

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
CURSO DE MEDICINA

FELIPE GOMES CARREIRO NEIVA

**TERAPÊUTICAS EM CERATOCONE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SÃO LUÍS – MA  
2016

FELIPE GOMES CARREIRO NEIVA

## **TERAPÊUTICAS EM CERATOCONE: UMAREVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho apresentado ao Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para a obtenção do grau de Médico.

Orientador(a): Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup>. Romero Bertrand.

SÃO LUÍS – MA

2016

Neiva, Felipe Gomes Carreiro

Terapêuticas em ceratocone: uma revisão sistemática./ Felipe Gomes Carreiro Neiva.- São Luís, 2016.

41 f.

Orientador: Romero Bertrand

Monografia (Graduação) Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, 2016.

1. Ceratocone - Diagnóstico - Tratamento. I. Bertrand, Romero (Orient.) II. Título

CDU 617.7

**FELIPE GOMES CARREIRO NEIVA**

**TERAPÊUTICAS EM CERATOCONE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho apresentado ao Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para a obtenção do grau de Médico.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Professor Doutor Romero Bertrand  
Orientador**

---

**Professora Doutora Adriana Bertrand  
Membro**

---

**Professor Doutor Jorge Meirelles  
Membro**

---

**Professor Doutor José Anselmo  
Membro**

Mantenha seus PENSAMENTOS POSITIVOS, porque seus pensamentos tornam-se suas PALAVRAS.

Mantenha suas PALAVRAS POSITIVAS, porque suas palavras tornam-se suas ATITUDES.

Mantenha suas ATITUDES POSITIVAS, porque suas atitudes tornam-se seus HÁBITOS.

Mantenha seus HÁBITOS POSITIVOS, porque seus hábitos tornam-se seus VALORES.

Mantenha seus VALORES POSITIVOS, porque seus valores tornam-se seu DESTINO.

(Mahatma Ghandi)

A Deus,

Por sua demonstração diária de que com fé e perseverança nada é intangível.

Aos meus pais,

Pelo amor incondicional, pela amizade, apoio e confiança, independente das circunstâncias.

À minha tia e avó materna,

Pela eterna disposição e cumplicidade junto às adversidades pessoais e acadêmicas.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que, por suas bênçãos e iluminação, proporcionou a realização deste processo.

Aos meus pais, **Francisco Carreiro Neiva** e **Francisca Iolanda Gomes Carreiro Neiva** pela incansável devoção e doação, pelos pertinentes conselhos, e pelo companheirismo frente a todos os obstáculos.

A minha tia, **Márcia Cristina Gomes**, pelo carinho, disposição e receptividade, bem como pela postura crítica e construtiva; sempre presentes ao longo de todas as etapas de elaboração deste trabalho.

Aos meus irmãos, **Fernando Gomes Carreiro Neiva** e **Ana Luisa Gomes Carreiro Neiva**, e primos, **Larissa Gomes Fiterman** e **Dmitri Gomes Fiterman**, pelos momentos de descontração e apoio empreendidos, contribuindo para a assimilação de toda a carga laboriosa e extenuante em uma experiência edificante.

Aos meus professores, **Adriana Bertrand** e **Romero Bertrand**, pelo norteamento do processo de construção do presente trabalho, sempre se portando de maneira acolhedora e educada, dispostos a repassarem conselhos tanto profissionais quanto pessoais.

## SUMÁRIO

**RESUMO**

**ABSTRACT**

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**LISTA DE SÍMBOLOS**

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 ATUALIZAÇÕES TERAPÊUTICAS EM CERATOCONE</b> .....	14
<b>2.1 Conceito e Epidemiologia</b> .....	14
<b>2.2 Etiologia, Apresentação Clínica e Evolução</b> .....	14
<b>2.3 Tratamento</b> .....	17
2.3.1 Óculos e Lentes de Contato .....	17
2.3.2 Anéis Intraestromais .....	18
2.3.3 Transplante Corneano .....	20
2.3.4 Crosslinking de Colágeno .....	24
2.3.4.1 Histórico e Fisiopatologia .....	24
2.3.4.2 Crosslinking em córneas finas .....	28
2.3.4.3 Crosslinking Transepitelial .....	31
2.3.4.4 Debridamento epitelial personalizado .....	33
<b>3 CONCLUSÕES</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36
<b>ANEXO</b> .....	41



## RESUMO

Ceratocone é uma entidade nosológica ectásica da córnea, de prerrogativa não inflamatória, degenerativa e caracterizada por uma protrusão central e paracentral, de modo que a mesma passa a assumir uma conformação cônica. Apresenta-se com astigmatismo irregular, padrão de acometimento bilateral, e frequentemente de forma assimétrica. Inicia-se normalmente no período pubertário, podendo atingir também adultos jovens. Demonstra igualdade de distribuição entre os gêneros, com graus de susceptibilidade semelhantes, estando a população asiática mais sujeita ao desenvolvimento do ceratocone, que inclui alterações estruturais, bioquímicas e moleculares no estroma corneano, apesar de não estar documentada nenhuma teoria capaz de elucidar completamente os achados clínicos e todas as associações oculares e não oculares, no tocante à condição ectásica. Entretanto, algumas circunstâncias sabidamente concorrem para o aumento do risco de desenvolver a doença, tais como: doenças hereditárias, atópicas, certas entidades sistêmicas (doenças do colágeno, por exemplo), uso prolongado de lentes de contato; e, talvez o mais determinante dos fatores etiopatogênicos, que é o ato mecânico de coçar os olhos. A principal queixa clínica é a baixa acuidade visual e o seu manejo terapêutico depende da gravidade da doença. Nos seus estágios iniciais, óculos e lentes de contato são as opções mais indicadas, já nos casos mais avançados, com astigmatismo elevado e opacidades corneanas, onde não se consegue uma acuidade visual corrigida satisfatória com a melhor correção óptica possível, a terapêutica cirúrgica está prontamente indicada.

**Palavras – chave:** Ceratocone. Diagnóstico. Terapêutica. Crosslinking.

## **ABSTRACT**

Keratoconus is a nosological entity ectatic corneal, non-inflammatory, degenerative, characterized by a central and paracentral protrusion, so that it now assumes a tapered conformation. It presents with irregular astigmatism, pattern of bilateral involvement, and often asymmetrically. Usually begins at the pubertal period and may also affect young adults. Demonstrates equal distribution between genders, with similar degrees of susceptibility, with the asian population more susceptible to the development of keratoconus, which includes structural, biochemical and molecular changes in the corneal stroma, although not documented any theory able to fully elucidate the findings clinical and all ocular and non-ocular associations, regarding the ectatic condition. However, some circumstances known to contribute to the increased risk of developing the disease, such as hereditary diseases, atopic, certain systemic entities (collagen diseases, for example), prolonged use of contact lenses; and perhaps the most determining of etiopathogenic factors, which is the mechanical act of scratching the eyes. The main clinical complaint is low visual acuity and their therapeutic management depends on the severity of the disease. In its early stages, eyeglasses and contact lenses are the most suitable options, as in more advanced cases with high astigmatism and corneal opacities where you can not satisfactorily corrected visual acuity with the best possible optical correction, surgical therapy it is readily indicated.

**Key-words:** Keratoconus. Diagnostic. Therapeutic. Crosslinking.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LRGP's: Lentes Rígidas Gás-Permeáveis

D: Dioptria

AV: Acuidade Visual

SUZ: Síndrome de Urrets - Zavalía

CLP: Ceratoplastia Lamelar Profunda

UVA: Ultravioleta A

MEC: Matriz Extracelular

CXL: Crosslinking

AVDC: Acuidade Visual Distância - Corrigida

AVDNC: Acuidade Visual Distância Não - Corrigida

EDTA: Edetato Dissódico Tetraacético

ECM: Espessura Corneana Média

CXL – TE: Crosslinking - Transepitelial

LASIK: Laser In Situ Keratomileusis

ICRS: Intraestromal Corneal Ring Segment

TLPA: Transplante Lamelar Profundo Anterior

CP: Ceratoplastia Penetrante

CEED: Ceratoplastia Endotelial com Desnudamento da Descemet

## LISTA DE SÍMBOLOS

°: Grau

μm: Micrômetro

mW/cm<sup>2</sup>: Miliwatts por centímetro quadrado

J/cm<sup>2</sup>: Joules por centímetro quadrado

mm<sup>2</sup>: Milímetro quadrado

%:Por cento

±: Mais ou menos

## 1 INTRODUÇÃO

O ceratocone é uma entidade clínica, não inflamatória, caracterizada pelo adelgaçamento progressivo, bilateral, e ectasia da córnea que resulta em borramento visual devido ao astigmatismo irregular (DAVIDSON et. al, 2014). Apresenta incidência e prevalência, na população geral, estimadas entre 5% e 23%; e 5,4 por 10.000 habitantes, respectivamente (LOPES et. al, 2015; OLIVEIRA et. al, 2004; RENESTO et. al, 2011).

No Brasil, sua frequência é estimada em 1 para cada 2.000 pessoas (LAMY et. al, 2008). Com a progressão da doença pode ocorrer protrusão apical, astigmatismo irregular, afilamento do estroma, formação de cicatrizes e importante comprometimento da acuidade visual. Em geral, torna-se aparente na segunda década de vida (puberdade), progredindo até a terceira ou quarta décadas de vida; quando então, geralmente, se estabiliza (SILVA et. al, 2008).

Afeta homens e mulheres em igual proporção e, em 90% dos casos, evolui com acometimento bilateral. Normalmente, desenvolve-se de maneira assimétrica, sem haver diferença significativa entre os olhos direito e esquerdo (LAGO et. al, 2014). De maneira que a sua abordagem varia conforme a severidade da doença, tendo sua terapêutica o propósito de reabilitar a função visual e/ou controlar a progressão do quadro ectásico (MASCARO et. al, 2007).

Casos leves e estados intermediários têm a correção óptica satisfatória da ametropia por meio, respectivamente, de óculos e lentes de contato convencionais rígidas gás-permeáveis (LRGP's), que apresentam elevado coeficiente de difusão ao gás oxigênio. Enquanto nas fases mais avançadas, o uso de lentes com desenhos especiais torna-se um válido recurso não invasivo (RENESTO et. al, 2011).

Na maioria dos casos, a intervenção cirúrgica está indicada quando a correção da ametropia não é satisfatoriamente obtida com tais métodos (óculos e lentes de contato), ou mesmo, quando não se alcança uma boa tolerabilidade por parte de seus usuários. Adicionalmente, a cirurgia deve ser considerada para evitar a progressão e, conseqüentemente, piora da acuidade visual e implicações na qualidade de vida (SILVA et. al, 2008).

No passado, o transplante de córnea era o único procedimento cirúrgico para tratamento do ceratocone, atualmente, técnicas alternativas como implante de segmentos de anel intracorneanos, o crosslinking de colágeno e a ceratectomia foto-terapêutica ampliam o leque de possibilidades corretivas ou estabilizadoras da evolução natural da doença, sempre com vistas ao menor potencial invasivo e de exposição ao qual o paciente estará sujeito (SILVA et. al, 2008).

Diante de um cenário epidemiológico cada vez mais incidente de casos diagnosticados de ceratocone, e de um ambiente de intensa discussão e incertezas, no que tange as respectivas indicações de intervenção (conservadora ou invasiva), faz-se necessário um estudo sistemático e sumarizado que aborde as modalidades diagnósticas e terapêuticas vigentes no manejo clínico-cirúrgico desta entidade corneana.

Desta forma, por meio de uma revisão sistemática da literatura existente, considerada um método válido de avaliação dos objetivos supracitados, o presente trabalho propõe-se a realizar uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Scielo e PubMed, buscando materiais científicos (artigos originais e de revisão, relatos de caso, estudos observacionais etc.) que incluam em seus delineamentos a proposta acima descrita.

Na estratégia de busca foram utilizadas as seguintes palavras-chave: ceratocone (keratoconus), diagnóstico (diagnostic), terapêutica (therapeutic) e crosslinking. E por meio desta, pretende-se incluir um número mínimo de 35 instrumentos de estudo, com vistas à análise dos seguintes desfechos de interesse: validade, segurança e eficácia dos instrumentos diagnósticos e terapêuticos avaliados nos materiais acima explicitados.

Esta revisão apresentará inicialmente noções referentes ao conceito e epidemiologia da doença em análise, seguidas de considerações breves acerca dos aspectos fisiopatológicos, etiológicos e evolutivos do ceratocone. E por fim, trará as discussões pertinentes às práticas terapêuticas disponíveis: óculos e lentes de

contato; anéis intraestromais, transplante corneano; e o CXL de colágeno, junto as suas respectivas modalidades executivas.

## **2 ATUALIZAÇÕES TERAPÊUTICAS EM CERATOCONE**

### **2.1 Conceito e Epidemiologia**

O ceratocone é uma entidade clínica, não inflamatória, caracterizada pelo adelgaçamento progressivo da córnea com protrusão ectásica, de modo que a mesma assume a conformação cônica (RENESTO et. al, 2011). Apresenta incidência e prevalência, na população geral, estimadas entre 5% e 23%; e 5,4 por 10.000 habitantes, respectivamente (LOPES et. al, 2015; OLIVEIRA et. al, 2004; RENESTO et. al, 2011).

Nottingham, em 1854, o descreveu como uma entidade nosológica em cuja evolução se atestava a produção de variados graus de afilamento corneano, tendo sido o termo “ceratocone” empregado pela primeira vez por Johann Horner (1869). Pode ser congênita, mas geralmente se inicia na segunda década de vida, progredindo durante seis a oito anos, com envolvimento bilateral e assimétrico na maioria dos casos (SCHIRMBECK et. al, 2005).

### **2.2 Etiologia, Apresentação Clínica e Evolução**

A etiologia do ceratocone ainda é desconhecida, sendo estudadas e aventadas várias possibilidades que contemplam a influência genética, alergia, uso de lentes de contato e as doenças do colágeno. Estudos histopatológicos revelaram fragmentação da membrana de Bowman e da membrana basal do epitélio, afilamento epitelial e estromal, cicatrizes estromais e rotura da membrana de Descemet (SCHIRMBECK et. al, 2005).

Embora não haja dados na literatura suficientes para atestar as influências determinantes para o desenvolvimento do ceratocone, acredita-se que uma predisposição genética subjacente, aliada a fatores ambientais externos dêem sustentação a sua patogênese. O mapeamento de ligação e análise mutacional tem sido técnicas de estudo viáveis dos aspectos moleculares e patogênicos, já

denunciando uma provável associação com anomalias no cromossomo 21 (MCGHEE et. al, 2009)

McMonnies e associados reportam uma forte associação entre o “atrito” e o desenvolvimento da nosologia. Esta correlação pode ser atribuída a processos cicatriciais e vias de sinalização secundárias ao trauma mecânico dos ceratócitos e aumento da pressão hidrostática ocular, bem como aumento da temperatura ocular, aumento da concentração de mediadores inflamatórios no conteúdo lacrimal, atividade enzimática anormal e grandes picos de pressão intraocular (MCMONNIES et. al, 2009).

O desarranjo temporário e a redução tixotrópica da substância de base do ápice corneano, curvatura e flexão das fibrilas associada a ondas de recuo corneanas e o deslizamento apical das fibras de colágeno são ainda eventos contínuos e simultâneos ao ato de coçar o olho. Toda essa sucessão de eventos culminaria com a perda ou diminuição das forças de cisalhamento estromais e subsequente dobramento da curvatura da córnea frente as forças de pressão intraoculares (MCMONNIES et. al, 2009).

Relatos na literatura médica referentes à associação entre ceratoconjuntivite vernal e atópica com a patogênese do ceratocone reforçam as assertivas de McMonnies e colaboradores. Por tratar-se de uma reação de hipersensibilidade imediata no tecido conjuntival, que resulta em prurido, lacrimejamento, fotofobia, edema e eritema conjuntival e palpebral, o ato de coçar torna-se bastante frequente e pode culminar com danos oculares irreversíveis e perda visual (NEVES et. al, 2007).

Na sua fase precoce, o diagnóstico é muitas vezes esquecido ou mal conduzido como uma miopia e/ou astigmatismo. As mudanças topográficas são normalmente os primeiros sinais da doença, e não há uma clara correspondência com os padrões encontrados mediante investigações deste parâmetro. De modo que a progressão silente associada ao paulatino impacto nas atividades da vida diária (função social e/ou profissional) aumentam a importância do ceratocone como doença (LOPES et. al, 2015).



Cabe ressaltar que, apesar de a ectasia corneana apresentar sinais clínicos bem definidos (sinal de Munson, por exemplo), algumas formas precoces da doença podem não ser diagnosticadas caso não seja utilizado o estudo videoceratológico. A ceratoconjuntivite vernal, segundo Khan e associados, em uma série de 530 casos, esteve associada ao ceratocone em 7% dos casos. Já no estudo de Totan e colaboradores, foi demonstrada uma incidência de 26,8% pela videoceratologia (KHAN et. al, 1988 apud NEVES et. al, 2007; TOTAN et. al, 2001 apud NEVES et. al, 2007).

O ceratocone pode envolver cada camada da córnea. As células epiteliais corneanas podem estar alargadas e alongadas. De maneira que a degeneração precoce destas células pode ser seguida pelo rompimento da membrana basal que resulta no crescimento tanto do epitélio posterior à membrana de Bowman quanto do colágeno anterior ao epitélio, formando as interrupções em conformação “Z” na membrana anteriormente citada (ALHAYEK et. al, 2015).

Essas marcas na membrana de Bowman e estroma anterior são comuns e se apresentam histopatologicamente com fragmentação colágena, fibrilação e atividade fibroblástica. O estroma caracteriza-se pela presença de fibras colágenas de tamanho normal, mas com um número reduzido de lamelas colágenas, o que resulta na instabilidade biomecânica estromal. Células endoteliais pleomórficas e com polimegatismo também podem se manifestar (MEEK et. al, 2005).

Com o aumento da severidade e duração da doença, maiores danos e mudanças ocorrem na base do cone, relativa ao ápice. Rabinowitz, considerando o estudo da topografia corneana, tem sugerido quatro índices videoceratográficos quantitativos para o rastreamento de pacientes com ceratocone: poder corneano central  $> 47.2$  D, dioptria assimétrica ínfero-superior acima de 1.2 D, ceratometria simulada  $> 1.5$  D e eixo inclinado radial  $> 21$  graus (RABINOWITZ, 1998 apud ALHAYEK et. al, 2015)

## 2.3 Tratamento

### 2.3.1 Óculos e Lentes de Contato.

No campo das manifestações clínicas, a queixa que majoritariamente acomete os pacientes portadores de ceratocone é a baixa Acuidade Visual (AV), de maneira que o tratamento clínico desta afecção inicia-se com o uso de óculos, e conforme há a progressão da doença, com a subsequente falha corretiva dos mesmos, a adaptação de Lentes de Contato Rígidas Gás-Permeáveis (LCRGP's) pode promover um ganho em termos de melhora da AV (SCHIRMBECK et. al, 2005).

Desse modo, a obtenção de uma boa acuidade visual, proporcionada pelas Lentes de Contato Rígidas Gás - Permeáveis (LCRGP's) ou especiais para ceratocone, constitui-se em uma alternativa menos invasiva, porém dependente de uma adaptação por parte do paciente (BROCHETTO et. al, 2010). Esses instrumentos corretivos agem regularizando a curvatura corneana, corrigindo as aberrações sofridas pelos raios luminosos (SCHIRMBECK et. al, 2005).

Em estudo conduzido retrospectivamente, em 5 anos, envolvendo 2.891 pacientes, e objetivando encontrar casos de ceratocone com diagnóstico recente para avaliar se havia diferença estatisticamente significativa na melhor acuidade visual corrigida com óculos e lentes de contato, chegou-se à conclusão de que houve uma relevância estatística na melhor acuidade visual obtida com a adaptação de lentes do que com o uso de óculos (MRAZOVAC et. al, 2014).

Todos os pacientes foram sujeitos a exame oftalmológico padrão, refratometria e ceratometria, com subsequente correção utilizando óculos e lentes de contato. Houve ainda o registro de que a melhor acuidade foi obtida com o uso de lentes rígidas gás-permeáveis na maioria dos olhos ceratoectásicos, frente aos achados evidenciados com as lentes semi-gás permeáveis, lentes de polimetilmetacrilato e lentes rígidas-flexíveis gás permeáveis (MRAZOVAC et. al, 2014).

Em outro estudo de proposta similar, Fatima e associados, ao observarem o perfil demográfico e a acessibilidade dos portadores de ceratocone ao uso de

lentes de contato de 142 olhos (77 pacientes), registraram êxito, no tocante à acuidade final, em 79,5% dos olhos. Dados estes concordantes com os apresentados por Duque e colaboradores, em que aproximadamente 93% dos pacientes, em um total de 54 casos incluídos, obtiveram sucesso ao final do tratamento: AV final acima de 0,3 ou 20/70 (FATIMA et. al, 2009 apud DUQUE et. al, 2012).

### 2.3.2 Anéis Intraestromais

Os segmentos de anéis corneanos intraestromais se revestem de importância terapêutica no intuito de induzir uma mudança geométrica na curvatura corneana central, reduzindo, desta forma, o erro refrativo e a ceratometria média, e aumentando a acuidade visual. Adicionalmente, os resultados do remodelamento corneano secundários aos implantes exógenos incrementariam a qualidade visual e, teoricamente, cursariam com um decréscimo das aberrações ópticas (ALIO et. al, 2014).

Cabe ainda ressaltar que, frente a resultados terapêuticos – em termos de parâmetros visuais – insatisfatórios, preceitua-se a implementação de técnicas suplementares/alternativas que possam adiar e/ou retardar a progressão da doença de base em determinadas situações específicas, como a perda de enxerto corneano nos casos de ceratoplastia penetrante. Originalmente usado em portadores de miopia leve a moderada, o implante teria o efeito de encurtar o arco da lamela corneana, reduzindo a conicidade central da mesma (BENIZ et. al, 2016).

Existem inúmeros segmentos de anéis intraestromais disponíveis comercialmente, que variam em termo de manutenção da curvatura corneana, largura e zona de implantação. Um exemplar em específico, anel keraring, constitui um pequeno segmento com conformação semelhante a um arco, feito a partir de uma base de polimetilmetacrilato e caracterizado por um singular desenho prismático que achata a curvatura corneana, reduzindo a incidência de elevada percepção de luz e halos luminosos (KUBALOGLU et. al, 2011).

Vários estudos clínicos tem demonstrado a eficácia do anel keraring em otimizar a função visual, reduzindo a magnitude do astigmatismo corneano e

aplanando a superfície corneana central. Embora análises prévias já tenham avaliado os benefícios dos ICRS's em pacientes com má tolerabilidade ao uso de lentes de contato, e, por isso, potenciais candidatos a transplantes corneanos, não há disponível na literatura avaliações acerca do emprego destes anéis em pacientes com programação de ceratoplastia penetrante (BENIZ et. al, 2016).

Desta forma, e partindo de tal assertiva, um estudo brasileiro, sediado em Minas Gerais, procurou estudar os efeitos do implante de ICRS's em pacientes que estavam aguardando a realização de CP. Foram arrolados, em uma série de casos observacional retrospectiva, 19 olhos ceratoectásicos, de 18 pacientes, distribuídos na escala de Amsler-Krumeich nos graus II, III e IV, e sendo avaliados pós-operatoriamente em termos da melhor acuidade visual corrigida (BENIZ et. al, 2016).

Com todos os pacientes incluídos sendo submetidos às mesmas arregimentações técnicas e de acompanhamento paramétrico, o grupo de estudo chegou a conclusão de que o uso de ICRS's pode retardar ou até mesmo eliminar a necessidade de enxerto corneano na população listada na fila para transplantes. Dados estes consonantes com uma plethora de ensaios de pesquisa que alcançaram o mesmo desfecho, qual seja: reduzir efetivamente erros refrativos e melhorar de forma segura a regularidade da superfície corneana (BENIZ et. al, 2016).

Em outro estudo, associado ao CXL – na tentativa de impedir a progressão da doença –, com dois diferentes tipos de anéis, ICRS intacto (Addition Technology) e Keraring (Mediphacos Inc.) sendo implantados em duas coortes de pacientes, também foi atestada uma melhora significativa na ceratometria e visão, em ambos os grupos. O exame ocular completo, incluindo a melhor AV corrigida com óculos, lâmpada de fenda para estudo fundoscópico, topografia corneana e paquimetria foi utilizado na análise dos resultados (GANESH et. al, 2013).

Já Israel e colaboradores, buscando avaliar uma nova modalidade de anel (Keratacx Plus) em pacientes com ceratocone e ceratoectasia após LASIK, e quantificar as alterações induzidas na topografia corneana e asfericidade, em um delineamento prospectivo e nenhum usando lentes de contato, implantaram os dispositivos através de túneis criados manualmente ou com um laser de

femtosegundo. Todos os olhos tinham eixo visual nítido e espessura corneana por volta de 450  $\mu\text{m}$  no sítio da incisão (ISRAEL et. al, 2016).

Foram incluídos no referido estudo 29 olhos, de 24 pacientes, com média de idade de 30.1 anos  $\pm$  10.6. Ao desenrolar tal proposta, os autores obtiveram e observaram uma melhora das acuidades visuais não corrigidas e corrigidas; redução dos erros esférico e cilíndricos médios; e todos os parâmetros topográficos foram reduzidos, incluindo os valores de K máximo, K mínimo, K médio, astigmatismo e da asfericidade corneana (ISRAEL et. al, 2016).

### 2.3.3 Transplante corneano

Quando não se consegue o efeito esperado com tratamentos menos invasivos, alternativas cirúrgicas podem ser utilizadas, tornando o ceratocone a principal causa de indicação de transplante de córnea em adultos jovens no Brasil e no exterior (SILVA et. al, 2008; CATTANI et. al, 2002; MÓDIS et. al, 2011; WANG et. al, 2013). E, em muitas vezes, após tais procedimentos cirúrgicos, faz-se necessária nova adaptação de lentes de contato especiais para se obter a melhor acuidade visual possível (BROCHETTO et. al, 2010).

O transplante de córnea é classificado quanto ao tipo biológico em autólogo, córnea doada e olho receptor do mesmo indivíduo; alógeno (córnea transplantada entre indivíduos da mesma espécie) e xenógeno (indivíduos de espécies distintas). Quanto à técnica cirúrgica podem ser subdivididos em lamelar (quando parte da espessura corneana é substituída); penetrante (substituição completa do tecido); e porção transplantada: parcial ou total (LOPES et.al, 2015).

Recentes avanços em técnica cirúrgica proporcionaram uma mudança de paradigma no tocante à abordagem cirúrgica das doenças corneanas, com o transplante penetrante sendo preterido por vários tipos de técnicas lamelares que se respaldam apenas no propósito de substituir o tecido alterado, preservando os remanescentes tissulares saudáveis (SILVA et. al, 2008).

O Transplante Lamelar Profundo Anterior (TLPA) é uma alternativa cirúrgica segura apresentando resultados de acuidade visual semelhantes ao transplante penetrante e sem risco de rejeição endotelial. No entanto, alguns

pacientes informam limitações da visão apesar de um enxerto transparente e de boa acuidade visual, corroborando as evidências sedimentadas ao longo das últimas duas décadas de que, além da acuidade visual, opacidades de meios, irregularidades da córnea e a sua sensibilidade ao contraste também devem ser considerados (SILVA et. al, 2008).

Embora haja relatos de sucesso, na literatura médica, após ceratoplastia ou transplante penetrante de córnea, complicações secundárias a estes procedimentos podem advir, a especificar: rejeição do enxerto, dano intraocular (íris, cristalino), astigmatismo pós-operatório e recidiva do ceratocone, porém esses vieses terapêuticos têm sido significativamente reduzidos nos últimos anos devido às melhorias nas abordagens técnicas (LOPES et. al, 2015).

Alguns fatores influenciam na melhora da acuidade visual após ceratoplastia penetrante, entre eles a cicatrização corneana e a diminuição gradual do astigmatismo, são ainda acompanhados do fator idade, de forma que parece haver uma associação positiva entre a precocidade da mesma e o grau de cicatrização; e, quando acompanhado da baixa incidência de condições mórbidas oculares, contribui para a importante melhora da AV nos portadores de ceratocone (LOPES et. al, 2015).

Casos de pupila dilatada fixa com atrofia de íris (Síndrome de Urrets-Zavalía - SUZ) têm sido relatados mais comumente após transplante de córnea lamelar profundo por ceratocone. Entretanto, esta síndrome também tem sido observada após ceratoplastia por outras indicações, como em cirurgias de trabeculectomia e de catarata. De etiologia ainda incerta, inúmeros mecanismos têm sido propostos (BATISTA et. al, 2011).

A teoria de Urrets-Zavalía, por exemplo, sugere que a midríase produzida pela atropina utilizada no pós-operatório imediato da ceratoplastia lamelar profunda (CLP) causa sinéquia periférica e glaucoma. Vale salientar que a incidência de SUZ varia entre 2,2% e 17,7%. No entanto, menos casos têm sido relatados após a década de 80 (mesmo considerando grandes séries de CLP), sendo que este decréscimo poderia estar acompanhado da melhora nas técnicas operatórias (BATISTA et. al, 2011).

Há ainda que considerar, para além do risco de complicações inerentes às intervenções cirúrgicas, os fatores que concorrem para o incremento desse potencial. A córnea é um dos tecidos orgânicos mais sensíveis em função de sua densa inervação com fibras nervosas sensoriais advindas da divisão oftálmica do nervo trigêmeo em 70 – 80 nervos ciliares longos e curtos (LAGO et. al, 2014).

Além das importantes funções sensoriais, os nervos corneanos ajudam a manter a integridade funcional da superfície ocular mediante a liberação de substâncias tróficas que concorrem para homeostase epitelial, ativando circuitos cerebrais que, por sua vez, estimulam a produção de lágrimas e o reflexo palpebral (LAGO et. al, 2014).

De modo que debilidades na inervação corneana possam implicar em uma precária habilidade da mesma em termos de resistência aos desafios cirúrgicos, levando então a um significativo aumento do risco de complicações. O que validaria o estudo da sensibilidade corneana como um marcador importante da eficácia e efeitos em longo prazo do crosslinking corneano com irradiação UVA (LAGO et. al, 2014).

Aloenxertos corneanos, em recipientes com neovascularização e/ou sequelas inflamatórias, podem sofrer rejeição irreversível, apesar da imunossupressão tópica com corticóides. Múltiplos e redundantes mecanismos atuam na fase efetora da rejeição antigênica, que é em grande medida, regulada pela imunidade celular. A coincidência antigênica leucocitária humana poderia, portanto, melhorar os resultados em pacientes de alto risco, já que a imunossupressão sistêmica é frequentemente ineficaz (WILLIAMS et. al, 2007).

O transplante de córnea requer, para além de uma técnica cirúrgica refinada, um melhor entendimento acerca da imunobiologia do enxerto, conhecimentos estes que tem transformado essa cirurgia em um dos maiores sucessos da oftalmologia moderna. Ainda assim, tornar a córnea transplantada com refração útil pode ser mais difícil do que a deixar transparente. Torna-se fundamental, portanto, avaliar o real benefício funcional em pacientes com ceratocone (WILLIAMS et. al, 2007).

Em estudo buscando analisar os resultados refrativos e visuais dos transplantes de córnea em pacientes portadores de ceratocone diante de distintas habilidades operatórias, foram agrupados 70 olhos, distribuídos igualmente em dois grupos de cirurgiões: médicos experientes e em treinamento. Os mesmos foram sujeitos a avaliações pós-operatórias relativas a características topográficas, técnica cirúrgica, complicações e resultados refracionais/visuais (MASCARO et. al, 2007).

Os resultados alcançados denunciaram similaridade entre os dois grupos, sem registro de diferença estatisticamente significativa no tocante aos achados refrativos, topográficos e de acuidade visual no pós-operatório. A principal complicação observada foi a reação de rejeição, com a incompatibilidade endotelial sendo mais frequente no grupo de médicos em treinamento, e com apenas 3 enxertos não transparentes, todos pertencentes ao segundo grupo (MASCARO et. al, 2007).

Uma recente modalidade de transplante de disco lamelar composto por estroma profundo e endotélio, inicialmente descrita por Melles e colaboradores, em 1998, trouxe vantagens sobre a ceratoplastia penetrante (CP), no que diz respeito ao maior risco de complicações intraoperatórias, elevada chance de rejeição, infecção e indução de astigmatismo alto e irregular, comprometendo a qualidade visual final. Esta por sua vez, proporcionaria uma rápida recuperação da visão, indução mínima de astigmatismo e boa AV final, mesmo com a permanência do estroma do receptor (MELLES et. al, 1998 apud PAZOS et. al, 2011).

Em 2003, Melles e associados, propuseram um avanço na técnica de ceratoplastia endotelial lamelar profunda: a descemetorrexia, que consistia na Ceratoplastia Endotelial com Desnudamento da membrana de Descemet (CEDD) e endotélio do receptor, preservando o estroma profundo, com repercussões na aplicabilidade da técnica e no menor tempo cirúrgico. Uma variação da abordagem acima citada envolveu a utilização de um microcerátomo, automatizando o desnudamento na ceratoplastia endotelial (MELLES et. al, 2003 apud PAZOS et. al, 2011).

Lee e colaboradores, com o objetivo de avaliar a segurança e resultados da CEDD para o tratamento cirúrgico de doenças endoteliais da córnea, lançaram



mão de uma revisão da literatura publicada e concluíram que os riscos cirúrgicos, níveis de complicações, transparência do enxerto, acuidade visual e perda celular, associados à CEDD, parecem ser similares à CP. A primeira, no entanto, parece ser superior em termos de recuperação visual precoce, estabilidade refrativa e complicações relacionadas à sutura e cicatrização (LEE et. al, 2009).

Resultados refrativos pós-operatórios e o risco de hemorragia intraoperatória e supracoróideia tardia também favoreceram a ceratoplastia endotelial com desnudamento da membrana de Descemet. As complicações mais comuns desta não pareceram ser prejudiciais à recuperação visual final na maioria dos casos. A sobrevida celular endotelial no longo prazo e o risco de rejeição endotelial tardia não compuseram o escopo de variáveis avaliadas pelo estudo em questão (LEE et. al, 2009).

#### 2.3.4 Crosslinking de Colágeno

##### 2.3.4.1 Histórico e Fisiopatologia

Com o intuito de fortalecer o estroma da instabilidade biomecânica, tornando a córnea mais rígida e menos elástica, lança-se mão de um procedimento, o “crosslinking”. O mesmo pode corresponder à necessidade de se alcançar uma capacidade estromal residual suficiente para manter os enxertos, em transplantes corneanos lamelares, e implantes de anéis intraestromais corneanos após as suas aplicações (BROCHETTO et. al, 2010).

Idealizado por Seiler e colaboradores, o uso de irradiação ultravioleta A associado à riboflavina (vitamina B2) para a indução de crosslinking de colágeno da córnea apresenta-se como uma ferramenta promissora que vem sendo amplamente divulgada através de experiências clínicas mundiais (AMARAL et. al, 2009). Seu princípio terapêutico centra-se na indução de um incremento da propriedade de rigidez mecânica do tecido estromal (HOROVITZ et. al, 2014).

O colágeno representa o principal elemento da matriz extracelular (MEC) humana, participando dos processos de reparação e cicatrização tissular. Trata-se de um polímero proteico natural, advindo dos fibroblastos e formado por polipeptídeos organizados em cadeias. O crosslinking, portanto, diz respeito a um

processo de reticulação polimérica em que estas cadeias são interconectadas entre si por pontes de ligações compondo uma rede tridimensional (DAVIDSON et. al, 2014).

O conhecimento acerca da capacidade intrínseca das moléculas de colágeno em reagir com produtos provenientes de seu ambiente (fenômeno da reticulação) levou os pesquisadores Dalle Carbonare e Pathak a testarem a sensibilidade do colágeno à combinação de riboflavina com irradiação UVA. Observou-se um efeito catalisador, atribuído à vitamina B2, em um processo denominado de fotopolimerização do colágeno, com clara implicação no aumento da resistência estrutural da rede polimérica (AMARAL et. al, 2009).

A assimilação acerca do conhecimento da indução fotoquímica de CXL de colágeno foi demonstrada por Fujimori, ainda em 1989. Como consequência, evidenciou-se um incremento no número de ligações inter e intrafibrilares, com subsequente aumento na estabilidade e densidade estruturais. No final da década de 90, foi proposto por Spoerl e associados, o uso da luz ultravioleta associada a um agente fotossensibilizante para indução da reticulação do colágeno corneano (AMARAL et. al, 2009).

Em córneas normais, a estrutura do estroma é formada por cerca de 300 lamelas de colágeno de tamanhos que variam entre 0,5 a 250µm e espessura entre 0,2 e 2,5µm. Cada lamela é composta por fibrilas de colágeno dispostas paralelamente, que por sua vez, compõem-se por micromoléculas de polipeptídeos separados em cadeias. De maneira que a interrelação destas estruturas e a manutenção de sua arquitetura tem implicação no grau de estabilidade corneana (HOROVITZ et. al, 2014).

No caso específico do ceratocone, é observada uma irregularidade estrutural na disposição dos ceratócitos, bem como diminuição das lamelas oblíquas de orientação ântero-posterior no estroma anterior. Em estudo com olhos suínos e humanos post-mortem foi visto um aumento da rigidez elástica total de 328% nas córneas humanas tratadas comparadas ao grupo controle, conforme protocolo previamente determinado de irradiação UVA com riboflavina (STACHS et. al, 2004).

Este efeito mostrou-se mais evidente em olhos humanos em comparação aos suínos, onde o incremento da resistência foi de apenas 71,9%. Tais achados são justificados pelo fato de que a irradiação UVA associada à vitamina B2 apresenta uma absorção de 70% de sua intensidade concentrada nos 200 e 300µm anteriores da córnea. Tendo a córnea humana em média 550µm de espessura central e a de suínos 850µm, esta medida torna-se proporcionalmente maior em humanos (STACHS et. al, 2004).

A desnaturação das moléculas de colágeno através de processos termoinduzidos resulta em perda da conformação helicoidal da sua estrutura e conseqüente desaparecimento de sua capacidade de birrefringência, acompanhado pelo encurtamento das microfibrilas e, obviamente, do feixe colágeno como um todo. Quando aquecidas acima de um ponto crítico, estas fibras apresentam uma fase de pré-desnaturação, com transição de um estado de solidez para um meio gelatinoso (SPOERL et. al, 2004).

Estudos com córneas suínas tratadas com diferentes intensidades de temperatura, comparando-as com córneas não tratadas, evidenciou um marcado incremento no limiar máximo de retração pós-desnaturação no grupo de córneas tratadas. No entanto, este efeito não se mostrou homogêneo em todo o tecido corneano, com atividade predominantemente acentuada nos 200µm anteriores, onde a arquitetura organizada e a presença de birrefringência ainda encontravam-se presentes (SPOERL et. al, 1997).

A intensidade do efeito deletério da radiação UVA à camada de ceratócitos está diretamente ligada ao comprimento de onda de cada um dos seus espectros. Com o maior bojo espectral de todos, com comprimentos entre 315 e 400µm, esta se apresenta com uma capacidade de transmissão na ordem de 25 a 35% da sua irradiação às camadas mais profundas da córnea, sendo absorvido no estroma anterior, exercendo importante efeito citotóxico (WOLLENSAK et. al, 2004).

Os efeitos não benéficos vistos na indução térmica ainda se somam às implicações nocivas oriundas do processo de desepitelização, que também exerce um efeito citotóxico à camada ceratocítica, sendo este, no entanto, mais modesto, acometendo somente os 50µm anteriores da córnea. A riboflavina, por ser uma

substância endógena, não exerce qualquer efeito deletério direto ao estroma corneano (AMARAL et. al, 2009).

Foram demonstrados in vitro os efeitos da irradiação proposta para o tratamento do ceratocone em culturas de ceratócitos provenientes de córneas de suínos. A análise de tecidos tratados sob diferentes intensidades demonstrou um limiar de citotoxicidade na ordem de  $5\text{mW/cm}^2$ , quando somente tratada com UVA, e uma redução para  $0,5\text{mW/cm}^2$ , quando se utilizou a associação UVA-riboflavina. Estes resultados evidenciam a função catalisadora da vitamina B2 no processo (WOLLENSAK et. al, 2004).

Os danos provocados pela radiação UVA dependem do seu comprimento de onda, da área sobre a qual incide, bem como do tempo de exposição. Na ausência de um fotossensibilizante, lesões endoteliais foram demonstradas na presença de comprimentos de ondas maiores que  $350\ \mu\text{m}$  e intensidade superior a  $3\ \text{mW/cm}^2$ . O limiar de segurança para lesão fotoativa, em experimentos, foi de  $42\ \text{J/cm}^2$ ;  $70\ \text{J/cm}^2$ ; e  $4,3\ \text{mW/cm}^2$  para córnea, cristalino e retina, respectivamente (SPOERL et. al, 2007).

Se considerarmos os valores de corte anteriormente determinados, e comparando-os aos valores utilizados durante o procedimento de crosslinking de colágeno corneano com radiação UVA e riboflavina (vitamina B2) induzido em humanos,  $3\ \text{mW/cm}^2$  ou  $5,4\ \text{J/cm}^2$ , nenhum efeito lesivo deverá ser observada nas estruturas oculares supracitadas: endotélio, cristalino ou mesmo retina (AMARAL et. al, 2009).

A execução do procedimento de crosslinking requer, portanto, uma espessura estromal corneana mínima para que menores taxas de complicações sejam atestadas nos olhos submetidos ao CXL convencional. Kymionis e colaboradores realizaram esse procedimento em catorze córneas com espessura entre  $340 - 399\ \mu\text{m}$ , obtendo incrementos nos parâmetros ceratométricos médios e nas acuidades visuais com distâncias não corrigidas e corrigidas, em um período de doze meses (KYMIONIS et. al, 2012).

Apesar da ausência de complicações clinicamente evidentes, uma redução na densidade celular corneana de 2.733 para 2.411 células/mm<sup>3</sup> foi observada no período pós-operatório. No estudo, ainda foi constatado o grau de irradiância no estroma corneano humano com o filme de riboflavina – dextrana (solução isosmolar): 0,21 mW/cm<sup>2</sup>, bem menor do que o nível citotóxico sobre o qual o corte limitante de 400 µm de estroma deepitelizado está embasado (WOLLENSAK et. al, 2010).

A partir dos resultados, pode-se inferir que a absorção e barreira à radiação UVA proporcionadas pelo filme de riboflavina pode ter evitado o dano ao endotélio. A córnea possui uma tendência de aumentar o seu volume em um ambiente isooncótico; de modo que, ao ser deepitelizada, tal capacidade pode ser duplicada quando irrigada com solução hiposmolar. Partindo desta premissa, Hafezi e associados desenrolaram este conceito em córneas finas antes de realizarem o CXL (HAFEZI et. al, 2009).

#### 2.3.4.2 Crosslinking em córneas finas

O autor, ao empregar uma solução de riboflavina a 0,1%, até que a espessura corneana, em seu ponto mais fino, alcançasse o corte de 400µm (etapa prévia à irradiação), reportou a estabilização de vinte olhos tratados com esta abordagem (HAFEZI et. al, 2009). Em estudo similar posterior, Raiskup e colaboradores, atestaram que, após um ano do tratamento, os valores ceratométricos e a Acuidade Visual com Distância Corrigida (AVDC) mantiveram-se inalteradas, e sem detectar lesões cicatriciais (RAISKUP et. al, 2011 apud CHEN et. al, 2015).

Resultados consonantes, mediante uso de solução hiposmolar em quinze olhos, foram alcançados em um período de doze meses de seguimento, com apenas um olho apresentando decréscimo de uma linha na AVDC, e os demais se mantendo estáveis ou com melhora dos parâmetros ceratométricos. Contrapondo-se à tendência de desenvolver lesões estromais permanentes observados em córneas finas tratadas com solução de riboflavina isosmolar (WU et. al, 2014).

Em uma série de 18 casos, avaliados prospectivamente, com critérios de inclusão embasados na menor espessura corneana inferior a 400 $\mu$ m e no caráter progressivo da ceratoectasia, isto é, aumento de 1,00 dioptria no valor topográfico máximo (K<sub>máx</sub>) e redução da espessura corneana, com ou sem mudanças na AVDNC e melhor - AVDC, dentro do último ano de avaliação; também foi experimentado o uso de solução hiposmolar antecedendo o CXL convencional (NASSARALLA et. al, 2013).

Os autores concluíram que a solução hiposmolar parece ser efetiva no intumescimento da córnea; sendo este, transitório e de curta ação; de modo que a espessura corneana deve ser monitorada ao longo do procedimento. Não foram registradas complicações no intra e no pós-operatório precoce e tardio; tendo sido aventada pelo grupo de estudo a necessidade de análises com maiores amostras e seguimentos de longo prazo, a fim de se alcançarem conclusões significativas relativas à segurança (NASSARALLA et. al, 2013).

Desta forma, a exposição dos dados nos leva a aceitar o preparo pré-operatório através do aumento volumétrico estromal de córneas finas como uma modalidade alternativa ao manejo mais eficaz e seguro dos quadros de ectasia corneana, e, conseqüentemente, contribuindo para a ampliação das indicações do CXL convencional (HAFEZI et. al, 2009). No entanto, há na literatura médica, referência a um caso onde, apesar do preparo, o CXL não conseguiu impedir a progressão do ceratocone (HAFEZI et. al, 2011).

No caso em questão, tratava-se de uma córnea com espessura mínima de 268  $\mu$ m, após a remoção do epitélio que, após instilação de solução hiponcótica, teve um incremento da ordem de 138  $\mu$ m, não sendo acompanhada por qualquer reação adversa observada no pós-operatório (HAFEZI et. al, 2011). Por isso, foi sugerido por alguns autores que é necessário um valor crítico de 330  $\mu$ m, apesar do preparo, para que o crosslinking seja considerado uma terapia efetiva (CHEN et. al, 2015).

Em avaliação realizada durante o ato operatório foram feitas mensurações da espessura corneana com solução de riboflavina hiposmolar em córneas finas. Foi encontrado que o efeito absorvivo e de barreira proporcionado pelo

fotossensibilizante era transitório, com os menores achados paquimétricos decrescendo significativamente após 10 a 30 minutos do uso de vitamina B2 isosmolar (com dextrana), com ou sem exposição à irradiação UVA (KAYA et. al, 2012).

Foi inferido, portanto, que a redução da espessura corneana era induzida pelo efeito hiperoncótico da dextrana T500 à 20% (KAYA et. al, 2012). Estudos destinados a pormenorizar os efeitos moduladores de várias composições de riboflavina (0,1% e 0,2%) em olhos frescos de suínos post-mortem foram elaborados na tentativa de traçar uma relação de causa e efeito entre o comportamento corneano e a osmolaridade da solução (VETTER et. al, 2012).

Não foi verificada nenhuma correlação direta entre a osmolaridade da composição e o efeito de volume, sendo atestada uma relação inversa entre a concentração de dextrana e o aumento da espessura estromal corneana. De modo que o poder hiponcótico (310 mOsm/L) de barreira do fino filme da solução de riboflavina poderia aumentar o nível de irradiação sobre o estroma, colocando sob alto potencial de risco o estrato endotelial (VETTER et. al, 2012).

A córnea, então, deveria ter a sua espessura aumentada a um valor superior ao corte de 400  $\mu\text{m}$  ou a concentração de riboflavina na solução hiposmolar deveria ser incrementada. A partir desta constatação, foi sugerida a elaboração de novas soluções de riboflavina com propriedades isoncóticas para criar um filme mais estável, aumentando o grau de segurança e efetividade do crosslinking de colágeno corneano (SOETERS et. al, 2014).

Além disso, a carência da resistência à evaporação oferecida pelo epitélio corneano e/ou aumento da atividade de bomba endotelial poderiam contribuir para o adelgaçamento da córnea. Por isso, foi proposta a remoção do afastador palpebral durante a etapa de saturação de riboflavina, bem como o uso de dispositivos de irradiação com um maior poder e durante um menor tempo de exposição como eventuais e/ou possíveis vantagens durante o manejo terapêutico dos olhos doentes (CHEN et. al, 2015).

Embora muitos estudos advoguem o uso positivo das soluções hiposmolares no manejo das graves ectasias, a monitorização da espessura corneana ao longo do tratamento com CXL deve ser preconizada, assim como a realização de estudos com um maior tempo de seguimento, tendo em vista a expectativa de um menor efeito sobre a biomecânica de córneas aumentadas artificialmente, devido a menor concentração relativa de colágeno no estroma hidratado (CHEN et. al, 2015).

#### 2.3.4.3 Crosslinking Transepitelial

Ainda incluído no espectro de alternativas no manejo de córneas finas, há a modalidade transepitelial do crosslinking de colágeno, que consiste no emprego de substâncias potencializadoras da permeabilidade epitelial a macromoléculas hidrofílicas, como a riboflavina. Dentre as quais podemos citar o cloridrato de benzalcônio, o EDTA e o trometamol (MAJUMDAR et. al, 2008).

O CXL transepitelial tem sido proposto, mas não comprovadamente, como uma técnica que reduz a dor pós-operatória precoce, a piora temporária da acuidade visual, bem como complicações como a ceratite infecciosa após o procedimento convencional. Adicionalmente, córneas mais finas podem ser tratadas de maneira segura relativas as manipuladas pelo CXL convencional, tendo em vista o efeito protetor contra radiação UVA proporcionado pela integridade epitelial (SOETERS et. al, 2015).

Fillippello e colaboradores aplicaram o CXL transepitelial (EDTA sódico e trometamol) em 20 olhos ceratóticos com ECM (incluindo epitélio) de  $412 \pm 21 \mu\text{m}$ , demonstrando que tal manejo, em um período de seguimento de 18 meses, impediu a progressão da ceratoectasia de todos os olhos tratados e rendeu incrementos significativos em todas as medidas topográficas e visuais resultantes. Enquanto os olhos contralaterais, não tratados, evoluíram com piora de todos os parâmetros (FILLIPPELLO et. al, 2012).

Já Spadea e associados, valendo-se dos mesmos protocolos metodológicos em córneas finas do estudo anteriormente apresentado, e apesar de ter confirmado o efeito estabilizador do crosslinking de colágeno transepitelial em



olhos com ceratoectasia avançada, alcançou resultados mínimos em termos de melhora da acuidade visual e otimização dos parâmetros topográficos corneanos. Cabe ainda destacar o fato de não ter sido reportado nenhum dano celular endotelial nesses dois estudos (SPADEA et. al, 2012).

Um aumento de 64% na rigidez corneana em olhos humanos utilizando anestésicos tópicos e cloridrato de benzalcônio como potencializadores foi comparado ao ganho de 320% observado na modalidade convencional (WOLLENSAK et. al, 2009). Por este motivo, o estudo de Fillippello tem sido recentemente questionado, tendo em vista que a sua linha de demarcação de profundidade foi de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , enquanto no CXL com debridamento este valor esteve por volta de 300  $\mu\text{m}$  (ZHANG et. al, 2012).

Não está claro se a superficialidade dessa linha de demarcação é devido à penetração da vitamina B2 no interior do estroma ou se é resultado da reduzida irradiação UVA em função do efeito protetor do epitélio íntegro sobre a impregnação de riboflavina (CHEN et. al, 2015). O CXL transepitelial assistido por iontoforese, utilizando um sistema de entrega não invasivo baseado em uma pequena corrente elétrica foi recentemente designado como um método otimizador e alternativo da penetração da riboflavina no estroma corneano (BIKBOVA et. al, 2014).

A iontoforese consiste de um artifício técnico que visa a aumentar a entrega de riboflavina ao estroma, enviando suas moléculas carregadas negativamente para o interior dos tecidos ao empregar um sistema não invasivo de corrente elétrica mínima. Tem sido demonstrado que a solução de vitamina B2 embebida nos últimos 5 minutos já alcança uma concentração suficiente para o tratamento com o CXL, com a vantagem de se associar o curto tempo com a preservação da integridade epitelial (RAISKUP et al, 2013).

Em ensaios pré-clínicos, a iontoforese foi apta a alcançar concentrações do fotossensibilizante no estroma quando comparáveis ao CXL – TE com substâncias potencializadoras, sem, no entanto, atingir as concentrações previamente logradas com o CXL convencional. Já a linha de demarcação após o CXL – TE associado à iontoforese pareceu ser menos facilmente distinguível e superficial do que a vista no CXL convencional (BONNEL et. al, 2015).

Contudo, foi demonstrado que tal linha de demarcação – referente à zona transicional entre o crosslinking anterior e o estroma posterior não tratado – apresentou características mais similares às evidenciadas após o CXL convencional, em termos de profundidade e visualização, quando comparada ao CXL – TE com substâncias potencializadoras. De modo que, atualmente, há consenso na comunidade científica de que os protocolos correntes CXL – TE não são tão efetivos quanto o CXL associado ao debridamento epitelial (SOETERS et. al, 2015).

#### 2.3.4.4 Debridamento epitelial personalizado

Ainda pertinente ao estudo de alternativas de manejo que incluem em sua metodologia a aplicação do crosslinking de colágeno, cabe ressaltar o desenho de avaliação proposto por Kymionis e colaboradores, em que foi feita a comparação entre olhos ceratoectásicos, submetidos a ablações epiteliais personalizadas guiadas por controle paquimétrico, e olhos pós – LASIK, ambos com espessura estromal inferior a 400  $\mu\text{m}$  (CHEN et. al, 2015).

Nesta abordagem modificada de crosslinking, 8 mm de diâmetro do epitélio corneano foram removidos, que conduziu à delimitação de uma pequena e localizada área deste epitélio correspondente à região mais fina sobre o ápice corneano. Os autores do estudo supracitado sugeriram ainda a instilação de solução hiposmolar de riboflavina durante a irradiação UVA tanto para evitar a desidratação estromal quanto para manter a concentração de vitamina B2 no tecido (KYMIONIS et. al, 2009).

Posteriormente, transcorridos nove meses do procedimento, a topografia permaneceu estável, não sendo evidenciada nenhuma alteração na densidade celular endotelial corneana nos olhos tratados (KYMIONIS et. al, 2009). No entanto, em estudo conduzido por Kaya e associados, foi sugerido que o epitélio sobre a área cônica pouparia o estroma subjacente do efeito do CXL de colágeno, com a turvação estromal e a linha de demarcação sendo detectadas em áreas com debridamento epitelial após quatro semanas de tratamento (KAYA et. al, 2011).

Já no epitélio intacto, não foram flagradas tais apresentações; tendo o estroma deepitelizado, fora da região cônica, demonstrado total apoptose

ceratocítica e edema em “favo-de-mel”, com evidência de achados mínimos sob o epitélio intacto (KAYA et. al, 2011). Em estudo similar foi atestada apoptose celular em uma média de profundidade de 160  $\mu\text{m}$ , abaixo da ilha epitelial, comparado a 250  $\mu\text{m}$  sob a área deepitelizada, em 10 olhos, com um ano de seguimento (MAZZOTTA et. al, 2014).

Samaras e colaboradores explicitaram que a absorção estromal de riboflavina após o padrão de grade na espessura absoluta do debridamento epitelial foi heterogêneo, com penetração completa pelo estroma imediatamente abaixo da área submetida à ablação; e sem penetração ao estroma abaixo do epitélio intacto. A inadequada saturação do fotossensibilizante aliada à habilidade do epitélio em absorver a radiação UVA podem ter reduzido o efeito do CXL na área cônica e afetado a eficácia de todo o procedimento (SAMARAS et. al, 2009).

Este enrijecimento corneano, no ceratocone, em particular, poderá retardar seu avanço, porém não conseguirá revertê-lo. Estas propostas terapêuticas, junto à Ortoceratologia, campo da Oftalmologia responsável pelo estudo dos processos não cirúrgicos de manipulação do olho capazes de mudar ou eliminar erros refrativos, configuram um emaranhado promissor de alternativas de tratamento e seguimento (BROCHETTO et. al, 2010).

Tendo em vista que, até então, sabe-se que a retirada de mais tecido corneano, na figura de ablações personalizadas, em casos ectásicos e deformantes, carrega e/ou implica maior risco de descompensação e aceleração da sua deformação, de maneira a justificar o apontamento dos métodos supracitados como fatos novos, recentes e passíveis de mudar o conceito atual vigente (BROCHETTO et. al, 2010).

### 3 CONCLUSÕES

As doenças oculares, em geral, representam um grande impacto na qualidade de vida, tendo em vista que a diminuição da acuidade visual é causa importante de incapacidade e perda de autonomia. O ceratocone, então, por tratar-se de uma entidade crônica de longa duração, normalmente manifesta na juventude – idade de grande potencial recreativo e produtivo –, torna imprescindível a busca incessante pelo entendimento da doença, dos pacientes e de suas necessidades, priorizando sempre a alternativa terapêutica mais eficaz, segura e benéfica.

A emergente plethora de métodos de tratamento e manejo, observada nos últimos anos, tem contribuído sobremaneira tanto no diagnóstico quanto no prognóstico da ectasia corneana. Em termos de recuperação da função visual, procedimentos que modificam o curso natural da doença, retardando a sua progressão, como as lentes de contato gás-permeáveis, CXL de colágeno e os ICRS's, mudaram o cenário prévio, podendo em alguns casos, postergar ou até evitar os transplantes corneanos.

Diante do exposto nesta revisão, percebe-se que a melhor conduta terapêutica depende da indicação profissional e do grau de adaptação do paciente frente às intervenções adotadas, proporcionando melhor adesão terapêutica e qualidade de vida para os portadores de ceratocone. No que tange aos protocolos de CXL de colágeno, pode-se inferir que ainda há necessidade de pesquisas bem conduzidas que objetivem identificar as melhores estratégias de imbibição e irradiação, aliando a melhor eficácia clínica à segurança do tratamento.

Portanto, pode-se afirmar que futuras pesquisas são tão pertinentes quanto necessárias, no intuito de auxiliar na reversão dos danos causados pela ceratoectasia, e que desta maneira, possam melhorar a acuidade visual naqueles pacientes que apresentem má qualidade refrativa, reduzindo assim a indicação e/ou necessidade de ceratoplastia penetrante no manejo terapêutico do ceratocone.

## REFERÊNCIAS

ALHAYEK, Adel; PEI-RONG Lu. **Corneal Collagen Crosslinking in Keratoconus and Other Eye Disease**. International Journal of Ophthalmology 8.2 (2015): 407–418. *PMC*. Web. 8 Feb. 2016.

AMARAL, Rodrigo Coelho; SOLARI, Helena Parente. **"Crosslinking" de colágeno no tratamento do ceratocone**. Rev. bras.oftalmol., Dez 2009, vol.68, no.6, p.359-364. ISSN 0034-7280.

BATISTA, Jefferson LUIZ Alves et al. **Pupila dilatada fixa (síndrome de Urrets-Zavalía) após ceratoplastia lamelar profunda**. Rev. bras.oftalmol., Rio de Janeiro, v. 70, n. 4, p. 248-251, Aug. 2011.

BENIZ, Luiz; ARTHUR F. et al. **Intrastromal corneal ring segments delay corneal grafting in patients with keratoconus**. Arq. Bras. Oftalmol., São Paulo , v. 79, n. 1, p. 30-32, Feb. 2016.

BIKBOVA G; BIKBOV M. **Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin**. Acta Ophthalmol. 2014;92:30–4.

BONNEL S; BERGUIGA M; DE RIVOYRE B; BEDUBOURG G; SENDON D; FROUSSART-MAILLE F, et al. **Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus**. J Refract Surg. 2015;31:36–40.

BROCCHETTO, Daniela Coneglian; DANTAS, Brunno, & SCHOR, Paulo. **Novos conceitos em modelamento corneano**. Rev. bras.oftalmol., Abr 2010, vol.69, no.2, p.132-137. ISSN 0034-7280.

CATTANI, S. **Indicações de transplante de córnea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. Arq Bras Oftalmol 2002; 65:95-8.

CHEN, Xiangjun et al. **Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) in Thin Corneas**. *Eye and Vision* 2 (2015): 15. *PMC*. Web. 8 Feb. 2016.

DAVIDSON AE; HAYES S; HARDCASTLE AJ; TUFT SJ. **The pathogenesis of keratoconus**. Eye (Lond). 2014 Feb; 28(2):189-95. doi: 10.1038/eye.2013.278. Epub 2013 Dec 20.

DUQUE, Wesley de Paula; REHDER, José Ricardo Carvalho de Lima; LECA, Renato Galão Cerquinho. **Avaliação da eficácia na adaptação de lentes de contato com relação à melhora visual em pacientes portadores de ceratocone**. Rev. bras.oftalmol., Rio de Janeiro, v. 71, n. 5, p. 313-316, Oct. 2012.

FILIPPELLO M; STAGNI E; O'BRART D. **Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study**. J Cataract Refract Surg. 2012;38:283–91.

GANESH, S.; SHETTY, R.; D'SOUZA, S.; RAMACHANDRAN, S. & KURIAN, M. (2013). **Intrastromal corneal ring segments for management of keratoconus.** Indian Journal of Ophthalmology, 61(8), 451–455.

HAFEZI F; MROCHEN M; ISELI HP; SEILER T. **Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas.** J Cataract Refract Surg. 2009;35:621–4.

HAFEZI F. **Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea.** Cornea. 2011;30:917–9.

HOROVITZ, Roberto Novaes Campello; GARCIA, Renato; BECHARA, Samir Jacob. **Crosslinking: an updated and effective insight.** Rev. bras.oftalmol., Rio de Janeiro , v. 74, n. 2, p. 119-123, Apr. 2015.

ISRAEL M; YOUSIF MO; OSMAN NA; NASHED M; ABDELFATTAH NS. **Keratoconus correction using a new model of intrastromal corneal ring segments.** J Cataract Refract Surg. 2016 Mar;42(3):444-54.

KAYA V; UTINE CA; YILMAZ OF. **Efficacy of corneal collagen cross-linking using a custom epithelial debridement technique in thin corneas: a confocal microscopy study.** J Refract Surg. 2011;27:444–50.

----- **Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas.** Cornea. 2012;31:486–90.

KUBALOGLU A; SARI ES; CINAR Y; KOYTAK A; KURNAZ E; OZERTÜRK Y. **Intrastromal corneal ring segment implantation for the treatment of keratoconus.** Cornea. 2011;30(1):11-7.

KYMIONIS GD; DIAKONIS VF; COSKUNSEVEN E; JANKOV M; YOO SH; PALLIKARIS IG. **Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross linking.** BMC Ophthalmol. 2009;9:10.

KYMIONIS GD; PORTALIOU DM; DIAKONIS VF; KOUNIS GA; PANAGOPOULOU SI; GRENTZELOS MA. **Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas.** Am J Ophthalmol. 2012;153:24–8.

LAGO, Anelise de Medeiros et al. **Changes in corneal sensitivity following cross-linking for progressive early-stage keratoconus.** Arq. Bras. Oftalmol., Apr 2014, vol.77, no.2, p.84-87. ISSN 0004-2749.

LAMY, Ricardo et al. **Reticulação do colágeno corneano com radiação ultravioleta e riboflavina para tratamento do ceratocone: resultados preliminares de um estudo brasileiro.** Rev. bras.oftalmol., Out 2008, vol.67, no.5, p.231-235. ISSN 0034-7280.

LEE WB; JACOBS DS; MUSCH DC; KAUFMAN SC; REINHART WJ; SHTEIN RM. **Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology.** *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1818-30. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.021. Epub 2009 Jul 30.

MASCARO, VLDM; SCARPI, MJ; HOFLING-LIMA, AL & SOUSA, LB. **Transplante de córnea em ceratocone: avaliação dos resultados e complicações obtidos por cirurgiões experientes e em treinamento.** *Arq. Bras. Oftalmol*; 2007.

MAZZOTTA C; RAMOVECCHI V. **Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal cross-linking: epithelial island crosslinking technique.** *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1337-43.

MCGHEE CN; KIM BZ; WILSON PJ. **Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus.** *Cornea*. 2015 Oct;34 Suppl 10:S16-23. doi: 10.1097/ICO.0000000000000504.

MCMONNIES CW. **Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus.** *Cornea*. 2009;28(6):607-615.

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.

MÓDIS, LJ. **Corneal transplantation in Hungary (1946-2009).** *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011 Aug;39(6):520-5.

MRAZOVAC D; BARISIĆ Kutija M; VIDAS S; KUZMAN T; PETRICEK I; JANDROKOVIĆ S; KALAUZ M, CEROVSKI B. **Contact lenses as the best conservative treatment of newly diagnosed keratoconus--epidemiological retrospective study.** *Coll Antropol*. 2014 Dec;38(4):1115-8.

NASSARALLA, Belquiz Amaral et al. **Corneal thickness changes during corneal collagen cross-linking with UV-A irradiation and hypo-osmolar riboflavin in thin corneas.** *Arq. Bras. Oftalmol.*, June 2013, vol.76, no.3, p.155-158. ISSN 0004-2749.

OLIVEIRA, Cinara Sakuma de et al. **Análise de nova técnica para o implante do anel de Ferrara no ceratocone.** *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo, v. 67, n. 3, p. 509-517, June 2004.

PAZOS, Henrique Santiago Baltar et al . **Ceratoplastia endotelial com desnudamento da Descemet (DSEK) utilizando o dispositivo TAN EndoGlide™: série de casos.** *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo, v. 74, n. 3, p. 195-200, June 2011.

RAISKUP F, SPOERL E. **Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles.** *Ocul Surf*. 2013;11:65-74.

RENESTO, Adimara da Candelaria; SARTORI, Marta & CAMPOS, Mauro **Cross-linking e segmento de anel corneano intraestromal**. Arq. Bras. Oftalmol., Fev 2011, vol.74, no.1, p.67-74. ISSN 0004-2749.

SAMARAS K; O'BRART DP; DOUTCH J; HAYES S; MARSHALL J; MEEK KM. **Effect of epithelial retention and removal on riboflavin absorption in porcine corneas**. J Refract Surg. 2009;25:771–5.

SCHIRMBECK, Tarciso et al. **Eficácia e baixo custo no tratamento do ceratocone com o uso de lentes de contato rígidas gás-permeáveis**. Arq. Bras. Oftalmol., Abr 2005, vol.68, no.2, p.219-222. ISSN 0004-2749.

SILVA, Carlos Anchieta Castro Cardoso da et al. **Comparação da sensibilidade ao contraste entre transplante lamelar anterior profundo e transplante penetrante para tratamento do ceratocone**. Arq. Bras. Oftalmol., Fev 2008, vol.71, no.1, p.71-74. ISSN 0004-2749.

SOETERS N; TAHZIB NG. **Standard and hypoosmolar corneal cross-linking in various pachymetry groups**. Optom Vis Sci. 2015;92:329–36.

SOETERS N; VAN BUSSEL E; VAN DER VALK R; VAN DER LELIJ A; TAHZIB NG. **Effect of the eyelid speculum on pachymetry during corneal collagen crosslinking in keratoconus patients**. J Cataract Refract Surg. 2014;40:575–81.

SOETERS N; WISSE RP; GODEFROOIJ DA; IMHOF SM; TAHZIB NG. **Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial**. Am J Ophthalmol. 2015;159:821–8. e3.

SPADEA L; MENCUCCI R. **Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas**. Clin Ophthalmol. 2012;6:1785–92.

SPOERL E; HUHLE M; KASPER M; SEILER T. **Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking**. Ophthalmologe. 1997;94:902–6.

SPOERL E; MROCHEN M; SLINEY D; TROKEL S; SEILER T. **Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea**. Cornea. 2007;26:385–9.

SPOERL E; WOLLENSAK G; SEILER T. **Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion**. Curr Eye Res. 2004;29:35–40.

VETTER JM; BRUECKNER S; TUBIC-GROZDANIS M; VOSSMERBAUMER U; PFEIFFER N; KURZ S. **Modulation of central corneal thickness by various riboflavin eyedrop compositions in porcine corneas**. J Cataract Refract Surg. 2012;38:525–32.

WANG, J. **Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010--histopathology of 1.200 corneal buttons**. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Mar; 251(3):797-802.



WILLIAMS KA; COSTER DJ. **The immunobiology of corneal transplantation.** Transplantation. 2007 Oct 15;84(7):806-13.

WOLLENSAK G; AURICH H; WIRBELAUER C; SEL S. **Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking.** J Cataract Refract Surg. 2010;36:114–20.

WOLLENSAK G; SPOERL E; REBER F; SEILER T. **Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro.** Eye (Lond). 2004;18(7):718-22.

WOLLENSAK G; IOMDINA E. **Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement.** J Cataract Refract Surg. 2009;35:540–6.

WU H; LUO S; DONG N; LIN Z; LIU Z; SHANG X. **The clinical study of corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas.** Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2014;50:681–6.

ZHANG ZY; ZHANG XR. **Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking.** J Cataract Refract Surg. 2012;38:1304. author reply 1304–5.

## ANEXO

### Classificação de Amsler – Krumeich

---

#### Stage I

Eccentric steepening

Myopia and astigmatism <5.00 D

Mean central K readings <48.00 D

#### Stage II

Myopia and astigmatism 5.00-8.00 D

Mean central K readings <53.00 D

Absence of scarring

Minimum corneal thickness >400 µm

#### Stage III

Myopia and astigmatism 8.00-10.00 D

Mean central K readings >53.00 D

Absence of scarring

Minimum corneal thickness 300-400 µm

#### Stage IV

Refraction not measurable

Mean central K reading >55.00 D

Central corneal scarring

Minimum corneal thickness 200 µm

---