



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIANA FILIPA VALBOM GONÇALVES

***Regularização Corneana com Cross- Linking Guiado por
Topografia para o Tratamento do Queratocone***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANDREIA DE FARIA MARTINS ROSA
DR. JOÃO MANUEL BEIRÃO CARDOSO RIBEIRO QUADRADO GIL

FEVEREIRO/2020

Regularização Corneana com *Cross- Linking* Guiado por Topografia para o Tratamento do Queratocone

Dissertação com vista à atribuição do grau de Mestre em Medicina

Diana Filipa Valbom Gonçalves¹; Andreia de Faria Martins Rosa, MD, PhD^{1,2,3}; João Manuel Beirão Cardoso Ribeiro Quadrado Gil, MD^{1,2,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal;

² Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Portugal;

³ Unidade de Oftalmologia de Coimbra (UOC), Hospital da Luz Coimbra, Portugal.

Diana Filipa Valbom Gonçalves
Rua Pedro de Mariz, 3040-201 Coimbra / Portugal.
dianavalbom@gmail.com

Índice

Índice de Figuras e Tabelas	3
Abreviaturas	4
<i>Abstract</i>	5
Resumo	7
Introdução	9
Materiais e Métodos	11
Resultados	14
Discussão	1Ī
Conclusão	1J
Agradecimentos	2€
Referências Bibliográficas	2F

Índice de Figuras e Tabelas

Figura 1. Representação esquemática de plano de tratamento personalizado.....	14
Figura 2. Imagem ilustrativa do tratamento guiado por topografia.....	15
Figura 3. Evolução de um paciente tratado com T-CXL.....	15
Figura 4. Evidência da linha de demarcação.....	11
Tabela 1. Dados demográficos e as características clínicas e tomográficas no pré-operatório e 3 meses após T-CXL.....	16
Tabela 2. Resultados comparativos entre o pré-operatório e 6 meses após T-CXL.....	16

Abreviaturas

CDVA: Acuidade visual para longe corrigida / *Corrected Distance Visual Acuity*

CXL: *Corneal Cross-Linking*

D: Dioptria

F: Feminino

IR: Índice de Regularização

ISV: Índice de Variação da Superfície

K1: Queratometria do eixo mais plano

K2: Queratometria do eixo mais curvo

Kmax: Curvatura máxima

logMAR: Logaritmo de ângulo mínimo de resolução

M: Masculino

OCT: Tomografia de Coerência Ótica

OD: Olho Direito

OE: Olho Esquerdo

Pré-Op.: Pré Operatório

PTK: Queratectomia Fototerapêutica Transepitelial

ROS: Espécies Reativas de Oxigênio

S: Segundo

T-CXL: *Cross-Linking* guiado por topografia

UVA: Radiação Ultravioleta

Abstract

Introduction

Cross-Linking (CXL) is an evolving therapy for the treatment of progressing keratoconus. Conventional treatments have shown to be able to stabilize progression but their inability to rehabilitate vision is an important insufficiency. With the standard protocol, the corneal surface is uniformly irradiated with UVA, regardless of the irregularity causing the visual deficit. This means that the refractive and visual improvement associated with standard CXL is, when present, unpredictable and uncontrollable. Recent investigations indicate that higher levels of UVA radiation induce more flattening, favoring individualized treatment plans that cause a local increase in the effect of treatment in the most affected areas. We report the use of a new personalized irradiation protocol to treat patients with keratoconus. We hypothesize that the focal use of radiation, instead of a wide area, will lead to greater flattening located in the area of the cone (ectatic), less irregularities in the cornea and better visual results.

Material and Methods

Prospective case series. Eyes with documented progressive keratoconus and a central corneal thickness greater than 375 μm after epithelial removal were recruited. The corneas were irradiated using the Mosaic™ KXL-II Platform (Avedro, Waltham, MA, USA). Customized treatment profiles are designed as a superposition of 3 areas centered at the apex of the posterior float, displayed on Pentacam maps. Treatment begins from the baseline broad beam illumination, including a flatter peripheral area and is constantly masked until only the inner circle is radiated. The exposure to energy is $5.4\text{J}/\text{cm}^2$ in the outer circle and then increases centripetally to $7.5\text{J}/\text{cm}^2$ and $10\text{J}/\text{cm}^2$. Corrected distance visual acuity (CDVA), refractive results and Scheimpflug tomography were evaluated.

Results

In this prospective study, 26 eyes of 24 patients were enrolled (minimum age 17 years and maximum 66, with average age 28.58 ± 12.05). The pre-operative mean central corneal thickness was 448.00 ± 39.93 . Mean diameter for treated areas was 2.57 ± 0.10 , 4.43 ± 0.43 , and 6.24 ± 0.54 mm for the inner, medium, and outer circle, respectively. The average follow-up time for our population was 119.76 ± 39.90 days [82 - 222]. At the last followup, the mean CDVA improved significantly from 0.4 ± 0.25 logMAR to 0.26 ± 0.13 logMAR ($p=0.02$). The average refractive astigmatism remained similar, from 2.73 ± 2.48 D to 1.99 ± 1.36 D ($p=0.26$). The average refractive sphere changed from -3.15 ± 3.56 to -3.41 ± 2.04 ($p=0.03$). The maximal curvature (Kmax) decreased from 58.92 ± 4.68 D to 57.52 ± 7.01 D ($p=0.26$). The

Index of Surface Variation (ISV) also significantly decreased from 105.65 ± 30.85 to 88.46 ± 30.28 ($p=0.02$). None of the patients developed significant complications during the course of the follow-up.

Conclusion

Preliminary results from this study, in which patients were treated with an innovative, topographically designed and personalized CXL protocol, seem to show positive functional and tomographic outcomes, induced by customized cross-linking across different areas of the treated cornea.

At the last follow-up, an improvement in visual acuity and a reduction in refractive error was noted, suggesting an advantage in the use of customized treatments.

KeyWords: Cornea; Keratoconus; Cross-Linking; Topography-Guided; Corneal Collagen Cross-Linking.

Resumo

Introdução

O Cross-Linking (CXL) é uma terapêutica em evolução para o tratamento do queratocone em progressão. Os tratamentos convencionais mostraram ser capazes de estabilizar a progressão mas a sua incapacidade de reabilitar a visão é uma insuficiência importante. Com o protocolo clássico, a superfície da córnea é irradiada uniformemente com UVA, independentemente da irregularidade que causa o déficit visual. Isto significa que a melhoria refrativa e visual associada aos padrões de CXL é, quando presente, imprevisível e incontrolável. Investigações recentes indicam que níveis mais altos de radiação UVA induzem mais achatamento, favorecendo planos de tratamento individualizados que causam um aumento local do efeito do tratamento nas áreas mais afetadas. Relatamos, de seguida, o uso de um novo protocolo de irradiação personalizado para tratar pacientes com queratocone. Com este estudo, colocamos a hipótese de que o uso focal de radiação, em vez de numa zona ampla, levará a um maior achatamento localizado à área do cone (ectásica), menos irregularidades na córnea e melhores resultados visuais.

Materiais e Métodos

Série de casos prospectiva. Olhos com queratocone progressivo documentado e uma espessura corneana superior a 375 µm foram recrutados. As córneas foram irradiadas usando a Plataforma Mosaic™ KXL-II (Avedro, Waltham, MA, EUA). Perfis de tratamento personalizados são projetados como a superposição de 3 áreas concêntricas centradas no ponto mais fino, apresentado nos mapas do Pentacam. O tratamento começa com uma iluminação de feixe amplo da linha de base incluindo a área periférica mais plana e é continuamente mascarada até que apenas o círculo interno seja irradiado. A exposição à energia é de 5.4J/cm² no círculo externo e depois aumenta de forma centrípeta para 7.5J/cm² e 10J/cm². A acuidade visual para longe corrigida (CDVA), os resultados refrativos e as tomografias de Scheimpflug foram avaliadas.

Resultados

Neste estudo prospectivo, 26 olhos de 24 pacientes foram incluídos (idade mínima 17 anos e máxima de 66, com média de idades 28.58 ± 12.05). A espessura média da córnea no pré-operatório foi de 448.00 ± 39.93. O diâmetro médio das áreas tratadas foi de 2.57 ± 0.10, 4.43 ± 0.43, e 6.24 ± 0.54 mm, no círculo interno, médio e externo, respetivamente. O tempo de seguimento médio da nossa população foi de 119.76 ± 39.90 dias [82 - 222]. No último seguimento, a acuidade visual para longe corrigida média melhorou significativamente de 0.4

± 0.25 logMAR para 0.26 ± 0.13 logMAR ($p=0.02$). O astigmatismo refrativo (cilindro) médio permaneceu semelhante, de 2.73 ± 2.48 D para 1.99 ± 1.36 D ($p=0.26$). A esfera média passou de -3.15 ± 3.56 para -3.41 ± 2.04 ($p=0.03$). A curvatura máxima (Kmax) diminuiu de 58.92 ± 4.68 D para 57.52 ± 7.01 D ($p=0.26$). O Índice de Variação da Superfície (ISV) também diminuiu significativamente de 105.65 ± 30.85 para 88.46 ± 30.28 ($p=0.02$). Nenhum paciente desenvolveu complicações significativas durante o seguimento.

Conclusão

Os resultados preliminares deste estudo, em que os pacientes foram tratados com um protocolo inovador de CXL, projetado topograficamente e personalizado, parecem mostrar resultados funcionais e tomográficos positivos.

No último acompanhamento, observou-se uma melhoria na acuidade visual e uma redução no erro de refração, sugerindo uma vantagem no uso de tratamentos personalizados.

Palavras-Chave: Córnea; Queratocone; Cross-Linking; Tratamento guiado por Topografia.

Introdução

O queratocone consiste numa deformação (ectasia) bilateral e assimétrica,⁽¹⁾ não inflamatória^(2,3) e degenerativa da córnea.⁽⁴⁾ Esta torna-se progressivamente mais fina^(1,3), fraca e adquire uma conformação cónica.^(2,5) É normalmente diagnosticada na adolescência.^(1,5) Causa deterioração visual⁽⁵⁾ com miopia progressiva e astigmatismo irregular.^(1,2,6) O aumento da curvatura da córnea e a diminuição da acuidade visual afetam a qualidade de vida dos pacientes e das suas famílias.^(1,3,7,8)

A sua etiologia ainda não está bem esclarecida, mas pensa-se que seja multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais.^(3, 9)

O tratamento depende do estadio de evolução. Varia desde a correção da refração, com óculos e lentes de contacto gelatinosas⁽³⁾ ou rígidas permeáveis para casos mais simples, até à necessidade de intervenções cirúrgicas nos casos mais avançados.^(1,3,5) Uma das opções cirúrgicas disponível é a implantação de anéis intra-estromais^(1,7) em casos com má acuidade visual corrigida ou na presença de intolerância às lentes de contacto. A realização de queratoplastia lamelar ou penetrante está reservada para queratocones muito evoluídos ou quando existem leucomas na córnea.⁽¹⁾ Apesar dos avanços técnicos e clínicos dos últimos anos, o queratocone continua a ser uma indicação importante para transplante de córnea.^(2,9)

O Cross - Linking (CXL) é uma alternativa terapêutica que constitui atualmente o tratamento padrão para os casos de queratocone em progressão.

O CXL aumenta a resistência mecânica e a estabilidade biomecânica⁽⁵⁾ da córnea,^(7,10) e desta forma impede a progressiva deformação da córnea. É um método seguro e eficaz⁽⁵⁾ para interromper a deterioração/progressão causada pelo queratocone^(2-4,6,10,11), preservando a função visual dos doentes e diminuindo a necessidade futura de transplante de córnea ou outras cirurgias mais invasivas.⁽⁵⁾

Na cirurgia de CXL a riboflavina (vitamina B2) é utilizada como fotossensibilizador que, quando exposta à radiação ultravioleta (UVA) no comprimento de onda de 365nm,^(2,7) gera espécies reativas de oxigénio (ROS).⁽²⁾ As ROS levarão então à formação de novas ligações covalentes entre as moléculas de colagénio da córnea, aumentando a sua rigidez, força biomecânica⁽⁶⁾ e endurecendo o estroma anterior.⁽⁵⁾ Na técnica clássica de CXL, uma área circular de 9mm da superfície da córnea é tratada de forma homogénea.⁽⁶⁾ Porém, com esta técnica, o efeito estabilizador é uniforme em toda a superfície da córnea, independentemente das zonas de maior ou menor distorção, efectivamente preservando um formato corneano irregular. Isto significa que a capacidade de controlar ou regular a melhoria refrativa após o tratamento é limitada e, assim, a reabilitação funcional é imprevisível.⁽⁶⁾

Uma abordagem potencial para otimizar as insuficiências do protocolo clássico é focalizar o efeito do tratamento na área mais ectásica, visto que é nesta área do cone que a córnea está mais enfraquecida.⁽⁴⁾ Usando uma fonte de irradiação personalizada, mais energia pode ser fornecida à área do cone, aumentando teoricamente a eficácia do tratamento.⁽⁶⁾ Isso permitiria, para além de uma potencial estabilização mais efetiva da progressão da doença, sobretudo melhorar a previsibilidade do impacto refrativo no achatamento pós-tratamento, melhorando assim a acuidade visual dos doentes com queratocone.⁽⁶⁾

O objetivo deste projeto é estudar os resultados funcionais, topográficos e refrativos do CXL para o tratamento do queratocone, utilizando um protocolo individualizado de irradiação guiada por topografia.

Materiais e Métodos

Este estudo clínico, observacional, prospetivo e não randomizado, foi realizado entre março 2019 e janeiro de 2020, na Unidade de Oftalmologia de Coimbra (UOC) do Hospital da Luz de Coimbra. Todos os pacientes assinaram e dataram um formulário de informação, bem como um consentimento informado. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes para pesquisa médica, presentes na Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, conforme a atualização de 2013. O protocolo de investigação do estudo foi aprovado previamente pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).⁽¹²⁾

População

Para este estudo foram recrutados doentes com diagnóstico de queratocone progressivo, com indicação para a realização de CXL. O diagnóstico de queratocone foi realizado com base no mapa tomográfico (Oculyzer, Oculus, GmbH, Wetzlar, Alemanha) determinado por alterações sugestivas de elevação posterior, anterior e paquimétrica e parâmetros queratométricos, conforme proposto por Gomes et al.⁽¹³⁾ Progressão do queratocone foi definido de acordo com o proposto por Gomes *et al*, como a documentação de agravamento significativo de pelo menos 2 parâmetros específicos, incluindo um aumento de Kmax superior a 1D (Dioptria);^(4,6,10) diminuição da espessura central da córnea superior a 5% ou 20 μ m; aumento da miopia, astigmatismo ou equivalente esférico superior a 1D; aumento da elevação posterior superior a 15 μ m; diminuição superior a uma linha na escala de Snellen da melhor acuidade visual corrigida.

Os critérios de exclusão para o recrutamento foram: doentes incapacitados de dar consentimento ou cumprir as visitas e testes de imagem agendados, espessura da córnea central inferior a 375 μ m, cicatrizes na córnea, história de trauma ou queimadura ocular, infeções oculares conhecidas, disfunção de células endoteliais, cirurgia ocular prévia e outros distúrbios oculares ou da córnea. Doentes com qualquer doença sistémica que possa afetar potencialmente a superfície da córnea, como Diabetes *Mellitus* ou artrite reumatóide, e mulheres grávidas ou lactantes também foram excluídos.

Todos os doentes incluídos completaram a visita de acompanhamento de pelo menos 3 meses.

Procedimento

Os procedimentos de CXL corneano guiado por topografia foram realizados em sala operatória dedicada ao efeito, sob condições estéreis.

Os doentes foram inicialmente preparados com anestesia tópica (gotas anestésicas de

cloridrato de oxibuprocaína a 0,2%). De seguida, os 7-9mm de epitélio central foram removidos mecanicamente, utilizando uma espátula metálica, ou por queratectomia Fototerapêutica Transepitelial (PTK) usando laser excimer. Uma solução de riboflavina a 0,1%, isenta de dextrano (VibeX Rapid, Avedro Inc., Waltham, MA, USA), foi instilada no estroma desbridado a cada 2 minutos, completando um total de 10 minutos de impregnação.⁽⁴⁾ O perfil personalizado de irradiação com luz UVA foi obtido através do Iluminador Mosaic™ KXL II platform (Avedro Inc., Waltham, MA).⁽¹⁰⁾ O Sistema de Mosaico Avedro permite que a localização das áreas de irradiação seja importada digitalmente de arquivos do Pentacam, mas os protocolos de tratamento também podem ser projetados e enviados manualmente. Os perfis de irradiação foram projetados como a superposição de 3 áreas circulares concêntricas, centradas no ponto mais fino.⁽¹⁰⁾ Em alguns casos, a forma utilizada foi oval de forma a englobar melhor o cone. O diâmetro do círculo interno é igual ao menor diâmetro da elevação posterior menos 0,5mm, o diâmetro do círculo externo é aproximadamente 6.5mm, englobando pelos menos o float posterior e o diâmetro do círculo do meio é calculado como a média dos dois diâmetros anteriores.⁽¹⁰⁾ O tratamento começa com uma irradiação ampla que incluiu a área mais periférica e plana e, após os primeiros minutos, essas áreas deixam sequencialmente de ser irradiadas até que apenas o círculo interno central seja irradiado. A duração da exposição à radiação foi calculada para atingir uma dose final de energia de 5.4J/cm² no círculo externo, 7.5J/cm² e 10J/cm² nos círculos médio e interno, respectivamente.⁽¹⁰⁾ A fluência utilizada foi de 30mW/cm² em todo o procedimento, usando pulsos com 1s (segundo) de intervalo de luz UVA a 370nm.^(4,6) O alinhamento do feixe de luz, durante o procedimento, foi assegurado pelo *software* do aparelho, que possuiu um mecanismo de rastreamento ocular que pode compensar pequenos movimentos oculares.^(6,10) No pós-operatório, todos os pacientes receberam analgesia oral (Clonixina 300mg até três vezes por dia ou uma associação de tramadol com paracetamol, complementando com anti-inflamatório não esteróide sempre que necessário), colírios tópicos de fluoroquinolona (por exemplo levofloxacina tópica 5mg/mL seis vezes por dia durante uma semana) e lágrimas artificiais durante um mês. Penso oclusivo foi utilizado nos primeiros dias do pós-operatório para promover a cicatrização epitelial. Depois da reepitelização completa, iniciou-se colírios de corticosteroides (acetato de fluometolona a 0,1%) 4 vezes ao dia por uma semana, com diminuição progressiva em função da evolução clínica.

Avaliação

Os pacientes foram examinados no pré-operatório, no pós-operatório precoce, e nas visitas de seguimento agendadas (1, 3 e 6 meses após a cirurgia). Nestas visitas, os pacientes foram submetidos a um exame oftalmológico, incluindo a determinação da acuidade visual para longe corrigida (CDVA), refração, biomicroscopia e tonometria de aplanção. A acuidade

visual foi determinada através de uma escala de Snellen e convertida em logaritmo do ângulo mínimo de resolução (logMAR).⁽⁶⁾ Também realizaram tomografia de Scheimpflug (Oculyzer, Oculus, Arlington, WA, EUA). Além dos parâmetros fornecidos pela plataforma, um novo parâmetro chamado Índice de Regularização (IR) foi calculado, seguindo a metodologia proposta por Seiler *et al.*⁽¹⁰⁾ O IR foi introduzido para descrever a regularização da superfície da córnea dentro de um círculo de 6mm ao redor do ápex e é determinado pela soma do aplanamento máximo (tendencialmente na áreas mais curvas) com o encurvamento máximo (tendencialmente na áreas planas).

Análise Estatística

Todos os dados recolhidos foram inseridos e tratados num programa de estatística *IBM SPSS Statistics* versão 21.0 (IBM, Armonk, EUA). A comparação de médias em diferentes momentos foi realizada usando o Teste Rank de Wilcoxon. As correlações entre variáveis foram verificadas através do coeficiente de correlação de Pearson. Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão e um valor de $p \leq 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.⁽⁴⁾

Resultados

Vinte e seis olhos de 24 doentes foram submetidos a CXL personalizado e foram incluídos neste estudo. Dois pacientes foram submetidos a um tratamento bilateral. Todos os olhos mostraram reepitelização normal e não evidenciaram intercorrências ou complicações no pós-operatório. Todos os doentes foram seguidos por um período pós-operatório de pelo menos 3 meses. Um subgrupo mais limitado de 11 doentes, cujo seguimento pós-operatório ultrapassa os 6 meses, foi também analisado separadamente. O tempo de seguimento médio da nossa população foi de 119.76 ± 39.90 dias (mínimo 82 e máximo 222 dias).

Os dados demográficos e as características clínicas e tomográficas basais dos pacientes incluídos são exibidos na Tabela 1.

O diâmetro médio dos círculos usados ou a dimensão linear máxima da elipsóide utilizado foi de 2.57 ± 0.10 , 4.43 ± 0.43 , e 6.24 ± 0.54 mm para os círculos interno, médio e externo, respectivamente. Um esquema de representação do perfil de irradiação é mostrado na Figura 1 e uma fotografia ilustrando o perfil de irradiação durante o procedimento é exibido na Figura 2.

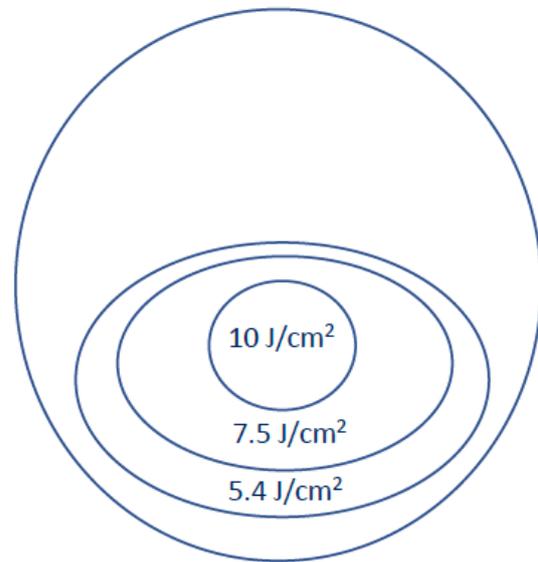


Figura 1. Representação esquemática de um plano de tratamento personalizado, usando uma dose tripla de energia: $10\text{J}/\text{cm}^2$ na zona centrada no ponto mais fino e 7.5 e $5.4\text{J}/\text{cm}^2$ na área circundante, com um padrão elipsóide.

A melhor visão corrigida dos doentes melhorou com o tratamento (CDVA médio de 0.4 ± 0.25 logMAR para 0.26 ± 0.13 logMAR, $p=0.02$). Refractivamente, verificou-se um pequeno mas significativo aumento da esfera (-3.15 ± 3.56 para -3.41 ± 2.04 , $p=0.03$) e uma diminuição mais acentuada mas não estatisticamente significativa do cilindro (2.73 ± 2.48 D para 1.99 ± 1.36 D, $p=0.26$). Topograficamente, houve uma pequena melhoria, sem significado estatístico, nos valores de K1 e K2. A curvatura máxima (Kmax) diminuiu ligeiramente após o tratamento com CXL guiado por topografia, passando de 58.92 ± 4.63 D para 57.52 ± 7.01 D ($p=0.26$).

Curiosamente, o único parâmetro topográfico analisado que mudou significativamente após CXL guiado por topografia foi o ISV (105.65 ± 30.85 para 88.46 ± 30.28 , $p=0.02$).

A representação esquemática desta comparação está sumarizada na Tabela 1.

Uma segunda sub-análise foi feita observando os resultados comparativos entre o pré-operatório e 6 meses após T-CXL são apresentados na Tabela 2.



Figura 2. Imagem ilustrativa do tratamento guiado por topografia usando um perfil de irradiação elipsóide sobre a área ectásica (do cone).

O Índice de Regularização (IR) médio (comparando a diferença entre a última observação e o pré-operatório) foi de 4.88 ± 2.12 . Um exemplo ilustrativo das alterações de regularização ocorridas durante a tomografia da córnea após o tratamento com CXL personalizado pode ser visto na Figura 3.

A melhoria do CDVA correlacionou-se significativamente com a redução do ISV ($r=0.89$ x; $p=0.049$).

Os exames de Tomografia de Coerência Ótica (OCT) da córnea (Figura 4) mostraram uma linha de demarcação com profundidade variável de acordo com as diferentes energias fornecidas ao tecido da córnea. A maior profundidade da linha de demarcação foi observada na área inferior, correlacionada com o tempo de exposição prolongado e redução ou ausência de hiper-refletividade estromal foi observada na córnea central e superior, correspondendo a áreas com pouca ou nenhuma dose de energia fornecida.

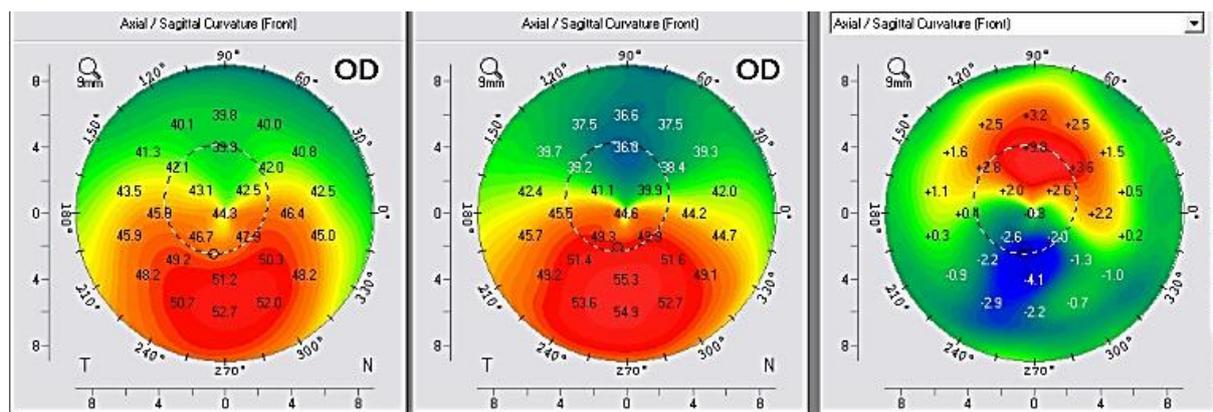


Figura 3. Evolução de um paciente tratado com CXL guiado por topografia, com curvatura axial pós-operatória (esquerda), axial pré-operatória (meio) e mapa da diferença (direita). O mapa de diferenças mostra encurvamento na área anteriormente plana e achatamento nas áreas previamente curvas, resultando numa regularização da superfície da córnea.

Tabela 1. Dados demográficos e as características clínicas e tomográficas no pré-operatório e 3 meses após T-CXL.

	<i>Pré-Op.</i>	<i>≥3 Meses após T-CXL</i>	<i>Valor P</i>
Idade (anos)	28.58 ± 12.05		
Olho (OD:OE)	11:15		
Sexo (M.F)	13:13		
Esfera Pré Operatório (Pré-Op.)	- 3.15 ± 3.56	-3.41 ± 2.04	0.03
Cilindro Pré-Op.	2.73 ± 2.48	1.99 ± 1.36	0.26
K1 (D) Pré-Op.	47.13 ± 2.56	46.27 ± 2.53	0.72
K2 (D) Pré-Op.	50.78 ± 2.83	50.35 ± 3.17	0.35
Kmax (D) Pré-Op.	58.93 ± 4.63	57.52 ± 7.01	0.26
Espessura da córnea central (µm) Pré-Op.	448 ± 39.93		
Espessura no ponto mais fino (µm) Pré-Op.	423.46 ± 38.12		
ISV Pré-Op.	105.65 ± 30.85	88.46 ± 30.28	0.02
CDVA Pré-Op.	0.4 ± 0.24	0.26 ± 0.13	0.02

Tabela 2. Resultados comparativos entre o pré-operatório e 6 meses após T-CXL.

	<i>Pré-Op.</i>	<i>6 Meses após T-CXL</i>	<i>Valor P</i>
K1 (D)	47,4 ± 3,70	47.98 ± 3.35	0.18
K2 (D)	50.35 ± 3.00	51.43 ± 2.99	0.14
Kmax (D)	60.2 ± 6.46	61.15 ± 9.53	0.71
ISV	99.75 ± 49.24	97.50 ± 50.15	0.71
CDVA (logMAR)	0.35 ± 0.24	0.16 ± 0.14	<0.01

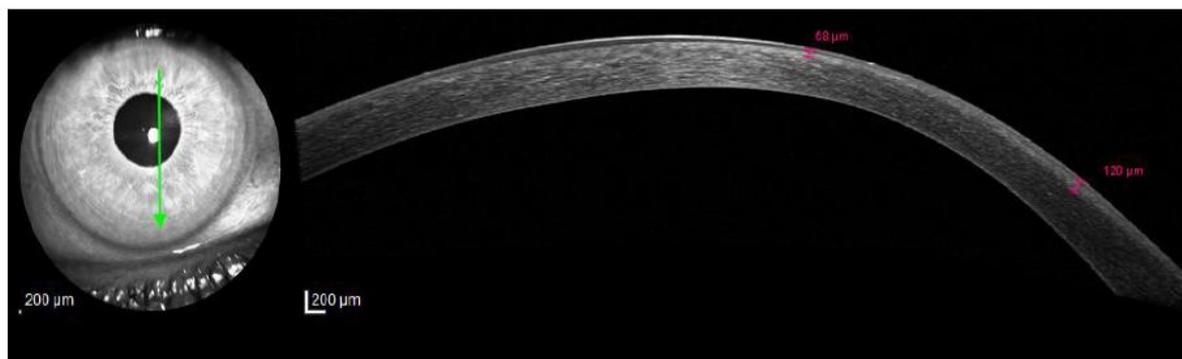


Figura 4. Evidência da linha de demarcação de profundidade variável devido às diferentes doses de energia fornecidas de acordo com o protocolo CXL guiado pela topografia.

Discussão

O nosso estudo foi capaz de mostrar que um tratamento de T-CXL, personalizado para o paciente, pode regularizar a córnea anterior e melhorar os resultados visuais em pacientes com queratocone, mesmo num período pós-operatório precoce.

Sabe-se que o CXL fortalece o status biomecânico da córnea através do aumento do número de ligações interfibrilares no colágeno. Atualmente, existe um amplo consenso na comunidade oftalmológica em que o CXL pode interromper a progressão do queratocone e impedir a continuação da perda de visão causada pela deformação em curso.⁽²⁾ Mas os seus resultados refrativos e visuais são menos impressionantes e, especialmente, são muito difíceis de prever.⁽⁶⁾ Apesar do achatamento observado ao longo do tempo,⁽¹⁰⁾ o CXL aumenta a rigidez da córnea⁽⁶⁾ “congelando” a forma assimétrica que o queratocone já estabeleceu. Este facto explica, pelo menos parcialmente, os resultados visuais relativamente limitados obtidos com a técnica padrão de CXL. Esta desvantagem abriu caminho para uma linha crescente de investigação e protocolos de CXL mais sofisticados, geralmente agrupados sob a designação "CXL-Plus".⁽¹⁴⁾ Até este ponto, esse desafio tinha sido alcançado combinando o CXL - para atingir o objetivo de abordar o enfraquecimento estrutural - com outros procedimentos acessórios (lentes fáquicas, ablações com excimer laser, anel intraestromal, entre outros) - para atingir o objetivo de corrigir a irregularidade da superfície e minimizar o astigmatismo irregular.

A vantagem dos tratamentos de laser excimer baseados na topografia está amplamente documentada em casos de astigmatismos irregulares. No caso de doentes com queratocone, a combinação no mesmo tratamento de PRK topoguiado e de CXL permite conjugar a capacidade regularizadora de ablações topoguiadas com as propriedades estabilizadoras dos tratamentos de cross-linking. Este tratamento combinado, conhecido geralmente como o "Protocolo de Atenas" tem conquistado aceitação e popularidade nos últimos anos. No entanto, a sua utilização está francamente limitada pelas restrições à profundidade da ablação a realizar, particularmente em doentes que frequentemente apresentam paquimetrias baixas. Esta nova modalidade de CXL topoguiado permite potencialmente alcançar o mesmo efeito regularizador sem as restrições de um tratamento ablativo. Como tal, este novo tratamento permite oferecer uma opção terapêutica adicional a doentes que de outra forma poderiam apenas realizar cirurgias mais invasivas.⁽¹⁵⁾

Relatamos, portanto, o uso de uma abordagem radicalmente diferente, que visa fornecer uma solução terapêutica e refrativa num único procedimento, utilizando apenas CXL, sem outra técnica associada.

Os resultados apresentados são preliminares em termos da estabilidade fornecida pelo procedimento, mas são significativos em relação à capacidade do T-CXL melhorar a função visual. Tanto o protocolo de clássico como o acelerado de CXL têm a capacidade de achatar a córnea central num grau variável.⁽¹⁶⁾ Na nossa amostra não observámos o mesmo grau de achatamento central. Isto pode ser atribuível ao seguimento relativamente pequeno observado ou a uma mudança no resultado esperado. Muitos trabalhos relatam um efeito de achatamento contínuo ao longo dos anos, portanto, é possível que um efeito semelhante seja visto posteriormente.⁽¹⁷⁾ Contudo, mais do que um aplanamento uniforme central, este procedimento visa a redistribuição estrutural das propriedades do material da córnea, com áreas de achatamento e outras de encurvamento compensatório, favorecendo globalmente uma regularização.⁽¹⁰⁾ Isso implica que poderíamos teoricamente ter uma normalização geral da superfície sem um achatamento global rígido de toda a córnea.

Muito sugestivo dessa observação observámos uma alteração estatisticamente significativa no ISV mas não nos índices queratométricos.

O Índice de Regularização, ou IR, foi introduzido por Seiler et al.⁽¹⁰⁾ precisamente como uma ferramenta para avaliar a normalização da topografia induzida pelo T-CXL que provavelmente não seria relatada por outras medições de queratometria. Os resultados do nosso estudo foram relativamente semelhantes aos de Seiler *et al.*: 4.88 ± 2.12 D no nosso estudo e 5.2 ± 2.7 D no deles. Notavelmente, esse parâmetro demonstrou ser significativamente maior em pacientes realizando T-CXL em comparação com pacientes CXL padrão⁽¹⁰⁾, embora essa comparação não tenha sido possível no nosso estudo. O ISV faz parte dos índices integrados no *software* do Pentacam e reflete a irregularidade da superfície anterior da córnea. A mudança significativa observada neste parâmetro é outro sinal do nível de regularização da superfície alcançado, mesmo na ausência de grandes alterações na queratometria.

De acordo com o nosso conhecimento, na literatura internacional existem atualmente apenas quatro publicações de experiência clínica com cross-linking customizado.^(4,6,10,18) O nosso estudo é pioneiro, sobretudo considerando o facto de ser referente a uma amostra de população portuguesa. Esperamos que, com ele, possamos ajudar a expandir o conhecimento científico atual sobre o tema e contribuir para o avanço de novas soluções para estes pacientes.

Uma limitação do nosso estudo é o tamanho reduzido da amostra e o acompanhamento limitado. Observações posteriores e inclusão de mais doentes permitirão tornar os resultados mais robustos e ajudar a estabelecer o melhor protocolo de tratamento de forma personalizada.

Conclusão

Em conclusão, este estudo piloto mostra que o CXL guiado por topografia fornece uma alternativa valiosa para a reabilitação visual em pacientes com queratocone progressivo.

O CXL convencional, de irradiação com feixe amplo, sem epitélio permanece uma solução segura e comprovada para interromper a progressão da ectasia quando o objetivo principal é estabilizar a doença. A possibilidade de ter um tratamento não ablativo, não incisional, que seja capaz de melhorar a visão do paciente, fornece novas e promissoras soluções terapêuticas e pode ajudar a reduzir a necessidade de procedimentos combinados para o queratocone.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Professora Doutora Andreia Rosa e Doutor João Gil, pelo profissionalismo e prontidão ao longo da elaboração deste trabalho. Ainda pela disponibilidade permanente, pelo inestimável apoio, orientação e acessibilidade para esclarecer todas as minhas dúvidas e preocupações.

À técnica de optometria da Unidade Oftalmológica de Coimbra, Maria Pedro, pela indispensável ajuda na recolha dos dados.

A todos os doentes que a participaram neste estudo.

À minha família, pelo exemplo de trabalho e humildade, e por incansavelmente me acompanharem em todos os momentos.

Aos meus amigos e colegas, pelos conselhos e apoio incondicional.

A todos eles, um sincero muito obrigada.

Referências Bibliográficas

1. Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:5652.
2. Kobashi H, Rong SS. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8145651.
3. Li W, Wang B. Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking surgery versus standard corneal collagen crosslinking surgery for keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):262.
4. Cassagne M, Pierre K, Galiacy SD, Asfaux-Marfaing MP, Fournie P, Malecaze F. Customized Topography-Guided Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus. *J Refract Surg.* 2017;33(5):290-7.
5. Asri D, Touboul D, Fournie P, Malet F, Garra C, Gallois A, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(12):2137-43.
6. Nordstrom M, Schiller M, Fredriksson A, Behndig A. Refractive improvements and safety with topography-guided corneal crosslinking for keratoconus: 1-year results. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(7):920-5.
7. Meiri Z, Keren S, Rosenblatt A, Sarig T, Shenhav L, Varssano D. Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2016;35(3):417-28.
8. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):Cd010621.
9. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(6):770-83.
10. Seiler TG, Fischinger I, Koller T, Zapp D, Frueh BE, Seiler T. Customized Corneal Cross-linking: One-Year Results. *Am J Ophthalmol.* 2016;166:14-21.
11. Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, Seiler T. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(8):1488-92.
12. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama.* 2013;310(20):2191-4.
13. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015;34(4):359-69.
14. Iqbal M, Elmassry A, Tawfik A, Elgharieb M, Nagy K, Soliman A, et al. Standard cross-linking versus photorefractive keratectomy combined with accelerated cross-linking for keratoconus management: a comparative study. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(4):e623-e31.

15. Iqbal M, Elmassry A, Tawfik A, Elgharieb ME, El Deen Al Nahrawy OM, Soliman AH, et al. Evaluation of the Effectiveness of Cross-Linking Combined With Photorefractive Keratectomy for Treatment of Keratoconus. *Cornea*. 2018;37(9):1143-50.
16. Wen D, Li Q, Song B, Tu R, Wang Q, O'Brart DPS, et al. Comparison of Standard Versus Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(10):3920-31.
17. Vinciguerra R, Romano MR, Camesasca FI, Azzolini C, Trazza S, Morengi E, et al. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age. *Ophthalmology*. 2013;120(5):908-16.
18. Mazzotta C, Moramarco A, Traversi C, Baiocchi S, Iovieno A, Fontana L. Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking Using Topography-Guided UV-A Energy Emission: Preliminary Clinical and Morphological Outcomes. *J Ophthalmol*. 2016;2016:2031031.