MAURO CEZAR TIVERON JUNIOR

Avaliação da córnea e da acuidade visual em indivíduos portadores de ceratocone, antes e após tratamento cirúrgico

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. Newton Kara José Junior

São Paulo
2020

MAURO CEZAR TIVERON JUNIOR

Avaliação da córnea e da acuidade visual em indivíduos portadores de ceratocone, antes e após tratamento cirúrgico

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. Newton Kara José Junior

São Paulo
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Tiveron Junior, Mauro Cezar
Avaliação da córnea e da acuidade visual em indivíduos portadores de ceratocone, antes e após tratamento cirúrgico / Mauro Cezar Tiveron Junior. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientador: Newton Kara José Junior.

Descritores: 1.Ceratocone 2.Tratamento 3.Crosslinking 4.Topografia de córnea 5.Transplante de córnea 6.Astigmatismo 7.Lentes intraoculares fácicas

USP/FM/DBD-314/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, Mauro e Denise, que admiro profundamente, pelo amor incondicional, pelo exemplo irrepreensível de caráter e perseverança e pelo apoio à minha carreira profissional em todos os momentos. A eles serei eternamente grato por minhas conquistas.

À minha namorada, Flávia, por dar todo suporte a meus objetivos.

Aos meus irmãos, Guilherme e Ricardo (meu anjo da guarda), por serem minhas inspirações nesta vida.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Newton Kara José Junior**, com quem tive a honra de conviver e aprender durante essa trajetória, pelos ensinamentos e, sobretudo, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação à Oftalmologia. Muito obrigado por ter me conferido a oportunidade de ingressar na Pós-Graduação da Universidade de São Paulo. Serei eternamente agradecido.

À minha colega da pós-graduação, **Dra. Camila Koch Pena**, pela atenção e amizade e, também, pelo importante apoio em momentos cruciais desta trajetória.

Ao **Prof. Dr. Jorge Alió** e aos colegas do Hospital Vissum, na Espanha, que tão bem me acolheram durante o *fellowship*, proporcionando ensinamentos imensuráveis.

Ao **Dr. Roberto Pineda**, do Hospital *Massachusetts Eye and Ear Infirmary*, em Boston, pela oportunidade e por preciosos ensinamentos no período de meu ICO *fellowship*.

À ilustre secretária do programa de Pós-Graduação do Departamento de Oftalmologia da Universidade de São Paulo, **Regina Ferreira de Almeida**, meus agradecimentos pela atenção e dedicação tão especiais desde o início do projeto.

Aos **coautores** dos artigos já publicados e inclusos nesta tese, que dedicaram importante tempo em diversas fases das pesquisas.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.”

Leonardo da Vinci

Normalização adotada

A dissertação desta tese foi feita no modelo compilado. Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

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

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

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO 2

2 OBJETIVOS 6

3 REVISÃO DE LITERATURA 8

3.1 Lentes intraoculares fácicas de fixação iriana 12

4 RESUMO METODOLÓGICO DOS ARTIGOS PUBLICADOS 14

4.1 *Corneal geometric 3D modeling analysis of early keratoconus with normal vision* 14

4.2 *Topographic outcomes after corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 1-year follow-up* 15

4.3 *Outcomes of toric iris-claw phakic intraocular lens implantation after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus* 16

4.3.1 Procedimento cirúrgico 17

5 DISCUSSÃO 20

6 CONCLUSÕES 25

7 ANEXOS 27

8 REFERÊNCIAS 33

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

%	Porcentagem
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
±	Mais ou menos
ABO	Arquivos Brasileiros de Oftalmologia
ACD	Profundidade da câmara anterior (do inglês, *anterior chamber depth*)
AROC	Área sob a curva ROC
AV	Acuidade visual
AVCC	Acuidade visual com correção
AVSC	Acuidade visual sem correção
CXL	Crosslinking do colágeno
DALK	Ceratoplastia lamelar anterior profunda (do inglês, *deep anterior lamelar keratoplasty*)
D	Dioptria
dK	Astigmatismo topográfico
EE	Equivalente esférico
ESCRS	European Society of Cataract and Refractive Surgery
EUA	Estados Unidos da América
J	Joule
K	Ceratometria
Km	Ceratometria média
K1	Ceratometria mais plana
K2	Ceratometria mais curva
Kmax	Ceratometria máxima
LASIK	Ceratomileusis *in situ* a laser (do inglês, *laser in situ keratomileusis*)
LIO	Lente intraocular
LogMAR	Logaritmo do ângulo mínimo de resolução (do inglês, *logarithm of the minimum angle of resolution*)
mW/cm^2	Milliwatts por centímetro quadrado

OCT-SA	Tomografia de coerência óptica de segmento anterior
p	Significância estatística
PMMA	Polimetilmetacrilato
PRK	Ceratectomia fotorrefrativa
RETICS	Rede Espanhola de Pesquisa em Oftalmologia
ROC	Característica do receptor operacional (do inglês, *Receiver Operating Characteristic)*
SMILE	Extração lenticular com pequena incisão (do inglês, *small incision lenticule extraction*)
UV-A	Radiação ultravioleta A
μm	Micra (micrômetro)

Resumo

Tiveron Jr MC. Avaliação da córnea e da acuidade visual em indivíduos portadores de ceratocone, antes e após tratamento cirúrgico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Objetivos: Avaliar a eficácia do diagnóstico de deformidades corneanas subclínicas em portadores de ceratocone incipiente, mediante análise morfogeométrica personalizada da córnea; avaliar resultados topográficos e visuais após crosslinking do colágeno (CXL) corneano em indivíduos com ceratocone progressivo; e avaliar resultados visuais e refracionais com implante de lente intraocular (LIO) fácica tórica de fixação iriana em indivíduos com ceratocone operados por ceratoplastia lamelar anterior profunda (DALK). **Métodos**: Estudo retrospectivo, com caso-controle, de 149 olhos (149 participantes) com ceratocone incipiente e de 137 olhos normais (137 participantes). Em cada olho, foi realizada a reconstrução segundo dados brutos do tomógrafo Sirius. Variáveis morfogeométricas extraídas foram comparadas entre os grupos. Um segundo estudo, retrospectivo, analítico e observacional incluiu 100 olhos (74 participantes) com ceratocone progressivo submetidos ao CXL. Valores ceratométricos foram analisados no período pré-operatório, 3 e 12 meses após o procedimento. No terceiro estudo, foram avaliados retrospectivamente 24 olhos (24 participantes) com ceratocone submetidos a implante com LIO Artiflex/Artisan tórica após DALK. Após 12 meses da cirurgia, foram estudados acuidade visual (AV), refração, parâmetros topográficos e contagem de células endoteliais. Realizou-se análise vetorial de Alpins. **Resultados**: Diferenças significativas entre os grupos (p<0,05) foram encontradas em 13 de 14 medidas morfogeométricas. Quanto à eficácia por análise ROC, seis variáveis obtiveram valor acima de 0,7. O desvio posterior do ápice apresentou maior área sob a curva ROC (AROC) (AROC: 0,856, sensibilidade: 99,3%, especificidade: 98,5%). Em 100 olhos analisados após CXL, a idade média foi de 19,9 ± 5,61, sendo 68 participantes do sexo masculino. As médias de parâmetros topográficos e AV estabilizaram após 1 ano de seguimento (p<0,05). Três meses depois, a ceratometria mais curva (K2) e a máxima (Kmax) reduziram estatística e significativamente (p<0,05). Comparando os sexos após o procedimento, não houve diferenças estatisticamente significativas em Kmax, K2 e AV. Após 1 ano do implante da LIO Artisan/Artiflex, o equivalente esférico (EE) foi ± 0,50 dioptrias (D) em 71% dos olhos e ± 1,00 D em 92% dos olhos. No pré-operatório, o astigmatismo refracional médio

reduziu de -4,92 ± 1,55 D (variação de -2,50 a -8,00 D) para -0,66 ± 0,61 D (variação de -2,00 a 0,00 D) após o tratamento. Nenhuma diferença significativa (*p*=0,123) foi detectada no EE entre 3 e 12 meses de seguimento. Nenhum olho perdeu linhas de visão, e 54% dos olhos melhoraram uma ou mais linhas de visão (tabela de Snellen). Índices de eficácia e segurança em 12 meses alcançaram 0,93 e 1,00, respectivamente. Não houve complicações pré ou pós-operatórias no período estudado. **Conclusões**: A análise morfogeométrica personalizada da córnea mostrou-se eficaz na detecção de deformações subclínicas da estrutura corneana em portadores de ceratocone inicial. CXL promoveu estabilidade ou melhora dos valores de ceratometria e AV. Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores topográficos e visuais entre participantes masculinos e femininos. O implante da LIO fácica tórica de fixação iriana mostrou previsibilidade, estabilidade e eficácia ao corrigir astigmatismo residual em olhos operados de DALK. Futuros estudos com período de seguimento maior são necessários para confirmar os resultados revelados.

Descritores: Ceratocone; Tratamento; Crosslinking; Topografia de córnea; Transplante de córnea; Astigmatismo; Lentes intraoculares fácicas.

Abstract

Tiveron Jr MC. *Evaluation of the cornea and visual acuity in patients with keratoconus, before and after surgical procedure* [thesis]. "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Objectives: To analyze the efficacy of the detection for subclinical corneal deformations in participants with early keratoconus through personalized morphometric analysis of the cornea; to analyze topographic and visual results after corneal collagen crosslinking (CXL) in participants with progressive keratoconus; and to assess visual and refractive outcomes of toric iris-claw phakic intraocular lens (IOL) implantation in participants with keratoconus who had previously undergone deep anterior lamellar keratoplasty (DALK). **Methods**: A total of 149 eyes (149 participants) with early keratoconus and 137 normal eyes (137 controls) were enrolled in this retrospective case-control study. For each eye, a reconstruction was performed according to the raw data of Sirius tomographer. The extracted morphogeometric variables were compared between the two groups. A second retrospective, analytical, and observational study of 100 eyes (74 participants) presenting progressive keratoconus that underwent CXL was performed. Keratometric values were analyzed preoperatively as well as 3 and 12 months postoperatively. In the third study, a retrospective case series including 24 keratoconic eyes (24 participants) implanted with toric Artiflex or Artisan phakic IOL following DALK were evaluated. During a 12-month follow-up, visual acuity (VA), refraction, topographic parameters, and endothelial cell count were studied. Alpins vectorial analysis was performed. **Results**: Thirteen of the 14 morphogeometric measurements reached significant differences between the groups ($p<0.05$). Among the efficiency discrimination by ROC, six of the modeled variables obtained a value over 0.7. The posterior apex deviation had the greatest area under the curve (AROC) (AROC: 0.856, sensitivity: 99.3%, specificity: 98.5%). For a total of 100 eyes after CXL of 68 male participants, the mean age was 19.9 ± 5.61 years. The average VA and topographic parameters were stable after 1 year ($p<0.05$). After 3 months, steepest keratometry reading (K2) and maximum keratometry (Kmax) were significantly decreased ($p<0.05$). Regarding comparisons between genders following CXL, there were no significant differences related to Kmax, K2, and VA. At the last follow-up of the Artisan/Artiflex IOL implantation, the spherical equivalent (SE) was within ±0.50 diopters (D) in 71% of eyes and within ±1.00 D in 92% of eyes. Mean refractive

astigmatism was reduced from -4.92 ± 1.55 D (range: -2.50 to -8.00 D) preoperatively to -0.66 ± 0.61 D (range: -2.00 to 0.00 D) after treatment. No significant differences (p=0.123) were detected in SE values between 3 and 12-month follow-up visits. No eyes lost lines in CDVA, and 54% of eyes gained one or more lines (Snellen chart). Efficacy and safety indexes at 12 months were 0.93 and 1.00, respectively. No preoperative or postoperative complications were noted considering follow-up period. **Conclusions**: Corneal geometric custom modeling analysis proved to be effective in detecting subclinical deformations of the corneal structure in patients with early keratoconus. CXL promoted stabilization or improvement of keratometric values and VA. There was no significant difference in topographic and visual values measured between male and female participants. Toric iris-claw phakic IOL implantation showed satisfactory results in terms of predictability, stability, and efficacy for managing residual astigmatism in eyes after DALK. Future studies with longer follow-up periods are needed to confirm the outcomes revealed.

Descriptors: Keratoconus; Treatment; Crosslinking; Corneal topography; Corneal transplant; Astigmatism; Phakic intraocular lenses.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O ceratocone é a ectasia primária mais frequente da córnea e, geralmente, é definido como doença multifatorial e assimétrica.[1] Essa distrofia progressiva, tipicamente percebida durante a segunda década de vida, manifesta-se mediante protrusão corneana, afinamento apical e distorção visual variável.[1-3]

A prevalência do ceratocone varia entre diversos estudos de 54,5 a 2.300 a cada 100 mil pessoas, dependendo da população estudada.[4-6] Entretanto, nas clínicas de cirurgia refrativa, essa prevalência se torna mais elevada, variando de 1% a 6%.[7-9]

A presença de astigmatismo corneano irregular é a característica principal dessa doença, especialmente em casos moderados e avançados.[10] No entanto, as formas iniciais do ceratocone são compatíveis com acuidade visual (AV) normal ou discretamente diminuída, e esses casos devem ser detectados por meio de parâmetros topográficos da córnea, a fim de alertar sobre o risco da realização de cirurgias oculares que desestabilizem a superfície corneana e, também, para orientar familiares sobre a possibilidade de transmissão genética da doença. A detecção dos casos em suas apresentações incipientes ou subclínicas é rotineiramente um desafio aos cirurgiões refrativos a fim de prevenir a progressão ectásica de pacientes submetidos à cirurgia refrativa corneana.[11-15]

Diferentes abordagens baseadas principalmente em ceratometria, espessura corneana central e aberrações provenientes da córnea têm sido utilizadas para a classificação clínica do ceratocone.[2,16,17] Em relação à classificação elaborada pela Rede Espanhola de Pesquisa em Oftalmologia (RETICS),[18,19] os pacientes são divididos levando em consideração grau de limitação visual e, também, análise de curvatura corneana posterior, aberrações da córnea, astigmatismo interno e biomecânica corneana.

Recentemente, com base na classificação de Amsler-Krumeich, foi proposto um estudo de análise geométrica para caracterização da ectasia da córnea humana em seus diferentes estágios evolutivos.[20] Entretanto, até o presente momento, não há pesquisas publicadas sobre a análise morfogeométrica da córnea em olhos com ceratocone incipiente através do tomógrafo Sirius (CSO, Florença, Itália).

Considerando que a deterioração da estabilidade biomecânica da córnea se relaciona diretamente com o grau do encurvamento ectásico, um manejo terapêutico alternativo seria benéfico nos casos de ceratocone ou naqueles casos de ectasia pós-cirurgia refrativa corneana.[1,21] Seria necessário, portanto, um tratamento com a finalidade primária de estabilizar a córnea do ponto de vista biomecânico ou ao menos de retardar a progressão da doença, representado pelo *crosslinking* do colágeno (CXL).[22,23]

No final da década de 90, o CXL modificou o tratamento conservador da ectasia progressiva da córnea, devido à possibilidade de fortalecer o estroma corneano.[24] Esse marco na abordagem terapêutica da ectasia corneana tem sido considerado o único método disponível para aumentar a força biomecânica dessas córneas doentes.[25] A cirurgia de CXL promove interação fotoquímica da riboflavina com determinado comprimento de onda de radiação ultravioleta A (UV-A), consequentemente aumentando a força tensional da córnea pelas ligações covalentes adicionais entre cadeias colaterais de colágeno e proteoglicanos.[22,26-28]

Com a progressão da ectasia corneana no ceratocone moderado/avançado, as consequências refrativas da doença necessitam de métodos alternativos de tratamento para melhorar a visão. Nos casos mais avançados ou na presença de cicatriz corneana central, o transplante de córnea pode representar a única opção de tratamento viável.[29] Nesses casos, o procedimento ideal é a ceratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), do inglês, *deep anterior lamellar keratoplasty*.[30,31]

Semelhante às ceratoplastias penetrantes[32], vários pacientes submetidos à DALK têm um resultado refrativo insatisfatório após remoção das suturas.[33] Portanto, uma quantidade significativa desses pacientes necessita de um procedimento refrativo subsequente no caso de intolerância à lente de contato ou desejo de menos dependência de lentes corretoras.

Algumas opções cirúrgicas para corrigir erros refrativos após transplante de córnea foram reportadas na literatura, como ceratectomia fotorrefrativa (PRK)[34]; ceratomileusis *in situ* a laser (LASIK)[35,36]; ablação personalizada guiada por frente de onda[37]; incisões relaxantes corneanas[38,39]; extração lenticular com pequena incisão (SMILE), do inglês, *small incision lenticule extraction*[40]; e implante corneano de segmento de anel intraestromal.[41,42] Além disso, o implante da lente intraocular (LIO) fácica também tem sido utilizado satisfatoriamente para reabilitação visual após ceratoplastia.[43,44]

Embora existam vários relatos demonstrando excelentes resultados após implante da LIO fácica tórica para corrigir erros de refração moderados e altos[45-48], não há estudos sobre esse procedimento em pacientes com ceratocone operados de DALK, justificando sobremaneira a presente investigação. Dessa forma, o uso dessas lentes, nesse cenário, foi estudado por este grupo para avaliar os resultados refrativos e visuais do implante de Artiflex/Artisan em pacientes com ceratocone pós-DALK, com 12 meses de seguimento, definindo, assim, a segurança, a estabilidade e a eficácia dessa cirurgia.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Com base no que foi exposto anteriormente e na necessidade de evidenciar a eficácia desses procedimentos em uma parcela da população com ceratocone, os seguintes objetivos são propostos:

1) Avaliar a eficácia do diagnóstico de deformidades corneanas subclínicas em indivíduos com ceratocone incipiente, por meio da análise morfogeométrica personalizada da córnea.
2) Avaliar os resultados topográficos e visuais após a realização de *crosslinking* do colágeno (CXL) corneano em indivíduos com ceratocone progressivo.
3) Avaliar os resultados visuais e refracionais com implante da lente intraocular (LIO) fácica tórica de fixação iriana em indivíduos com ceratocone operados pela técnica de ceratoplastia lamelar anterior profunda (DALK).

REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

O ceratocone é uma doença ectásica da córnea, caracterizado por encurvamento e afinamento localizado, que causa miopia e astigmatismo irregular progressivos. Pode afetar ambos os sexos e todas as etnias. O início da doença geralmente ocorre durante a puberdade e progride até a quarta década de vida. O ceratocone é considerado uma doença bilateral, e os olhos são afetados de forma assimétrica na maioria dos casos.[1,6,16,49]

Na atual prática clínica, as diferenças entre olhos normais e olhos com ceratocone incipiente são sustentadas por presença de topografia atípica, certas aberrações de alta ordem e variações em densitometria e volume da córnea[1,50], entre outros fatores. Uma ampla pesquisa sobre formas subclínicas do ceratocone tem sido evidenciada principalmente nas áreas relacionadas à biomecânica corneana[51], à análise de frentes de onda[52] e à avaliação da espessura epitelial da córnea.[53,54] Os autores têm concentrado esforços em desenvolver técnicas para melhorar a detecção das alterações mais iniciais da doença. Com o advento da cirurgia refrativa, essa detecção do ceratocone precoce se tornou essencialmente importante.[55,56] Sendo assim, o desenvolvimento de métodos que permitem identificar casos precoces ou suspeitos é atualmente de grande valia. Portanto, além de sensibilidade e especificidade, as curvas da característica do receptor operacional (ROC), do inglês, *receiver operating characteristic*, foram obtidas para cada variável, e as áreas sob as curvas ROC foram calculadas.

Utilizando parâmetros do Pentacam (Oculus, Wetzlar, Alemanha) para discriminar entre formas iniciais de ceratocone e casos normais, de Sanctis et al.[57] relataram que a elevação corneana posterior apresentava uma área sob a curva ROC (AROC) de 0,93 com especificidade de 90,8% e sensibilidade de 68%. Em outra investigação com dois métodos distintos de Scheimpflug, de Sanctis et al.[58] concluíram que a elevação posterior é muito eficaz, mas não deve ser usada como parâmetro único para detectar formas iniciais da doença. Esses achados podem ser explicados pela instabilidade estrutural com consequentes linhas de estresse encontradas no estroma posterior de córneas com ceratocone inicial.[50]

Outros estudos prévios, considerando a discriminação pela superfície posterior da córnea, também foram publicados. Nilforoushan et al.[59], com a tecnologia Pentacam, relataram a superfície posterior como um dos critérios mais poderosos para detecção de

ceratocone precoce com AROC de 0,80. Smadja et al.[60] empregaram uma árvore de decisão automatizada e, com o objetivo de melhorar a capacidade de discriminação entre olhos normais e aqueles com ceratocone incipiente, forneceram sensibilidade e especificidade de 93,6% e 97,2%, respectivamente. Saad et al.[14] compararam olhos normais *versus* olhos com ceratocone subclínico e demostraram que uma combinação dos índices de irregularidade corneana derivados da área de espessura mínima atingiu 93% de sensibilidade e 92% de especificidade.

A tomografia Sirius, utilizada nesta investigação, permite medições de ambas as superfícies da córnea com elevados índices de precisão e confiabilidade.[61-63] Esse aparelho combina imagem de Scheimpflug com discos de Plácido, demonstrando medidas mais consistentes em termos de repetibilidade (coeficiente de variação = 0) e também excelentes níveis de reprodutibilidade em comparação com as demais tecnologias estudadas.[64]

Diferentes classificações para estadiamento do ceratocone podem ser encontradas na literatura, algumas mais aceitas no mundo científico, como a de Amsler Krumeich[16] e a de Alió-Shabayek[17]. A seguir, destacam-se os estágios de Amsler-Krumeich, incluídos nos temas de tratamento abordados neste presente estudo.

Grau I

- Encurvamento excêntrico da córnea.
- Miopia e/ou astigmatismo < 5 dioptrias (D).
- Ceratometria média (Km) central ≤ 48 D.

Grau II

- Ausência de cicatriz corneana.
- Miopia e/ou astigmatismo entre 5 D e 8 D.
- Ceratometria média central > 48 D e ≤ 53 D.
- Espessura central mínima > 400 μm.

Grau III

- Ausência de cicatriz corneana.
- Miopia e/ou astigmatismo entre 8 D e 10 D.
- Ceratometria média central > 53 D e ≤ 55 D.

- Espessura central mínima entre 300 μm e 400 μm.

Grau IV

- Cicatriz corneana central.
- Refração não confiável.
- Ceratometria média central > 55 D.
- Espessura central mínima < 300 μm.

O manejo terapêutico do ceratocone depende da progressão da doença e do estágio em que essa doença se encontra. A disponibilidade de novos tratamentos para ectasia corneana também contribuiu para a importância do diagnóstico precoce. Procedimentos que interferem na progressão ectásica, como o CXL corneano, mudaram o cenário prévio, no qual as opções de tratamento estavam condicionadas ao acompanhamento da evolução natural da doença.[65,66]

O propósito do CXL é estabilizar a evolução do processo da doença, e a topografia corneana (ceratometria máxima (Kmax) e Km) é considerada uma das principais medidas analisadas.[12]

Spoerl et al. primeiramente testaram os efeitos de uma combinação de riboflavina, usada como fotossensibilizador, e luz UV-A em experimentos laboratoriais.[22] Na década de 90, a teoria de que a indução de ligações covalentes de colágeno resultaria em fortalecimento e enrijecimento de córneas ectásicas *in vitro* culminou com o surgimento do CXL.[22] Isso foi seguido pelo ensaio clínico pioneiro realizado por Wollensak et al.[23], que incluiu pacientes submetidos ao protocolo padrão, em Dresden (Alemanha). Nos seguimentos variando entre 3 e 47 meses, a progressão do ceratocone foi interrompida em todos os 23 olhos tratados. Houve redução média de 2,01 D no Kmax e 1,14 D de regressão no erro refrativo em 16 olhos. Observou-se melhora da AV em 15 dos 22 olhos.[23]

O protocolo padrão de Dresden[23] inclui inicialmente remoção epitelial, aplicação de solução de riboflavina 0,1% por 30 minutos, seguida por 30 minutos de irradiação UV-A com comprimento de onda de 370 nm e potência de 3 mW/cm^2 (5,4 J/cm^2).

Desde então, vários estudos têm confirmado tanto a eficácia na estabilização da progressão da doença ectásica de forma segura, quanto a melhora dos parâmetros topográficos.[24,67-75] Wittig-Silva et al.[67] realizaram um ensaio clínico randomizado

incluindo 66 olhos de pacientes com ceratocone submetidos ao CXL. Os resultados mostraram que a ceratometria máxima significativamente obteve uma redução média de 1,45 D aos 12 meses de acompanhamento, além de melhora na acuidade visual com correção (AVCC). A análise do grupo controle que não foi submetido ao CXL demonstrou deterioração contínua nos valores de Kmax e AVCC.

Lamy et al.[68] investigaram 68 olhos com ceratocone em um seguimento de 2 anos e demonstraram melhora de 0,16 no logaritmo do ângulo mínimo de resolução (logMAR) na AVCC e 0,61 D na redução do Kmax. Em 2013, Viswanathan e Males[69] analisaram 51 olhos com ceratocone em progressão e relataram melhora no Kmax de 0,96 ± 2,33 D, e melhora da AVCC logMAR de 0,05 ± 0,13. Em 2011, Hersh et al.[70] estudaram 49 olhos com ceratocone e observaram que a AVCC melhorou de 0,35 ± 0,24 para 0,23 ± 0,21 (p<0,001) e o Kmax melhorou em 2,0 ± 4,4 D.

Arora et al.[73], em estudo prospectivo e não randomizado de intervenção clínica comparativa, analisaram 30 olhos com ceratocone após 1 ano de tratamento e concluíram que o CXL foi mais efetivo na melhora dos parâmetros refrativos e topográficos quando realizado precocemente durante o curso da doença.

Além do CXL corneano, DALK e ceratoplastia penetrante são modalidades cirúrgicas frequentemente usadas na abordagem cirúrgica do ceratocone.[12,76] Para casos ectásicos avançados e endotélio intacto na indicação formal de transplante de córnea, a DALK é o primeiro método de escolha para esse grupo de pacientes.[77,78]

Nos últimos anos, a DALK tem sido usada como alternativa mais segura em relação ao transplante penetrante de córnea.[30] Esse procedimento demonstrou reduzir o risco de rejeição e a falência do enxerto doador a longo prazo, pois evita a substituição desnecessária do endotélio saudável do hospedeiro.[79]

O uso da técnica *big-bubble*[80] durante a DALK permite dissecção mais profunda do estroma corneano anterior e essa técnica é conhecida por também fornecer resultados visuais satisfatórios.[81,82] A utilização adjuvante do laser de femtossegundo através do Intralase FSL 60 kHz (Abbott Medical Optics, Santa Ana, Estados Unidos da América (EUA)) demonstrou resultados visuais e refracionais similares quando comparado à ceratoplastia penetrante, mas permite uma remoção de sutura mais precoce devido ao padrão de cicatrização alcançado.[30,78] Alguns estudos demonstraram que a AV em pacientes com ceratocone após DALK é semelhante à dos que foram submetidos à ceratoplastia penetrante.[83,84]

Entretanto, em muitos casos, mesmo após o transplante de córnea, os indivíduos provavelmente devem necessitar de algum tratamento adicional com a finalidade de correção do astigmatismo residual.[33,85]

Em contraste com outras intervenções refrativas já mencionadas, o implante de lente intraocular fácica de fixação iriana apresenta alguns benefícios[86]: preservação da integridade estrutural do enxerto, evitando a ablação tecidual; ausência do risco de *haze* (opacidade corneana) no pós-operatório; capacidade de corrigir dioptrias esféricas e cilíndricas mais elevadas; e reversibilidade do tratamento, quando necessário. Assim, parece razoável não descartar esses aspectos positivos do atual arsenal para manejo refracional após transplante corneano. Além disso, a Artiflex/Artisan tem o vantajoso conceito de *one-size-fits-all*, ou seja, ambas as lentes possuem 8,5 mm de diâmetro total e apresentam boa centralização pupilar no pós-operatório de praticamente todos os olhos devidamente selecionados. Entretanto, até então não havia estudos na literatura para confirmar os resultados desse procedimento aplicado em olhos com ceratocone pós-transplante.

3.1 Lentes intraoculares fácicas de fixação iriana

A Artisan tórica (Ophtec BV, Groningen, Holanda) é uma LIO de polimetilmetacrilato (PMMA) de peça única com uma zona óptica de 5,0 mm. Essa lente tem poder esférico de -23,00 a +14,00 D e poder cilíndrico de -1,00 a -7,50 D.

A Artiflex tórica (Ophtec BV, Groningen, Holanda) possui uma zona óptica de 6,0 mm e uma forma convexa-côncava. Essa lente tem uma óptica flexível de polissiloxano e duas hápticas rígidas de PMMA. Está disponível com potências esféricas de -1,00 a -13,50 D e cilíndricas de -1,00 e -5,00 D.

RESUMO METODOLÓGICO DOS ARTIGOS PUBLICADOS

4 RESUMO METODOLÓGICO DOS ARTIGOS PUBLICADOS

4.1 *Corneal geometric 3D modeling analysis of early keratoconus with normal vision*

Trata-se de um estudo retrospectivo, analítico e transversal, com um total de 286 olhos (149 olhos com ceratocone incipiente sem limitação visual e 137 olhos normais). O presente estudo foi realizado de acordo com princípios da Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Hospital Vissum, na cidade de Alicante, Espanha. Os critérios de inclusão no estudo foram: participantes diagnosticados de ceratocone grau I de acordo com o sistema de classificação de RETICS baseado no grau de limitação visual[18,19] (AVCC > 0,9 na escala decimal), sem achados biomicroscópicos (afinamento corneano, estrias de Vogt, anel de Fleischer ou cicatriz estromal apical), sem reflexo retinoscópico em tesoura. Os critérios de exclusão foram: todos participantes com cirurgia ocular prévia, doença ocular ativa, inflamação da superfície ocular, olho seco severo ou uso de lentes de contato em período mínimo de 4 semanas antes da primeira avaliação. Um exame oftalmológico completo foi realizado em todos os indivíduos. A avaliação incluiu refratometria manifesta, AV, biomicroscopia, tonometria de aplanação, fundoscopia, tomografia de córnea com Sirius e biometria de interferometria óptica (Carl Zeiss, Jena, Alemanha). Todas as medidas foram realizadas por um único auxiliar experiente. Em relação ao exame topográfico, três medições foram obtidas para calcular os valores médios e uma análise estatística posterior. O registro das medições do estudo foi realizado através do conjunto de software Phoenix v2.1 (CSO, Florença, Itália).

Realizou-se reconstrução morfogeométrica da córnea com modelo personalizado em 3D através de dados brutos obtidos das superfícies corneanas anterior e posterior pelo tomógrafo Sirius. Em seguida, o modelo corneano personalizado extraído do programa Rhinoceros (MCNeel & Associates, Washington, EUA) foi incorporado ao software SolidWorks V 2015 (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, França), que permitiu uma detalhada análise das variáveis obtidas. Durante esse estágio, vários parâmetros relacionados à morfologia corneana foram calculados.

O tratamento estatístico foi realizado através do programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, EUA). Com o objetivo de evitar possíveis correlações que poderiam existir entre

olhos do mesmo participante, somente um olho de cada paciente foi incluído na pesquisa. Além disso, foram aplicadas curvas ROC para discriminar pontos de corte e níveis atingidos de sensibilidade e especificidade para cada variável obtida.

4.2 *Topographic outcomes after corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 1-year follow-up*

Trata-se de estudo observacional retrospectivo, não randomizado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Pesquisa Médica da Faculdade Evangélica do Paraná, seguindo os princípios da Declaração de Helsinki. O presente estudo compreendeu um total de 100 olhos de 75 participantes diagnosticados com ceratocone progressivo e submetidos ao CXL entre janeiro de 2011 e julho de 2014, no Hospital de Olhos do Paraná, Brasil. Os critérios de inclusão foram: ceratocone clinicamente evidente, graus I e III de acordo com a classificação de Amsler-Krumeich[16], progressão do ceratocone documentada e AVCC ≥ 0,48 logMAR. Dos indivíduos com ceratocone grau III, apenas os valores paquimétricos ≥ 400 μm no ponto mais fino da córnea foram incluídos. O diagnóstico de progressão do ceratocone foi definido como um aumento no valor máximo do Kmax em pelo menos 0,75 D[87] ou um aumento no cilindro manifesto superior a 0,75 D por pelo menos duas medições consecutivas nos últimos 6 meses. Os critérios de exclusão foram ceratocone grau IV de acordo com classificação de Amsler-Krumeich[16], qualquer cirurgia ocular prévia, alguma comorbidade ocular, história de doença ocular herpética, condição ocular ou sistêmica, que pudessem interferir na estabilidade do filme lacrimal (olho seco moderado a grave, anormalidades palpebrais, calázio, meibomite, blefarite e cicatrizes na córnea), ou uso de lentes de contato nas 4 semanas anteriores à primeira consulta. Todos os participantes do estudo foram submetidos a exame oftalmológico detalhado que incluiu: medição da AVCC, biomicroscopia, tonometria de aplanação e fundoscopia. A AV no formato de Snellen foi convertida para logMAR. A topografia corneana foi realizada utilizando topógrafo corneano computadorizado com disco Plácido Tomey, modelo TMS-4 (Tomey Corp., Nagoya, Japão). Todos os olhos desse estudo apresentavam topografia pré-operatória dentro de 1 mês antes do tratamento com CXL. Os parâmetros da topografia corneana analisados foram: ceratometria mais plana (K1), ceratometria mais curva (K2), astigmatismo topográfico (dK), Km e Kmax.

O CXL corneano foi realizado utilizando riboflavina 0,1% (em 20% Dextran T 500) e UV-A (comprimento de onda = 370 nm e irradiância = 3 mW/cm^2) por 30 minutos sob condições estéreis. Utilizou-se a fonte UV-X 1000 (IROC Innocross AG, Zurique, Suíça). Três cirurgiões experientes realizaram o procedimento. O anestésico tópico cloridrato de proximetacaína 0,5% (Alcon Laboratories, Fort Worth, EUA) foi usado em todos os pacientes. O tecido epitelial foi removido em uma área de 8,0 mm de diâmetro para permitir a penetração da riboflavina no estroma corneano. A riboflavina 0,1% foi aplicada (1-2 gotas a cada 5 minutos) à córnea por 30 minutos antes da irradiação para permitir saturação suficiente do estroma. Durante exposição à UV-A, a solução de riboflavina foi aplicada (1-2 gotas a cada 5 minutos). Após a conclusão do tratamento, lavou-se com solução salina balanceada, e gotas de antibiótico (moxifloxacino 0,5%) e esteroide (dexametasona 0,1%) foram instiladas. Uma lente de contato terapêutica foi adaptada até a completa reepitelização. Exames de acompanhamento foram realizados em 1 semana e em 1, 3 e 12 meses após o CXL. A AVCC e os valores topográficos foram registrados aos 3 e 12 meses.

A análise estatística foi realizada no software SPSS, versão 16.0. Cada variável foi comparada entre diferentes tempos de seguimento, utilizando o teste de Wilcoxon. O teste de Mann-Whitney U comparou as variáveis entre os gêneros. Os resultados da AV foram convertidos em valores logMAR antes da média e da realização de cálculos estatísticos. Os dados foram registrados como média ± desvio padrão. O $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4.3 *Outcomes of toric iris-claw phakic intraocular lens implantation after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus*

Essa série retrospectiva com 24 olhos (24 participantes) foi composta por indivíduos com ceratocone submetidos à DALK prévia com implante da LIO fácica tórica (Artiflex ou Artisan; Ophtec BV) para correção de ametropia residual, no Vissum (Vissum Corporation, Alicante, Espanha) entre agosto de 2011 e agosto de 2015. Todos os participantes tiveram uma remoção completa da sutura pelo menos 6 semanas antes do implante da LIO fácica. O estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica local.

Os critérios de inclusão foram olhos com ceratocone previamente operados com a técnica DALK, fácicos, refração estável por pelo menos 6 meses após remoção total da

sutura, AVCC de 0,48 logMAR (20/60 Snellen) e intolerância à lente de contato (estabelecida como um tempo de uso confortável de, no mínimo, 8 horas por dia), córnea clara centralmente e equivalente esférico (EE) ou cilindro de 2,75 D ou > no pré-operatório.

Os critérios de exclusão foram outras cirurgias oculares exceto DALK prévia, AVCC superior a 0,48 logMAR (20/60 Snellen), profundidade de câmara anterior (ACD) central menor que 2,9 mm, contagem endotelial menor que 2.000 células/mm^2, diâmetro pupilar escotópico maior que 7 mm, opacidade corneana central, catarata, glaucoma ou doença retiniana, inflamação da superfície ocular descontrolada ou outras comorbidades oculares ativas.

Avaliação pré-operatória, incluindo refração manifesta e cicloplegiada, acuidade visual sem correção (AVSC), AVCC, biomicroscopia, tonometria de Goldmann, fundoscopia, topografia de córnea pelo EyeTop (CSO, Florença, Itália), ACD pelo Visante (Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemanha), contagem endotelial pelo Konan-Noncon Robo (Konan Medical, Hyogo, Japão) e pupilometria pelo Procyon Pupillometer P2000SA (Procyon Instruments Ltd., Londres, Reino Unido), foi realizada em todos os casos. A avaliação pós-operatória foi no 1º dia, e em 1 semana, 1 mês, 3 meses, 6 meses e, subsequentemente, nos intervalos semestrais. Os resultados visuais e refracionais foram registrados no pré e pós-operatório aos 3 e 12 meses. Os parâmetros topográficos e endoteliais foram registrados em todos os participantes no pré-operatório e na última visita aos 12 meses. A análise vetorial das mudanças astigmáticas foi realizada em todos os casos após 12 meses de seguimento. As principais medidas estudadas foram: AVSC e AVCC com análise da segurança e eficácia do procedimento, refração manifesta (previsibilidade e estabilidade), parâmetros topográficos e contagem de células endoteliais. Os índices de segurança e eficácia também foram calculados.

4.3.1 Procedimento cirúrgico

Todas as cirurgias descritas a seguir foram realizadas pelo mesmo cirurgião (JLA) no Vissum, Alicante, Espanha.

1 **DALK:** a DALK assistida por laser de femtossegundo com uso coadjuvante da técnica *big-bubble*[80] foi realizada com sucesso em todos os casos. O Intralase FSL de 60 KHz (Abbott Medical Optics, Santa Ana, EUA) foi usado apenas para criar o corte em zigue-zague nas córneas doadoras e receptoras.[78] O botão

doador foi confeccionado com o mesmo diâmetro da córnea receptora (8 mm). A membrana de Descemet e endotélio foram removidos de todas as córneas doadoras. A remoção das suturas (nylon 10.0) não foi concluída antes do 12º mês de pós-operatório.

2 **Implante da LIO fácica de fixação iriana:** o cálculo do poder da lente foi obtido pela Ophtec BV usando a fórmula de Van der Heijde. O poder da lente foi selecionado para obter emetropia em todos os casos. A Artisan foi usada somente quando o erro refracional não pôde ser corrigido completamente pela Artiflex. A técnica cirúrgica para implante da LIO fácica de fixação iriana já foi descrita anteriormente.[88] No pré-operatório, o meridiano horizontal foi marcado na lâmpada de fenda para evitar desalinhamentos em relação à ciclotorção. A lente Artiflex foi implantada através de incisão de 3,2 mm perpendicular ao eixo de enclavação sob anestesia tópica (lidocaína livre de conservantes 2,0%), enquanto a lente Artisan foi implantada através de incisão escleral de 5,2 mm sob anestesia peribulbar. Um agente miótico (acetilcolina) foi injetado na câmara anterior no início do procedimento. Uma vez que a câmara anterior foi preenchida com solução viscoelástica coesiva (Provisc; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX), a LIO fácica foi inserida na câmara anterior com uma espátula especialmente projetada (Ophtec BV, Groningen, Holanda) e na orientação desejada. Em seguida, os hápticos foram fixados à íris com agulha de fixação de acordo com as marcas de alinhamento na córnea, e a centralização da lente sobre a pupila foi confirmada. Realizou-se iridectomia periférica em todos os casos. A cirurgia foi concluída com injeção na câmara anterior de 1 mg/0,1 mL de cefuroxima sódica em todos pacientes.

Os dados foram analisados estatisticamente usando o software SPSS, versão 18. Quando a análise paramétrica pôde ser aplicada, o teste *t* de Student foi usado para avaliar as diferenças entre os dados pré-operatórios e os pós-operatórios e para compará-los entre as visitas pós-operatórias consecutivas. Quando testes não paramétricos foram necessários, o teste de soma ordenada de Wilcoxon foi aplicado. Um valor p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. O método de Alpins[89,90] foi aplicado em todos os casos usando o software ASSORT (ASSORT Pty Ltd., Cheltenham, Austrália) para análise vetorial de alterações astigmáticas da última visita de seguimento.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Como o ceratocone é uma causa importante de limitação visual e também frequentemente é encontrado na prática clínica entre candidatos à cirurgia refrativa, há necessidade de diagnosticar precocemente com a mais alta precisão possível a fim de proporcionar o adequado manejo oftalmológico. Além disso, a partir de pesquisa sobre esse tema, é possível avaliar se as variáveis extraídas desse modelo corneano poderão ser beneficamente incorporadas em diferentes tecnologias atualmente disponíveis e utilizadas no diagnóstico do ceratocone inicial. Dessa forma, é fundamental fazer os devidos esclarecimentos à comunidade científica, aos cirurgiões refrativos e aos oftalmologistas, em geral, a fim de possibilitar a detecção eficaz desse grupo de indivíduos.

Por esse motivo, a análise da modelagem morfogeométrica personalizada da córnea é uma ferramenta adicional na prática diagnóstica da cirurgia refrativa, proporcionando maior precisão para detectar a deformação precoce da córnea em indivíduos portadores de ceratocone com AV normal. Essa investigação resultou em um artigo intitulado *Corneal Geometric 3D Modeling Analysis of Early Keratoconus with Normal Vision*, com os resultados apresentados no *link* http://dx.doi.org/10.6036/8895.

Foi realizada uma reconstrução morfogeométrica da córnea através de dados brutos obtidos das superfícies corneanas anterior e posterior pelo tomógrafo Sirius, sendo essa a informação mais confiável que pode ser usada em análise morfogeométrica, visto que esses dados não foram manipulados por algoritmo de software interno.[20]

Ainda há controvérsia na literatura em relação à localização das primeiras alterações no ceratocone. Além disso, mudanças da geometria corneana parecem afetar a distribuição de tensão no tecido corneano.[91] Alguns pesquisadores consideram a discriminação pela curvatura posterior[57-60] como a mais precisa, enquanto outros estudos demonstraram índices de especificidade e sensibilidade maiores com medidas da curvatura anterior, utilizando diferentes métodos.[92,93] Dessa forma, as alterações posteriores parecem preceder as alterações da superfície anterior, porém, em alguns casos, não necessariamente ocorrem antes.

Seguindo a linha de pesquisa em ceratocone, buscou-se também avaliar o único tratamento capaz de estabilizar a doença ectásica em progressão. O CXL corneano tem

se tornado alvo extremamente relevante na investigação científica do segmento anterior. Nesse contexto, foi desenvolvido um estudo com 100 olhos submetidos ao CXL convencional: *Topographic outcomes after corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 1-year follow-up*. Um estudo clínico piloto, em 2003, realizado por Wollensak et al.[23] demonstrou a primeira indicação proveniente da eficácia do tratamento. O seguimento de 10 anos após CXL, publicado por Raiskup et al.[94], foi o mais longo até o presente momento e, por meio dessa análise, os autores também confirmaram estabilidade dos parâmetros topográficos (K1, K2 e Kmax) e melhora da AV. Os resultados deste estudo, apresentados nos *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, também estão de acordo com vários outros achados da literatura[67-75], os quais demonstraram a estabilização da progressão ectásica após CXL convencional.

Sloot et al.[71] afirmaram que a porcentagem total de insucesso após CXL foi de 9%, semelhante à de outros estudos da literatura[70,72], que estimaram uma taxa de falha entre 8% e 10%. Nesses estudos, a falha foi definida através de um aumento de ≥ 1,0 D no Kmax. Em contraste com o presente estudo, a documentação de progressão do Kmax foi considerada ≥ 0,75 D.[87]

A partir dos resultados deste segundo estudo, ilustrados no artigo publicado no *link* http://doi.org/10.5935/0004-2749.20170023, hipotetizou-se que a estabilidade do ápice corneano poderia ser alcançada aos 3 meses após o procedimento, e não houve diferença estatisticamente significante nos valores topográficos e refrativos entre participantes do gênero masculino e feminino. Toprak et al.,[95] em um estudo retrospectivo com 96 olhos analisados, compararam as alterações pós-operatórias no Kmax entre os subgrupos de gênero e também não encontraram diferenças significativas entre homens e mulheres (p=0,501, p=0,183, respectivamente).

No presente estudo, complicações não foram relatadas. Entretanto, investigações futuras considerando maior tamanho amostral e períodos mais longos de seguimento são necessárias para confirmar os achados relatados nesta pesquisa.

Por último, por meio do estudo que compõe essa dissertação, ilustrado no *link* https://doi.org/10.3928/1081597X-20170616-02 e apresentado no Congresso Europeu de Catarata e Cirurgia Refrativa (European Society of Cataract and Refractive Surgery (ESCRS) 2017), buscou-se investigar os resultados visuais e refracionais do implante das LIOs fácicas tóricas de fixação iriana em indivíduos com ceratocone operados de DALK, considerando 12 meses de seguimento. É importante salientar que os resultados desse

terceiro estudo, *Outcomes of Toric Iris-Claw Phakic Intraocular Lens Implantation After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for Keratoconus*, publicado no *Journal of Refractive Surgery*, foram reportados pela primeira vez na literatura científica. Em vários relatos[43,45-48,96-105], a literatura demonstrou segurança, eficácia e previsibilidade das LIOs fácicas de fixação iriana para tratamento de erros esféricos e astigmáticos em diferentes cenários.

Em relação à densidade endotelial analisada, foi encontrada uma redução média de 6,10% no seguimento de 12 meses após o implante das lentes fácicas de fixação iriana. A perda celular média observada neste estudo pode ser explicada por procedimento cirúrgico, pela própria lente, pela perda endotelial considerada normal após DALK[106] ou, também, pela combinação de todos os quesitos anteriores.

Ao final do presente estudo, um protocolo específico para o seguimento do implante da LIO fácica em olhos com DALK pode ser proposto aos oftalmologistas: avaliação endotelial com microscopia especular e, também, tomografia de coerência óptica de segmento anterior (OCT-SA), ambos anualmente. O OCT-SA é essencial para a medição entre superfície endotelial da córnea e bordo anterior da Artiflex (distância mínima aceitável de 1,3 mm) ou Artisan (distância mínima de 1,0 mm).[107]

Esta tese contribui cientificamente para ampliar o conhecimento científico sobre ceratocone, auxiliando nos temas de diagnóstico da doença e na abordagem terapêutica através da análise de diferentes vertentes cirúrgicas para tratamento da ectasia e suas complicações, oferecendo, assim, ao cirurgião possibilidades no manejo terapêutico do ceratocone. A abordagem terapêutica foi investigada em cenários distintos, englobando participantes do estágio I ao IV da classificação de Amsler-Krumeich.[16] Sendo assim, por meio dessa linha de pesquisa, a qual avaliou a detecção precoce e o tratamento do ceratocone, concluiu-se que, nos casos avançados (estadiamento IV da classificação de Amsler-Krumeich) operados de DALK, a abordagem refracional com lentes fácicas tóricas Artisan/Artiflex fornecem resultados visuais satisfatórios mediante método seguro e eficaz no período analisado. Além disso, propôs-se uma abordagem personalizada eficaz para detecção precoce de casos ectásicos a partir de dados brutos obtidos da tomografia de córnea. Na seleção dos casos clínicos com progressão documentada (estágios 1 a 3 da classificação de Amsler-Krumeich), o CXL concretizou-se como método seguro, podendo proporcionar estabilidade dos índices topográficos aos 3 meses após o método convencional avaliado. A presente linha de pesquisa seguirá estudando

diferentes formas de manejo no diagnóstico e no âmbito de tratamento em indivíduos portadores de ceratocone.

Por fim, é importante destacar que os achados descritos nos estudos supramencionados, que compõem a presente tese, não significam o resultado final das pesquisas sobre o assunto; ao contrário, visam estimular e agregar novos dados para estudos científicos futuros.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1 A análise morfogeométrica personalizada da córnea alcançou bom desempenho na detecção de padrões compatíveis com ceratocone incipiente. As variáveis extraídas e áreas sob as curvas ROC obtiveram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos analisados.

2 O CXL corneano promoveu a estabilização dos parâmetros topográficos e da acuidade visual após 12 meses de seguimento. Os estudos da presente tese reforçaram a eficácia do CXL convencional em indivíduos portadores de ceratocone progressivo com resultados satisfatórios.

3 O implante de Artiflex/Artisan tórica demonstrou resultados satisfatórios em termos de previsibilidade, estabilidade e eficácia para ampla gama de astigmatismo pós-cirúrgico e pode ser opção segura no manejo de ametropia residual em olhos com ceratocone pós-DALK. Futuros estudos com período de seguimento maior são necessários para confirmar os resultados revelados na presente pesquisa.

ANEXOS

7 ANEXOS

Anexo A – Aprovações dos Comitês de Ética em Pesquisa

VISSUM

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Amagoia González, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Vissum Alicante,

CERTIFICA

Que este comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio, Código de protocolo: R16-003-V1, titulado: "Análisis del modelado geométrico 3D de la córnea: diferencias entre queratoconos incipientes con visión normal y corneas normales", Promotor: Oftared. Investigador Principal: Prof. Jorge Alio. Co-investigadores: Dr. Mauro Cezar Tiveron Junior y Prof. Newton José Kara-Junior.

Este comité aprueba el estudio.

Lo que firmo en Alicante a 10 de Octubre de 2016

Doña Amagoia González
Secretaria del CEIC

SOCIEDADE EVANGÉLICA BENEFICENTE DE CURITIBA - PR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação topográfica e refracional após crosslinking do colágeno corneano em portadores de ceratocone

Pesquisador: Mauro Tiveron Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46065515.1.0000.0103

Instituição Proponente: HOSPITAL DE OLHOS DO PARANA LTDA - ME

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.120.149

Data da Relatoria: 23/06/2015

Apresentação do Projeto:

Realizar um estudo retrospectivo através da análise de prontuários, oriundos do banco de dados do Hospital de Olhos do Paraná, com o objetivo de
avaliar as alterações topográficas no pós-operatório de 3 meses e 1 ano de seguimento de pacientes com diagnóstico de ceratocone submetidos ao
crosslinking do colágeno corneano. Este trabalho será realizado com a intenção de envio do artigo para publicação em revista científica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar as alterações dos índices topográficos e refracionais entre pré e pós-operatório do crosslinking do colágeno corneano em pacientes
portadores de ceratocone.

Objetivo Secundário:

Analisar as alterações topográficas no pós-operatório de 3 meses e 1 ano de seguimento.Analisar a melhor acuidade visual corrigida no pré e pós-operatório
de 1 ano. Comparar as alterações topográficas no pré e pós-operatório de acordo com os grupos etários e valores paquimétricos.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
Bairro: Bigorrilho **CEP:** 80.730-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br

SOCIEDADE EVANGÉLICA BENEFICENTE DE CURITIBA - PR

Continuação do Parecer: 1.120.149

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há risco envolvido, pois será feita apenas análise dos prontuários médicos obtidos e posterior tabulação dos dados para a devida análise
estatística.

Benefícios:

O crosslinking do colágeno corneano é o único tratamento disponível com potencial de impedir a progressão das ectasias corneanas. Com este estudo, será possível um grande auxílio e comprovação da eficácia desta técnica cirúrgica para a estabilidade corneana em pacientes portadores de ceratocone em progressão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologicamente correto e dentro das normas ética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A presente pesquisa encontra-se de acordo com a resolução CNS 466/12.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
Bairro: Bigorrilho **CEP:** 80.730-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br

SOCIEDADE EVANGÉLICA BENEFICENTE DE CURITIBA - PR

Continuação do Parecer: 1.120.149

CURITIBA, 23 de Junho de 2015

Assinado por:
Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas
(Coordenador)

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
Bairro: Bigorrilho **CEP:** 80.730-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br

VISSUM

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Amagoia González, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Vissum Alicante,

CERTIFICA

Que este comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio retrospectivo, Código de protocolo: R16-004-V1, titulado: "Resultados del implante de lentes intraoculares fáquicas tóricas en queratocono", Promotor: Oftared. Investigador Principal: Prof. Jorge Alio.

Este comité aprueba el estudio.

Lo que firmo en Alicante a 10 de Octubre de 2016

Doña Amagoia González
Secretaria del CEIC

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1 Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998 Jan-Feb;42(4):297-319.

2 Alió J, Vega-Estrada A, Sanz-Díez P, Peña-García P, Durán-García M, Maldonado M. (2015). Keratoconus Management Guidelines. *Int J Kerat Ect Cor Dis*. January-April 2015;4(1):1-39.

3 Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye* Vis (Lond). 2016 Mar 11;3:6.

4 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 Dec;39(13):2537-46.

5 Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. 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 Apr;22(4):534-41.

6 Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Nov;148(5):760-5.

7 Varssano D, Kaiserman I, Hazarbassanov R. Topographic patterns in refractive surgery candidates. *Cornea*. 2004 Aug;23(6):602-7.

8 Ambrósio R Jr, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Nov;32(11):1851-9.

9 Ambrósio R Jr, Klyce SD, Wilson SE. Corneal topographic and pachymetric screening of keratorefractive patients. *J Refract Surg*. 2003 Jan-Feb;19(1):24-9.

10 Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI, Michael R, Jiménez R. Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Apr;51(4):1948-55.

11 Piñero DP, Alio JL, Tomás J, Maldonado MJ, Teus MA, Barraquer RI. Vector analysis of evolutive corneal astigmatic changes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jun 8;52(7):4054-62.

12 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 Apr;34(4):359-69.

13 Fernández Pérez J, Valero Marcos A, Martínez Peña FJ. Early diagnosis of keratoconus: what difference is it making? *Br J Ophthalmol*. 2014 Nov;98(11):1465-6.

14 Saad A, Guilbert E, Gatinel D. Corneal enantiomorphism in normal and keratoconic eyes. *J Refract Surg*. 2014 Aug;30(8):542-7.

15 Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):37-50

16 Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1998 Apr;24(4):456-63.

17 Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg*.2006 Jun;22(6):539-45.

18 Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Mar;37(3):552-68.

19 Vega-Estrada A, Alio JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol* . 2013 Mar;155(3):575-584.e1.

20 Cavas-Martínez F, Fernández-Pacheco DG, De la Cruz-Sánchez E, Nieto Martínez J, Fernández Cañavate FJ, Vega-Estrada A, Plaza-Puche AB, Alió JL. Geometrical custom modeling of human cornea in vivo and its use for the diagnosis of corneal e *PLoS ONE*. 2014 Oct 17;9(10):e110249.

21 Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Dec;33(12):2035-40.

22 Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998 Jan;66(1):97-103.

23 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):620-7.

24 Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol*. 2015 Nov-Dec;60(6):509-23.

25 Ivarsen A, Hjortdal J. Collagen cross-linking for advanced progressive keratoconus. *Cornea*. 2013 Jul;32(7):903-6.

26 Zhang Y, Conrad AH, Conrad GW. Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking. *J Biol Chem.* 2011 Apr 15;286(15):13011-22.

27 Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug;17(4):356-60.

28 Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg*. 2006 May;32(5):837-45.

29 Ziaei M, Barsam A, Shamie N, Vroman D, Kim T, Donnenfeld ED, Holland EJ, Kanellopoulos J, Mah FS, Randleman JB, Daya S, Güell J; ASCRS Cornea Clinical Committee. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Apr;41(4):842-72.

30 Arnalich-Montiel F, Alió Del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye Vis* (Lond). 2016 Jan 18;3:2.

31 Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):209-18.

32 Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2009 Nov;148(5):744-751.e1.

33 MacIntyre R, Chow SP, Chan E, Poon A. Long-term outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty in Australian keratoconus patients. *Cornea*. 2014 Jan;33(1):6-9.

34 Leccisotti A. Photorefractive keratectomy with mitomycin C after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2008 May;27(4):417-20.

35 Acar BT, Utine CA, Acar S, Ciftci F. Laser in situ keratomileusis to manage refractive errors after deep anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Jun;38(6):1020-7.

36 Alió JL, Javaloy J, Osman AA, Galvis V, Tello A, Haroun HE. Laser in situ keratomileusis to correct post-keratoplasty astigmatism; 1-step versus 2-step procedure. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Nov;30(11):2303-10.

37 Imamoglu S, Kaya V, Oral D, Perente I, Basarir B, Yilmaz OF. Corneal wavefront-guided customized laser in situ keratomileusis after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2014 May;40(5):785-92.

38 Wetterstrand O, Holopainen JM, Krootila K. Treatment of postoperative keratoplasty astigmatism using femtosecond laser-assisted intrastromal relaxing incisions. *J Refract Surg*. 2013 Jun;29(6):378-82.

39 Poole TR, Ficker LA. Astigmatic keratotomy for post-keratoplasty astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Jul;32(7):1175-9.

40 Mastropasqua L, Calienno R, Lanzini M, Nubile M. Small Incision Lenticule Extraction After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *J Refract Surg*. 2015 Sep;31(9):634-7.

41 Schnaidt AG, Gatzioufas Z. Implantation of intrastromal corneal ring segments for post-keratoplasty astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Nov;38(11):2064.

42 Birnbaum F, Schwartzkopff J, Böhringer D, Reinhard T. The intrastromal corneal ring in penetrating keratoplasty-long-term results of a prospective randomized study. *Cornea*. 2011 Jul;30(7):780-3.

43 Tahzib NG, Cheng YY, Nuijts RM. Three-year follow-up analysis of Artisan toric lens implantation for correction of postkeratoplasty ametropia in phakic and pseudophakic eyes. *Ophthalmology*. 2006 Jun;113(6):976-84.

44 Moshirfar M, Barsam CA, Parker JW. Implantation of an Artisan phakic intraocular lens for the correction of high myopia after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Jul;30(7):1578-81.

45 Dick HB, Alió J, Bianchetti M, Budo C, Christiaans BJ, El-Danasoury MA, Güell JL, Krumeich J, Landesz M, Loureiro F, Luyten GP, Marinho A, Rahhal MS, Schwenn O, Spirig R, Thomann U, Venter J. Toric phakic intraocular lens: European multicenter study. *Ophthalmology*. 2003 Jan;110(1):150-62.

46 Guerin MB, Treacy MP, O'Keeffe M. Twelve-month follow-up of the Artiflex toric phakic intraocular lens. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Jan-Feb;24(1):10-3.

47 Doors M, Budo CJ, Christiaans BJ, Luger M, Marinho AA, Dick HB, Güell JL, Nuijts RM. Artiflex Toric foldable phakic intraocular lens: short-term results of a prospective European multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2012 Oct;154(4):730-739.e2.

48 Güell JL, Morral M, Gris O, Gaytan J, Sisquella M, Manero F. Five-year follow-up of 399 phakic Artisan-Verisyse implantation for myopia, hyperopia, and/or astigmatism. *Ophthalmology*. 2008 Jun;115(6):1002-12.

49 Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984 Jan-Feb;28(4):293-322.

50 Piñero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. Characterization of corneal structure in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Dec;38(12):2167-83.

51 Pniakowska Z, Jurowski P. Detection of the early keratoconus based on corneal biomechanical properties in the refractive surgery candidates. *Indian J Ophthalmol*. 2016 Feb;64(2):109-13.

52 Bühren J, Kühne C, Kohnen T. Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):381-9.

53 Reinstein DZ, Archer TJ, Urs R, Gobbe M, RoyChoudhury A, Silverman RH. Detection of Keratoconus in Clinically and Algorithmically Topographically Normal Fellow Eyes Using Epithelial Thickness Analysis. *J Refract Surg*. 2015 Nov;31(11):736-44.

54 Ruiseñor Vázquez PR, Galletti JD, Minguez N, Delrivo M, Fuentes Bonthoux F, Pförtner T, Galletti JG. Pentacam Scheimpflug tomography findings in topographically normal patients and subclinical keratoconus cases. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jul;158(1):32-40.e2.

55 Belin MW, Khachikian SS. Keratoconus: it is hard to define, but... *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):500-3.

56 Holladay JT. Keratoconus detection using corneal topography. *J Refract Surg*. 2009 Oct;25(10 Suppl):S958-62.

57 de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology*. 2008 Sep;115(9):1534-9.

58 de Sanctis U, Aragno V, Dalmasso P, Brusasco L, Grignolo F. Diagnosis of subclinical keratoconus using posterior elevation measured with 2 different methods. *Cornea*. 2013 Jul;32(7):911-5.

59 Nilforoushan MR, Speaker M, Marmor M, Abramson J, Tullo W, Morschauser D, Latkany R. Comparative evaluation of refractive surgery candidates with Placido topography, Orbscan II, Pentacam, and wavefront analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Apr;34(4):623-31.

60 Smadja D, Touboul D, Cohen A, Doveh E, Santhiago MR, Mello GR, Krueger RR, Colin J. Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug;156(2):237-246.e1.

61 Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Jun;38(6):971-7.

62 Montalbán R, Alio JL, Javaloy J, Piñero DP. Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jun;251(6):1547-55.

63 Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, Barboni P, Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2231-8.

64 Hernández-Camarena JC, Chirinos-Saldaña P, Navas A, Ramirez-Miranda A, de la Mota A, Jimenez-Corona A, Graue-Hernindez EO. Repeatability, reproducibility, and agreement between three different Scheimpflug systems in measuring corneal and anterior segment biometry. *J Refract Surg*. 2014 Sep;30(9):616-21.

65 Tan DT, Por YM. Current treatment options for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Jul;18(4):284-9.

66 Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2010 Feb;26(2):145-52.

67 Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg*. 2008 Sep;24(7):S720-5.

68 Lamy R, Netto CF, Reis RG, Procopio B, Porco TC, Stewart JM, Dantas AM, Moraes HV Jr. Effects of corneal cross-linking on contrast sensitivity, visual acuity, and corneal topography in patients with keratoconus. *Cornea*. 2013 May;32(5):591-6.

69 Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Aug;41(6):531-6.

70 Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jan;37(1):149-60.

71 Sloot F, Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Effective corneal collagen crosslinking in advanced cases of progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Aug;39(8):1141-5.

72 Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Aug;35(8):1358-62.

73 Arora R, Jain P, Goyal JL, Gupta D. Comparative Analysis of Refractive and Topographic Changes in Early and Advanced Keratoconic Eyes Undergoing Corneal Collagen Crosslinking. *Cornea*. 2013 Oct;32(10):1359-64.

74 Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):369-78.

75 Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):812-21.

76. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1676-82.

77 Fontana L, Parente G, Tassinari G. Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jan;143(1):117-24.

78 Alio JL, Abdelghany AA, Barraquer R, Hammouda LM, Sabry AM. Femtosecond Laser Assisted Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Outcomes and Healing Patterns Compared to Manual Technique. *Biomed Res Int*. 2015;2015:397891.

79 Cheng YY, Visser N, Schouten JS, Wijdh RJ, Pels E, van Cleynenbreugel H, Eggink CA, Zaal MJ, Rijneveld WJ, Nuijts RM. Endothelial cell loss and visual outcome of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial. *Ophthalmology*. 2011 Feb;118(2):302-9.

80 Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Mar;28(3):398-403.

81 Shimazaki J. The evolution of lamellar keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000 Aug;11(4):217-23.

82 Marchini G, Mastropasqua L, Pedrotti E, Nubile M, Ciancaglini M, Sbabo A. Deep lamellar keratoplasty by intracorneal dissection: a prospective clinical and confocal microscopic study. *Ophthalmology*. 2006 Aug;113(8):1289-300.

83 Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002 Aug;134(2):159-65.

84 Fontana L, Parente G, Sincich A, Tassinari G. Influence of graft-host interface on the quality of vision after deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus. *Cornea*. 2011 May;30(5):497-502.

85 Fares U, Sarhan AR, Dua HS. Management of post-keratoplasty astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Nov;38(11):2029-39.

86 Alió JL, Abdou AA, Abdelghany AA, Zein G. Refractive surgery following corneal graft. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015 Jul;26(4):278-87.

87 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 Dec;160(6):1154-63.

88 Alió JL, Peña-García P, Abdulla G F, Zein G, Abu-Mustafa SK. Comparison of iris-claw and posterior chamber collagen copolymer phakic intraocular lenses in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Mar;40(3):383-94.

89 Alpins N. Astigmatism analysis by the Alpins method. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Jan;27(1):31-49.

90 Alpins NA. A new method of analyzing vectors for changes in astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 1993 Jul;19(4):524-33.

91 Roberts CJ, Dupps WJ Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jun;40(6):991-8.

92 Bae GH, Kim JR, Kim CH, Lim DH, Chung ES, Chung TY. Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jan;157(1):103-109.e1.

93 Reddy JC, Rapuano CJ, Cater JR, Suri K, Nagra PK, Hammersmith KM. Comparative evaluation of dual Scheimpflug imaging parameters in keratoconus, early keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Apr;40(4):582-92.

94 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 Jan;41(1):41-6.

95 Toprak I, Yaylalı V, Yildirim C. Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. *Eye* (Lond). 2014 Jan;28(1):41-6.

96 Izquierdo L Jr, Henriquez MA, McCarthy M. Artiflex phakic intraocular lens implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconic eyes. *J Refract Surg*. 2011 Jul;27(7):482-7.

97 Güell JL, Morral M, Malecaze F, Gris O, Elies D, Manero F. Collagen crosslinking and toric iris-claw phakic intraocular lens for myopic astigmatism in progressive mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Mar;38(3):475-84.

98 Aerts AA, Jonker SM, Wielders LH, Berendschot TT, Doors M, De Brabander J, Nuijts RM. Phakic intraocular lens: Two-year results and comparison of endothelial cell loss with iris-fixated intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Oct;41(10):2258-65.

99 Dick HB, Budo C, Malecaze F, Güell JL, Marinho AA, Nuijts RM, Luyten GP, Menezo JL, Kohnen T. Foldable Artiflex phakic intraocular lens for the correction of myopia: two-year follow-up results of a prospective European multicenter study. *Ophthalmology*. 2009 Apr;116(4):671-7.

100 Ferreira TB, Güell JL, Manero F. Combined intracorneal ring segments and iris-fixated phakic intraocular lens for keratoconus refractive and visual improvement. *J Refract Surg*. 2014 May;30(5):336-41.

101 Güell JL, Verdaguer P, Elies D, Gris O, Manero F, Mateu-Figueras G, Morral M. Secondary iris-claw anterior chamber lens implantation in patients with aphakia without capsular support. *Br J Ophthalmol*. 2014 May;98(5):658-63.

102 Alió JL, Toffaha BT, Laria C, Piñero DP. Phakic intraocular lens implantation for treatment of anisometropia and amblyopia in children: 5-year follow-up. *J Refract Surg*. 2011 Jul;27(7):494-501.

103 Paarlberg JC, Doors M, Webers CA, Berendschot TT, van den Berg TJ, Nuijts RM. The effect of iris-fixated foldable phakic intraocular lenses on retinal straylight. *Am J Ophthalmol*. 2011 Dec;152(6):969-975.e2.

104 Morral M, Güell JL, El Husseiny MA, Elies D, Gris O, Manero F. Paired-eye comparison of corneal endothelial cell counts after unilateral iris-claw phakic intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Jan;42(1):117-26.

105 Visser N, Berendschot TT, Bauer NJ, Nuijts RM. Vector analysis of corneal and refractive astigmatism changes following toric pseudophakic and toric phakic IOL implantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr 6;53(4):1865-73.

106 Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, Koytak A, Kurnaz E, Cinar Y, Ozertürk Y. Long-term results of deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2011 May;151(5):760-767.e1.

107 Alió JL, Pérez-Santonja JJ, eds. *Refractive Surgery With Phakic IOLS: Fundamentals and Clinical Practice*. New Delhi, India: Highlights of Ophthalmology Publisher; 2004, 320p.