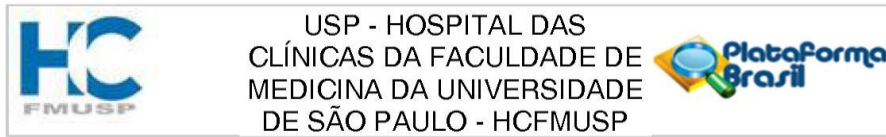
Poderão ser realizados outros exames diagnósticos a critério da equipe médica. De acordo com a classificação (Fernández-Vega / Alfonso) do ceratocone, os pacientes serão igualmente alocados em cinco grupos, e a escolha dos segmentos respeitará tal classificação. Os pacientes serão submetidos ao implante de ICRS com laser de femtosegundo (Intralase IFS) seguindo os passos cirúrgicos habituais da técnica na rotina da

instituição (a profundidade para confecção do túnel será padronizada em todos os casos em 120 micra a menos da espessura mínima na zona de implantação dos segmentos – 5 ou 6 mm, seguindo o nomograma proposto, com profundidade mínima de 330 micra e máxima de 400 micra. A espessura do segmento implantado não poderá ultrapassar 60% da espessura mínima na zona de implantação). A avaliação pós-operatória incluirá consultas no primeiro, sétimo, trigésimo, nonagésimo dia e finalmente com seis meses de pós-operatório. Poderão ser realizadas mais ou menos consultas à critério da equipe médica. Em todas as consultas será realizado exame oftalmológico de rotina, incluindo medida de acuidade visual com e sem correção, refração, biomicroscopia, tonometria e fundoscopia. Tomografia / aberrometria de córnea (método Scheimpflug) será realizada com 30 dias, sendo repetida com 3 e 6 meses. A tomografia de coerência óptica de segmento anterior (OCT-SA) será realizada com 30 e 180 dias, a fim de avaliação da profundidade do anel implantado (esquema de realização de exames durante o estudo encontra-se na tabela 3). Possíveis complicações inerentes à cirurgia de implante de anel, tais como infecção, migração ou extrusão do segmento serão avaliadas e manejadas de acordo com as melhores práticas para reabilitação do paciente. Os resultados serão analisados através de análise estatística descritiva. Todas as etapas do estudo serão realizadas nas dependências do Complexo Grupo BOS, situado à Rua Nabeck Shiroma, 210, no município de Sorocaba, São Paulo.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos no estudo pacientes com indicação de anel intraestromal de acordo com os critérios pré-estabelecidos na rotina da instituição (paquimetria em ponto mais fino maior ou igual a 400 micra, paquimetria em zona de implantação maior ou igual a 450 micra e ceratometria

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.680.429

máxima – Kmáx. – menor ou igual a 58D), sem evidências de progressão, de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade com capacidade para compreender e consentir livre e esclarecidamente sua participação no estudo.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos os indivíduos que possuem comorbidades oculares associadas com restrição significante de potencial de visão e/ou cirurgias oculares prévias, além daqueles que tenham sinais de progressão e indicação de associação com crosslinking, ou que por algum motivo apresentarem perda do acompanhamento no período pós-operatório.

Metodologia de Análise de Dados:

Os resultados serão analisados através de análise estatística descritiva.

Desfecho Primário:

Pacientes submetidos a implante de anel intraestromal apresentarão melhora no pós-operatório em relação a resultados clínicos refracionais, topográficos, tomográficos e aberrométricos com o emprego do novo nomograma.

Tamanho da amostra: 100

Patrocinador: Mediphacos S.A.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória presentes.

Em relação ao TCLE, documento "tcle_nomograma.doc":

No item 10. "COMPENSAÇÃO OU CUIDADOS MÉDICOS EM CASO DE DOENÇA OU DANO

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.", deve ser acrescentado que o tratamento médico na Instituição será gratuito, integral e pelo tempo que for necessário (Resolução 466, V.6)

No item 11. CUSTOS E PAGAMENTO

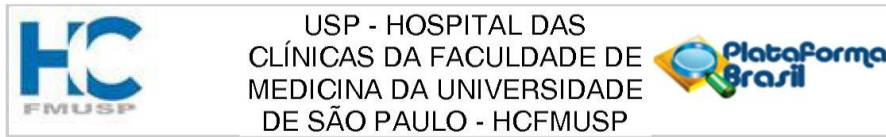
"Você não precisará pagar por nenhum dos procedimentos do estudo, visitas médicas ou pela cirurgia."

Cabe explicitar como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes;(Resolução 466, IV.3.g)

No item 14. AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"Você (ou seu representante legal autorizado) receberá uma cópia assinada e datada deste termo de consentimento. O termo original assinado e datado ficará nos arquivos do seu médico do

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.680.429

estudo." A palavra cópia deve ser substituída por VIA.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em relação ao TCLE, documento "tcle_nomograma.doc":

1. Deve ser acrescentado que o tratamento médico na Instituição será gratuito, integral e pelo tempo que for necessário (Resolução 466, V.6)
2. Cabe explicitar como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes;(Resolução 466, IV.3.g)
3. A palavra cópia do TCLE deve ser substituída por VIA.

Termos adequados de acordo com a legislação vigente.

Nenhum conflito ético.

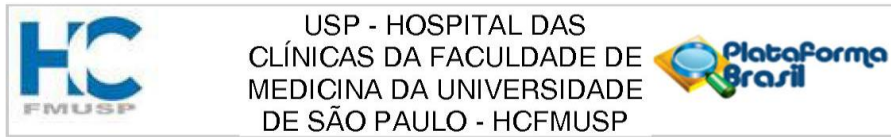
Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado;b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1726360.pdf	03/04/2021 21:09:27		Aceito
Outros	Oficio_269_Aptovacao_Depto_Oftalmologia_HCFMUSP.png	03/04/2021 21:08:02	Evandro Ribeiro Diniz	Aceito
Outros	emenda_inclusao_HCUSP.pdf	08/02/2021 19:07:41	Evandro Ribeiro Diniz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	protocolo_anel_final.docx	22/01/2019 21:29:37	Evandro Ribeiro Diniz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	tcle_nomograma.doc	22/01/2019 21:28:56	Evandro Ribeiro Diniz	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.680.429

Ausência	tcle_nomograma.doc	22/01/2019 21:28:56	Evandro Ribeiro Diniz	Aceito
Declaração do Patrocinador	patrocinio.pdf	22/01/2019 21:23:02	Evandro Ribeiro Diniz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Abril de 2021

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Olivares Jiménez JL, Guerrero Jurado JC, Bermudez Rodriguez FJ, Serrano Laborda D.. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci.* 1997;74(3):147-51.
2. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319.
3. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO; Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):527-35.
4. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond).* 2008;22(4):534-41.
5. Rafati S, Hashemi H, Nabovati P, Doostdar A, Yekta A, Aghamirsalim M. Demographic profile, clinical, and topographic characteristics of keratoconus patients attending at a tertiary eye center. *J Curr Ophthalmol.* 2019;31(3):268-74.
6. Tan JCK, Nguyen V, Fenwick E, Ferdi A, Dinh A, Watson SL. Vision-related quality of life in keratoconus: A Save Sight Keratoconus Registry Study, *Cornea.* 2019;38(5): 600-4.
7. Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. Measurement of quality of life in keratoconus, *Cornea.* 2020;39(3):386-93.
8. Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, Alió Del Barrio JL, Barua A, Ang M, Mehta JS, Said DG, Dua HS, Ambrósio R Jr, Ting DSJ. Management of keratoconus: an updated review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1212314.

9. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-69.
10. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, Shin JA, Sterling JL, Wagner H, Gordon MO. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(13):2537-46.
11. Riau A, Htoon H, Alió Del Barrio J, Nubile M, El ZM, Mastropasqua L, Alió JL, Mehta JS. Femtosecond laser-assisted stromal keratophakia for keratoconus: a systemic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2021;41:1965-79.
12. Hwang S, Chung T, Han J, Kim K, Lim D. Corneal transplantation for keratoconus in South Korea. *Sci Rep*. 2021; 11(1):12580.
13. Chan C. Corneal cross-linking for keratoconus: current knowledge and practice and future trends. *Asia-Pacific J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(6):557-64
14. Barbisan PRT, Pinto RDP, Gusmão CC, de Castro RS, Arieta CEL. Corneal collagen cross-linking in young patients for progressive keratoconus. *Cornea*. 2020;39(2):186-91.
15. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, O'Brart NA. Corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus and corneal ectasia: seven-year follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1154-63.
16. Poli M, Lefevre A, Auxenfans C, Burillon C. Corneal collagen cross-linking for the treatment of progressive corneal ectasia: 6-year prospective outcome in a French population. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):654-62.

17. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(1):41-6.
18. Henriquez MA, Villegas S, Rincon M. Long-term efficacy, and safety after corneal collagen crosslinking in pediatric patients: three-year follow-up. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(4):415-8.
19. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK; United States Crosslinking Study Group. United States Multicenter Clinical Trial of corneal collagen crosslinking for keratoconus treatment. *Ophthalmology.* 2017;124(9):1259-70.
20. Padmanabhan P, Rachapalle RS, Rajagopal R, Natarajan R, Iyer G, Srinivasan B, Narayanan N, Lakshmipathy M, Agarwal S. Corneal collagen crosslinking for keratoconus in pediatric patients-long-term results. *Cornea.* 2017;36(2):138-43.
21. Angelo L, Gokul Boptom A, McGhee C, Ziaei M. Corneal crosslinking: present and future. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2022;11:441-52.
22. Gadhvi K, Romano V, Fernández-Vega Cueto L, Aiello F, Day A, Allan B. Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: multisurgeon results. *Am J Ophthalmol.* 2019;201:54-62.
23. Patil M, Mehta J. Lamellar keratoplasty for advanced keratoconus. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2020;9:580-8.
24. Dua HS, Freitas R, Mohammed I, Ting DSJ, Said DG. The pre-Descemet's layer (Dua's layer, also known as the Dua-Fine layer and the pre-posterior limiting lamina layer): Discovery, characterization, clinical and surgical applications, and the controversy. *Prog Retin Eye Res.* 2023;Jan 13:101161.

-
25. Dua HS, Said DG. Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK): Science and surgery. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT. editors. *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing; 2022. pp. 469-90.
26. García de Oteyza G, González Dibildox L, Vázquez-Romo K, Tapia Vázquez A, Dávila Alquisiras J, Martínez-Báez B, García-Albisua AM, Ramírez M, Hernández-Quintela E. Bowman layer transplantation using a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(3):261-6.
27. Zygoura V, Birbal R, van Dijk K, Parker J, Baydoun L, Dapena I, Melles GRJ. Validity of Bowman layer transplantation for keratoconus: visual performance at 5-7 years. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(7):e901-2.
28. Dragnea D, Birbal R, Ham L, Dapena I, Oellerich S, van Dijk K, Melles GRJ. Bowman layer transplantation in the treatment of keratoconus. *Eye Vis (Lond)*. 2018;5:24.
29. Blasberg C, Geerling G, Schrader S. [Bowman layer transplantation in progressive keratoconus - what is it good for?] *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017;234(6):776-9. German.
30. Jadidi K, Mosavi S. Keratoconus treatment using femtosecond-assisted intrastromal corneal graft (FAISCG) surgery: a case series. *Int Med Case Rep J*. 2018;11:9-15.
31. Jafarinasab M, Hadi Y, Espandar G. Femtosecond laser-assisted allogenic additive stromal keratoplasty with or without excimer laser donor keratomileusis for management of keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(4):691-7.
32. Ganesh S, Brar S. Femtosecond intrastromal lenticular implantation combined with accelerated collagen cross-linking for the treatment of keratoconus—initial clinical result in 6 eyes. *Cornea*. 2015;34(10):1331-9.

-
33. Riau A, Htoon H, Alió Del Barrio J, Nubile M, El ZM, Mastropasqua L, Alió JL, Mehta JS. Femtosecond laser-assisted stromal keratophakia for keratoconus: a systemic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2021;41(5):1965-79.
34. Alio Del Barrio J, El Zarif M, de Miguel M, Azaar A, Makdissy N, Harb W, El Achkar I, Jawad ZA, De Miguel MP. Cellular therapy with human autologous adipose-derived adult stem cells for advanced keratoconus. *Cornea*. 2017;36(8):952-60.
35. Alió J, Alió Del Barrio J, El Zarif M, Azaar A, Makdissy N, Khalil C, Harb W, El Achkar I, Jawad ZA, De Miguel MP. Regenerative surgery of the corneal stroma for advanced keratoconus: 1-year outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2019;203:53-68.
36. Alio Del Barrio J, Arnalich-Montiel F, De Miguel M, El Zarif M, Alio J. Corneal stroma regeneration: preclinical studies. *Exp Eye Res*. 2021;202:108314.
37. El Zarif M, Alió J, Alió Del Barrio J, Abdul JK, Palazón-Bru A, Abdul JZ, Abdul Jawad Z, De Miguel MP, Makdissy N. Corneal stromal regeneration therapy for advanced keratoconus: long-term outcomes at 3 years. *Cornea*. 2021;40(6):741-54.
38. Lu Y, Vitart V, Burdon K, Khor C, Bykhovskaya Y, Mirshahi A, Hewitt AW, Koehn D, Hysi PG, Ramdas WD, Zeller T, Vithana EN, Cornes BK, Tay WT, Tai ES, Cheng CY, Liu J, Foo JN, Saw SM, Thorleifsson G, Stefansson K, Dimasi DP, Mills RA, Mountain J, Ang W, Hoehn R, Verhoeven VJ, Grus F, Wolfs R, Castagne R, Lackner KJ, Springelkamp H, Yang J, Jonasson F, Leung DY, Chen LJ, Tham CC, Rudan I, Vataavuk Z, Hayward C, Gibson J, Cree AJ, MacLeod A, Ennis S, Polasek O, Campbell H, Wilson JF, Viswanathan AC, Fleck B, Li X, Siscovick D, Taylor KD, Rotter JI, Yazar S, Ulmer M, Li J, Yaspan BL, Ozel AB, Richards JE, Moroi SE, Haines JL, Kang JH, Pasquale LR, Allingham RR, Ashley-Koch A; NEIGHBOR Consortium; Mitchell P, Wang JJ, Wright AF, Pennell C, Spector TD,

Young TL, Klaver CC, Martin NG, Montgomery GW, Anderson MG, Aung T, Willoughby CE, Wiggs JL, Pang CP, Thorsteinsdottir U, Lotery AJ, Hammond CJ, van Duijn CM, Hauser MA, Rabinowitz YS, Pfeiffer N, Mackey DA, Craig JE, Macgregor S, Wong TY. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet.* 2013;45(2):155-63.

39. Bykhovskaya Y, Margines B, Rabinowitz Y. Genetics in keratoconus: where are we? *Eye Vis.* 2016;3:16.

40. Cehajic-Kapetanovic J, Singh M, Zrenner E, MacLaren R. Bioengineering strategies for restoring vision. *Nat Biomed Eng.* 2023;7(4):387-404.

41. Ambrosio R, Jr, Machado A, Leao E, Lyra J, Salomao M, Esporcatte L, da Fonseca Filho JBR, Ferreira-Meneses E, Sena NB Jr, Haddad JS, Costa Neto A, de Almeida GC Jr, Roberts CJ, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Bühren J, Kohlen T, Kezirian GM, Hafezi F, Hafezi NL, Torres-Netto EA, Lu N, Kang DSY, Kermani O, Koh S, Padmanabhan P, Taneri S, Trattler W, Gualdi L, Salgado-Borges J, Faria-Correia F, Flockerzi E, Seitz B, Jhanji V, Chan TCY, Baptista PM, Reinsteinst DZ, Archer TJ, Rocha KM, Waring GO 4th, Krueger RR, Dupps WJ, Khoramnia R, Hashemi H, Asgari S, Momeni-Moghaddam H, Zarei-Ghanavati S, Shetty R, Khamar P, Belin MW, Lopes BT. Optimized artificial intelligence for enhanced ectasia detection using scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical data. *Am J Ophthalmol.* 2023;251:126-42.

42. Lopes BT, Ramos IC, Salomão MQ, Guerra FP, Schallhorn SC, Schallhorn JM, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Price FW Jr, Price MO, Reinsteinst DZ, Archer TJ, Belin MW, Machado AP, Ambrósio R Jr. Enhanced tomographic assessment to detect corneal ectasia based on artificial intelligence. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:223-32.]

43. Chen X, Zhao J, Iselin K, Borroni D, Romano D, Gokul A, McGhee CNJ, Zhao Y, Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ziaei M, Kaye S, Romano V,

Zheng Y. Keratoconus detection of changes using deep learning of colour-coded maps. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021;6(1):e000824.

44. Almeida GC Jr, Guido RC, Balarin Silva HM, Brandão CC, de Mattos LC, Lopes BT, Machado AP, Ambrósio R Jr. New artificial intelligence index based on Scheimpflug corneal tomography to distinguish subclinical keratoconus from healthy corneas. *J Cataract Refract Surg.* 2022;48(10):1168-74.

45. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(8):1117-22.

46. Vega-Estrada A, Alio JL. The use of intracorneal ring segments in keratoconus. *Eye Vis (Lond).* 2016; 3: 8.

47. Baptista PM, Marques JH, Neves MM, Gomes M, Oliveira L. Asymmetric thickness intracorneal ring segments for keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:4415-21.

48. Burris TE. Intrastromal corneal ring technology: results and indications. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998;9(4):9-14.

49. Fernandez-Vega Cueto L, Lisa C, Poo-Lopez A, Madrid-Costa D, Merayo-Llodes J, Alfonso JF. Intrastromal corneal ring segment implantation in 409 paracentral keratoconic eyes. *Cornea.* 2016;35:1421-6.

50. Abd Elaziz MS, El Saebay Sarhan AR, Ibrahim AM, Elshafy Haggag HA. Anterior segment changes after femtosecond laser-assisted implantation of a 355-degree intrastromal corneal ring segment in advanced keratoconus. *Cornea.* 2018;37(11):1438-43.

51. Abdellah M, Ammar H. Femtosecond laser implantation of a 355-degree intrastromal corneal ring segment in keratoconus: a three-year follow-up. *J Ophthalmol.* 2019;2019:6783181.

-
52. de Araujo B, Kubo L, Marinho D, Kwitko S. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation according to age: 5-year follow-up cohort study. *Int Ophthalmol*. 2020;40(11):2847-54.
53. Kang M, Byun Y, Yoo Y, Whang W, Joo C. Long-term outcome of intrastromal corneal ring segments in keratoconus: five-year follow up. *Sci Rep*. 2019;9(1):315.
54. Peris-Martínez C, Hernández-Díaz M, Roig-Revert M, Alfonso-Muñoz E, Montolío-Marzo S, Monsálvez-Romín D. Two-year follow-up of intracorneal ring segments implantation in adolescent patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 2021;37(2):91-7.
55. Giacomini NT, Mello GR, Medeiros CS, Kiliç A, Serpe CC, Almeida HG, Kara-Junior N, Santhiago MR. Intracorneal Ring Segments Implantation for Corneal Ectasia. *J Refract Surg*. 2016 Dec 1;32(12):829-839.
56. Alio JL, Pinero DP, Daxer A. Clinical outcomes after complete ring implantation in corneal ectasia using the femtosecond technology: a pilot study. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1282-90.
57. Barugel R, David C, Kallel S, Borderie M, Cuyaubère R, Goemaere I, Borderie V, Bouheraoua N. Comparative study of asymmetric versus non-asymmetric intrastromal corneal ring segments for the management of keratoconus. *J Refract Surg*. 2021;37(8):552-61.
58. Abad JC, Arango J, Tobon C. Comparison of astigmatism correction using shorter arc length 90°/120° asymmetric intacs severe keratoconus versus 150° single-segment intacs severe keratoconus in asymmetric keratoconus. *Cornea*. 2011;30(11):1201-6.
59. Alfonso JF, Lisa C, Fernández-Vega Cueto L, Poo A, Madrid D. Clasificación del queratocono basada en fenotipos clínicos. In: Del Buey Sayas MA,

Peris Martínez C, editors. Influência del astigmatismo congénito en la morfología del queratocono. Biomecánica y arquitectura corneal. España, Barcelona: Elsevier, Vol Monografías SECOIR, 2014. p.165-84.

60. Prisant O, Pottier E, Guedj T, Hoang Xuan T. Clinical outcomes of an asymmetric model of intrastromal corneal ring segments for the correction of keratoconus. *Cornea*. 2020;39(2):155-60.

61. Sandes J, Stival L, de Ávila M, Ferrara P, Ferrara G, Magacho L, Araújo LPN, Torquetti L. Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with 140-degree of arc in patients with corneal ectasia. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(5):802-6.

62. Torquetti L, Cunha P, Luz A, Kwitko S, Carrion M, Rocha G, Signorelli A, Coscarelli S, Ferrara G, Bicalho F, Neves R, Ferrara P. Clinical outcomes after implantation of 320°-arc length intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *Cornea*. 2018;37(10):1299-305.

63. Warrak E, Serhan H, Ayash J, Wahab C, Baban T, Daoud R, Sammouh FK. Long-term follow up of intracorneal ring segment implantation in 932 keratoconus eyes. *J Fr Ophthalmol*. 2020;43(10):1020-4.

64. Keraring®: Nomograma 2018. Keraring Surgical Planning. Disponível em: http://mediphacos.com/wp-content/uploads/2020/11/Nomogram_Keraring_2018_V2-2.pdf Acesso em: 16/08/2021.

65. Wyman A. Benedict Duddell: pioneer oculist of the 18th century. *J R Soc Med*. 1992(7);85:412-5.

66. Nottingham J. Practical observations on conic cornea, and on the short sight, and other defects of vision connected with it. London: J. Churchill, 1854.

-
67. Bowman W. On conical cornea and its treatment by operation. *Ophthalmic Hosp Rep and JR Lond Ophthalmic Hosp.* 1859;9:157.
68. Horner JF. Zur Behandlung des keratoconus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 1869.
69. Pearson RM. Kalt, keratoconus and contact lens. *Optom Vis Sci.* 1989;66(9):643-6.
70. Amsler M. The 'form fruste' of keratoconus. *Wien Klin Wochenschr.* 1961;73:842-3.
71. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(12):1426-35.
72. Soiberman U, Foster JW, Jun AS, Chakravarti S. Pathophysiology of Keratoconus: what do we know today. *Open Ophthalmol J.* 2017;11(6):252-61.
73. Lui Netto A, Almeida DB, Formentin L, Alves MR, Alves M, Antunes-Foschini RMS. Ceratocone: do diagnóstico às modalidades terapêuticas atuais. In CBO; Paula JS, Rocha J organizadores. *Pro-Oftalmo Programa de Atualização em Oftalmologia. Ciclo 1.* Porto Alegre: Artmed Pan Americana, 2018. p.37-102.
74. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: a review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf.* 2020;18(3):363-73.
75. Gorskova EN, Sevost'ianov EN. Epidemiology of keratoconus in the Urals. *Vestn Oftalmol.* 1998;114(4):38-40.
76. Hashemi H, Khabazkhoob M, Fotouhi A. Topographic keratoconus is not rare in an Iranian population: the Tehran Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2013;20(6):385-91.

-
77. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, Valadkhan M, Mortazavi M, Hashemi A, Khabazkhoob M. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*. 2020;39(2):263-70.
78. Torres Netto E, Al-Otaibi W, Hafezi N, Kling S, Al-Farhan H, Randleman J, Hafezi E. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(10):1436-41.
79. Papali'i-Curtin A, Cox R, Ma T, Woods L, Covello A, Hall R. Keratoconus prevalence among high school students in New Zealand. *Cornea*. 2019;38(11):1382-9.
80. Godefrooij DA, Wit G A, Uiterwaal CS, Imhoff SM, Wisse RPL. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169-72.
81. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye*. 2004;18(4):379-83.
82. Millodot M, Shneor E, Albou S, Atlani E, Gordon-Shaag A. Prevalence, and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2011;18(2):91-7.
83. Fink BA, Wagner H, Steger-May K, Rosenstiel C, Roediger T, McMahon TT, Gordon MO, Zadnik K. Differences in keratoconus as a function of gender. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):459-68.
84. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy, and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(8):834-6.

-
85. Bykhovskaya Y, Rabinowitz YS. Update on the genetics of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2021;202:108398.
86. McAnema L, Doyle F, O’Keefe M. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(3):229-39.
87. Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Pahlevani R, Rajabi MT. Association between diabetes and keratoconus: a case-control study. *Cornea* 2014; 33(12):1271-3.
88. Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye.* 2003;26(3):139-46.
89. Gondhowiardjo TD, van Haeringen NJ, Volker-Dieben HJ, Beekhuis HW, Kok JH, van Rij G, Pels L, Kijlstra A. Analysis of corneal aldehyde dehydrogenase patterns in pathologic corneas. *Cornea.* 1993;12(2):146-54.
90. Mackiewicz Z, Määttä M, Stenman M, Konttinen YT, Tervo L, Konttinen YT. Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea.* 2006;25(5):603-10.
91. Seppälä HPS, Määttä M, Rautia M, Mackiewicz Z, Tuisku I, Tervo T, Konttinen YT . EMMPRIN and MMP1 in keratoconus. *Cornea.* 2006;25(3):325-30.
92. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The genetics of keratoconus: a review. *Reprod Syst Sex Disord.* 2012;(Suppl 6):001.
93. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, Javadi MA, Rafati N. Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea.* 2008;27(8):874-8.
94. International HapMap 3 Consortium; Altshuler DM, Gibbs RA, Peltonen L, Altshuler DM, Gibbs RA, Peltonen L, Dermitzakis E, Schaffner SF et al.. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature.* 2010 Sep 2;467(7311):52-8.

-
95. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol.* 2017; 62(6):770-83.
96. Wang Y, Rabinowitz Y, Rotter J, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet.* 2000;93(5):403-9.
97. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optom Vis Sci.* 2013;90(5):448-54.
98. Critchfield J, Calandra A, Nesburn A, Kenney MC. Biomechanical studies of normal and keratoconus cornea. *Exp Eye Res.* 1988;46(6):953-63.
99. Buddecke E, Wollensak J. Acid mucopolysaccharide and glycoprotein in the human cornea in relation to age and keratoconus. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1966;171(2):105-20. German.
100. Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, Chang SH, Zhou X, Loushin G, Sugar J, Feder RS. Alpha-2-Macroglobulin levels in normal and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(12):4008-14.
101. Funderburgh JL, Hevelone ND, Roth MR, Funderburgh ML, Rodrigues MR, Nirankari VS, Conrad GW. Decorin and biglycan of normal and pathological human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(10):1957-64.
102. Joseph R, Srivastava O, Pfister R. Differential epithelial and stromal protein profiles in keratoconus and normal human cornea. *Exp Eye Res.* 2011;92(4):282-98.
103. Funderburgh JL, Panjwani N, Conrad GW, Baum J. Altered keratan sulphate epitopes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(10):2278-81.

-
104. Zimmermann DR, Fischer RW, Winterhalter KH, Witmer R, Vaughan L. Comparative studies of collagens in normal and keratoconus corneas. *Exp Eye Res.* 1998;46(3):431-42.
105. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res.* 1986;18(1):1-10.
106. Hayes S, Boote C, Tuft S, Quantock AJ, Meek KM. A study of corneal thickness, shape and collagen organization in keratoconus using video keratography and X-ray scattering techniques. *Exp Eye Res.* 2007;84(3):423-34.
107. Oxlund H, Simonsen AH. Biochemical studies of normal and keratoconus corneas. *Acta Ophthalmologica.* 1985;63(6):666-9.
108. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2004;32(2): 211–217
109. Polack FM. Contributions of electron microscopy to the study of corneal pathology. *Surv Ophthalmol.* 1976;20:375-414.
110. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, Bron AJ. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(6):1948-1956.
111. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implications in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(1):121-9.
112. Fontes BM, Ambrósio R Jr, Velarde GC, Nosé W. Ocular response analyzer measurements in keratoconus with normal central corneal thickness compared with matched normal control eyes. *J Refract Surg.* 2011;27(3):209-15.

-
113. Ambrósio R Jr., Ramos I, Luz A, Faria FC, Steinmueller A, Krug M, Belin MW, Roberts CJ. Dynamic ultra-high-speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties. *Rev Bras Oftalmol.* 2013;72(2):99-102.
114. Shao, P., Eltony, AM, Seiler, TG, Pineda R, Yun SH. Spatially resolved Brillouin spectroscopy reveals biomechanical abnormalities in mild to advanced keratoconus in vivo. *Sci Rep.* 2019;16;9(1):7467.
115. Lim L, Wei RH, Chan WK, Tan DTH. Evaluation of keratoconus in Asians: role of Orbscan II and Tomey TMS-2 corneal topography. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):390-400.
116. Quisling S, Sjoberg S, Zimmerman MB, Goins K. Comparison of Pentacam and Orbscan IIZ on posterior curvature topography measurements in keratoconus eyes. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1629-32.
117. Ambrósio R Jr, Alonso RS, Luz A, Velaverde LGC. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: Tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(11):1851-9.
118. Ting D, Rana-Rahman R, Chen Y, Bell D, Danjoux J, Morgan S, Ghosh S, Baylis O. Effectiveness and safety of accelerated (9mW/cm²) corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: a 24-month follow-up. *Eye.* 2019;33(5):812-8.
119. Duncan J, Belin M, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond).* 2016;3:6.
120. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat L. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(5):796-801.

-
121. Wittig-Silva C, Chan E, Islam F, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014;121(4):812-21.
122. Gomes J, Tan D, Rapuano C, Belin M, Ambrósio R, Jr, Guell J, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-69.
123. Belin M, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: a new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(12):2831-4.
124. Agrawal VB. Characteristics of keratoconus patients at a tertiary eye center in India. *J Ophthalmol Vis Res*. 2011;6(2):87-91.
125. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*. 2011;30(12):1510-6.
126. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypo osmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(4):621-4.
127. Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Spörl E, Pillunat LE. Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in keratoconus. Results from Dresden. *Ophthalmology*. 2009;106(2):133-40.German.
128. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK; United States Crosslinking Study Group. United States Multicenter Clinical Trial of corneal collagen crosslinking for keratoconus treatment. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1259-70.

-
129. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Brunce C, Amissah-Arthur KN, Patway S, McDonnel PJ, Hamada S. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;24(3):CD010621.
130. Greenstein SA, Hersch PS. Characteristics influencing outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconus and ectasia: implications for patient selection. *J Cataract Surg.* 2013;39(8):1133-40.
131. Yeung SN, Lichtinger A, Ku JYF, Kim P, Low SAW, Rootman DS. Intracorneal ring segment explantation after intracorneal ring segment implantation combined with same-day corneal collagen crosslinking in keratoconus. *Cornea* 2013;32(12):1617-20.
132. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(10):1768-73.
133. Sekundo W, Stevens JD. Surgical treatment of keratoconus at the turn of the 20th century. *J Refract Surg.* 2001;17(1):69-73.
134. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease – A review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38(2):154-67.
135. Ganesh S, Shetty R, D'Souza S, Ramachandran S, Mathew K. Intrastromal corneal ring segments for management of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):451-5.
136. Miranda D, Sartori M, Francesconi C, Allwmann N, Ferrara P, Campos M. Ferrara intraestromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J Refract Surg* 2003;19(6):645-53.
137. Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L, Riley C, Joslin CE, Weissman BA, Fink BA, Edrington TB, Olafsson HE, Zadnik K; Clek Study Group.

Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(6):923-30.

138. Sarnicola V, Toro P, Gentile D, Hannush SB. Descemetic DALK and predescemetic DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus. *Cornea.* 2010;29(1):53-9.

139. Jones MNA, Armitage WJ, Ayliffe W, Larkim F, Kaye SB; NHSBT Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists (OTAG Audit Study 5). Penetrating and deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: a comparison of graft outcomes in the United Kingdom. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(12):5625-9.

140. Han DCY, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DTH. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(5):744-51.e.1.

141. Javadi MA, Feizi S, Yazdani S, Mirbabae F. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for keratoconus: a clinical trial. *Cornea.* 2010;29(4):365-71.

142. Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, Koytak A, Kurnaz E, Cinar Y, Ozertük Y. Long-term results of deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):760-7.e1.

143. Van Dijk K, Parker J, Baydoun L, Ilyas A, Dapena I, Groeneveld-Van Beek E, Melles GR Bowman layer transplantation: 5-year results. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(6):1151--8.

144. van Dijk K, Liarakos V, Parker J, Ham L, Lie J, Groeneveld-van Beek E, Melles GR. Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus. *Ophthalmology.* 2015;122(5):909-17.

-
145. Barraquer JL. Base da queratoplastia refractiva. Arch Soc Amer Oftal Optom. 1965;5:179-17.
146. Blavatskaia DED. The use of intralamellar homoplasty in order to reduce refraction of the eye. Uberstzt Aus Oftalmol Zh. 1966;7:530-7.
147. Cornealring. História do corneal ring. Disponível em: <http://www.cornealring.com/index.php>. Acessado em: 16/08/2021.
148. Nosé W, Neves RA, Burris TE, Schanzlin DJ, Belfort Jr R. Intrastromal corneal ring: 12-month sighted myopic eyes. J Refract Surg. 1996;12(1):20-8.
149. Burris TE, Holmes-Higgin DK, Silvestrini TA, Acholl JA, Proudfoot RA, Baker PC. Corneal asphericity in eye bank eyes implanted with the intrastromal corneal ring. J Refract Surg. 1997;13(6):556-67.
150. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease – a review. Clin Exp Ophthalmol. 2010;38(2):154-67.
151. Barraquer JI. Modification of refraction by means of intracorneal inclusions. Int Ophthalmol Clin. 1966;6(1):53-78.
152. Fleming JF, Wan WL, Schanzlin DJ. The theory of corneal curvature changes with the Intrastromal Corneal Ring. CLAO J. 1989;15(2):146-50.
153. Höfling-Lima AL, Saroti MF. Anel corneano intrastromal. In: Höfling-Lima AL, Nishiwaki-Dantas MC, Alves MR (eds): Doenças Externas da Córnea. CBO. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2016-2017. p.520.
154. Hersh P, Issa R, Greenstein S. Corneal crosslinking and intracorneal ring segments for keratoconus: a randomized study of concurrent versus sequential surgery. J Cataract Refract Surg. 2019;45(6):830-9.

-
155. Coskunseven E, Jankov M, Grentzelos M, Plaka A, Limnopoulou A, Kymionis G. Topography-guided transepithelial PRK after intracorneal ring segments implantation and corneal collagen CXL in a three-step procedure for keratoconus. *J Refract Surg.* 2013;29(1):54-8.
156. Coskunseven E, Sharma D, Grentzelos M, Sahin O, Kymionis G, Pallikaris I. Four-stage procedure for keratoconus: icrs implantation, corneal cross-linking, toric phakic intraocular lens implantation, and topography-guided photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2017;33(10):683-9.
157. Shetty R, Israni N, Ramuka S, Dadachanji Z, Roy A, Mehra R, Lalgudi VG. Intracorneal ring segments followed by simultaneous topography-guided removal of epithelium and stroma with accelerated collagen cross-linking for keratoconus (I-TRESK/CXL). *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;10(2):152-60.
158. Coskunseven E, Jankov M, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis G. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(12):2084–91.
159. Yeung S, Ku J, Lichtinger A, Low S, Kim P, Rootman D. Efficacy of single or paired intrastromal corneal ring segment implantation combined with collagen crosslinking in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(8):1146-51.
160. Rocha G, Ibrahim T, Gulliver E, Lewis K. Combined phototherapeutic keratectomy, intracorneal ring segment implantation, and corneal collagen cross-linking in keratoconus management. *Cornea.* 2019;38(10):1233-8.
161. Iovieno A, Légaré M, Rootman D, Yeung S, Kim P, Rootman D. Intracorneal ring segments implantation followed by same-day photorefractive keratectomy and corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2011;27:915-8.

-
162. Coskunseven E, Onder M, Kymionis GD, Diakonis VF, Arslan E, Tsiklis N, Bouzoukis DI, Pallikaris I. Combined Intacs and posterior chamber toric implantable Collamer lens implantation for keratoconic patients with extreme myopia. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(3):387-9.
163. Alfonso JF, Lisa C, Fernández-Vega L, Madrid-Costa D, Poo-López A, Montés-Micó R. Intrastromal corneal ring segments and posterior chamber phakic intraocular lens implantation for keratoconus correction. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(4):706-13.
164. Kamburoğlu G, Ertan A, Bahadır M. Implantation of Artisan toric phakic intraocular lens following Intacs in a patient with keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(3):528-30.
165. Almodin EM, Almodin F, Almodin J. Association of Ferrara Intracorneal Ring Segments with Phakic Intraocular Lens for improved visual acuity in young keratoconus patients: A Case Series. *Int J Kerat Ect Cor Dis.* 2019;8(1):23-8.
166. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavior sciences.* 2^a ed. New York: Academic Press, 1988.
167. Fernández-Vega-Cueto L, Lisa C, Alfonso-Bartolozzi B, Madrid-Costa D, Alfonso JF. Intrastromal corneal ring segment implantation in paracentral keratoconus with perpendicular topographic astigmatism and comatic axis. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(4):1540-5.
168. Alfonso JF, Fernández-Vega Cueto L, Baamonde B, Merayo-Llodes J, Madrid-Costa D, Montés-Micó R. Inferior intrastromal corneal ring segments in paracentral keratoconus with no coincident topographic and coma axis. *J Refract Surg.* 2013;29(4):266-72.

-
169. Amanzadeh K, Elham R, Jafarzadepur E. Effects of single-segment Intacs implantation on visual acuity and corneal topographic indices of keratoconus. *J Curr Ophthalmol*. 2017;29(3):189-93.
170. Fahd DC, Alameddine RM, Nasser M, Awwad ST. Refractive and topographic effects of single-segment intrastromal corneal ring segments in eyes with moderate to severe keratoconus and inferior cones. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(7):1434-40.
171. Tan B, Baker K, Chen Y-L, Lewis JW, Shi L, Swartz T, Wang M. How keratoconus influences optical performance of the eye. *J Vis*. 2008;8(2):13.1-10.
172. Choi D, Appukuttan B, Binek SJ, Planck SR, Stout JT, Rosenbaum JT, Smith JR. Prediction of Cis-regulatory elements controlling genes differentially expressed by retinal and choroidal vascular endothelial cells. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2008;1(1):37-45.
173. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Jankov MR, Pallikaris IG. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):775-9.
174. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(4):812-20.
175. Rabinowitz YS. INTACS for keratoconus and ectasia after LASIK. *Int Ophthalmol Clin*. 2013;53(1):27-39.
176. Coşkunseven E, Ambrósio R Jr, Smorádková A, Sánchez León F, Sahin O, Kavadarli I, Jankov MR 2nd. Correction to: Visual, refractive, and topographic outcomes of progressive thickness intrastromal corneal ring segments for keratoconic eyes. *Int Ophthalmol*. 2020;40(11):2835-44.

-
177. Salomao MQ, Guerra FP, Ramos IC, Jordao LF, Canedo ALC, Valbon BF, Luz A, Correa R, Lopes B, Ambrósio Jr R. Accuracy of topometric indices for distinguishing between keratoconic and normal corneas. *J Kerat Ect Cor Dis.* 2013;2(3):108-12.
178. Barugel R, David C, Kallel S, Borderie M, Cuyaubère R, Goemaere I, Borderie V, Bouheraoua N. Comparative study of asymmetric versus non-asymmetric intrastromal corneal ring segments for the management of keratoconus. *J Refract Surg.* 2021;37(8):552-61.
179. Utine CA, Özizmirililer D, Kayabaşı M, Güneç Ü. The number of intracorneal ring segments in asymmetric and central cones. *Eye Vis (Lond).* 2021;8(1):10.
180. Arbelaez JG, Arbelaez MC. Efficacy of progressive thickness intrastromal corneal ring segments in the treatment of duck phenotype. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(5):2191-9.
181. Utine CA, Ayhan Z, Durmaz Engin C. Effect of intracorneal ring segment implantation on corneal asphericity. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(8):1303-7.
182. Cuiña Sardiña R, Arango A, Alfonso JF, Álvarez de Toledo J, Piñero DP. Clinical evaluation of the effectiveness of asymmetric intracorneal ring with variable thickness and width for the management of keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2021;47(6):722-30.
183. Kammoun H, Piñero DP, Álvarez de Toledo J, Barraquer RI, García de Oteyza G. Clinical outcomes of femtosecond laser-assisted implantation of asymmetric ICRS in keratoconus with no coincidence of topographic and comatic axes. *J Refract Surg.* 2021;37(10):693–9.

-
184. García de Oteyza G, Álvarez de Toledo J, Barraquer RI, Kling S. Refractive changes of a new asymmetric intracorneal ring segment with variable thickness and base width: A 2D finite-element model. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257222.
185. Kanellopoulos A, Pe L, Perry H, Donnenfeld ED. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea*. 2006;25(1):29-33.
186. Zare M, Hashemi H, Salari M. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(11):1886-91.
187. Bedi R, Touboul D, Pinsard L, Colin J. Refractive and topographic stability of Intacs in eyes with progressive keratoconus: five-year follow-up. *J Refract Surg*. 2012;28(6):392-6.
188. Colin J. European clinical evaluation: use of Intacs for the treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2006; 32(5):747-55.