

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

Comparação do crosslinking corneano acelerado e tradicional: resultados a longo prazo

Samara Bárbara Marafon

Porto Alegre, 2019

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

Comparação do crosslinking corneano acelerado e tradicional: resultados a longo prazo

Samara Bárbara Marafon

Orientador: Profa. Dra. Diane Ruschel Marinho

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

“ Importante não é ver o que ninguém nunca viu, mas sim, pensar o que ninguém nunca pensou sobre algo que todo mundo vê. ”

Arthur Schopenhauer

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai, Leocir Marafon, por incansavelmente me ensinar que o conhecimento é a maior riqueza que podemos acumular.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida e por me conceder condições plenas de saúde, que me permitiram dedicação aos estudos da medicina e da oftalmologia.

Agradeço aos meus pais, Leocir e Vera Marafon (*in memoriam*) por dedicarem grande parte de suas vidas a minha educação e me estimularem a nunca desistir dela. Agradeço também aos meus irmãos Alysson, Vanessa, Danielli e Rhay e minha madrastra Rosane, por sonharem meus sonhos comigo e serem compreensivos com a ausência e a distância durante os anos de formação.

Agradeço ao meu noivo, Luciano Folador, por ser meu companheiro, meu incentivo diário e meu grande exemplo profissional.

Agradeço aos meus colegas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), especialmente Gabriela Zambon e Bruno Schneider pelos momentos e conhecimentos compartilhados durante o ano adicional da residência em transplante de córnea.

Agradeço aos brilhantes profissionais do setor de Oftalmologia do HCPA, especialmente ao Dr. Sérgio Kwitko e a Profa. Dra. Diane Marinho, por muito me ensinarem, por confiarem no meu trabalho e transformarem positivamente minha carreira através do exemplo diário de excelência em Oftalmologia.

Por fim e indispensavelmente importante, agradeço aos nossos pacientes por confiarem em nosso trabalho e nos permitirem dar continuidade a ciência através dele.

SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS	2
2. LISTA DE FIGURAS	3
3. RESUMO	4
4. ABSTRACT	5
5. INTRODUÇÃO.....	6
6. REVISÃO DA LITERATURA	10
7. JUSTIFICATIVA.....	12
8. HIPÓTESES	13
9. OBJETIVOS	14
9.1 Principal	14
9.2 Secundários	14
10. REFERÊNCIAS	15
11. ARTIGO EM INGLÊS	19
11.1 Figuras e tabelas.....	29
12. ARTIGO EM PORTUGUÊS	38
12.1 Figuras e tabelas.....	49
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
14. PERSPECTIVAS	53
15. ANEXOS	54
15.1 STROBE Statement.....	54
15.2 Justificativa da ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apresentado no projeto do trabalho	58

LISTA DE ABREVIATURAS

LASIK = *Laser in situ keratomileusis*

PRK = Ceratectomia Fotorrefrativa

DMP = Degeneração Marginal Pelúcida

UV-A = Radiação ultravioleta

D = Dioptria/*Diopters*

CXL = *Crosslinking*

AVCC = Acuidade visual com correção

Kmédio = Ceratometria média

Kmax = Ceratometria máxima

Ref. esférica = Refração do grau esférico em dioptrias

ME = Microscopia especular.

CDVA = *Corrected distance visual acuity*

Kmean = *Front average keratometry*

Kmax = *Maximum keratometry*

MRSE = *Manifest refraction spherical equivalent*

ECD = *Endothelial cell density*

LISTA DE FIGURAS

Revisão Bibliográfica

- Figura 1.** Estratégias de busca de referências bibliográficas.....10
- Figura 2.** Esquema ilustrativo do marco conceitual11

Artigo em inglês

- Figure 1.** Snellen corrected distance visual acuity (CDVA) in both groups for preop and postoperative 27
- Figura 2.** Maximum keratometry (Kmax) in both groups for pre and postoperative.....27

Artigo em português

- Figura 1.** Variação da acuidade visual com correção (Snellen) para os dois grupos entre os períodos pré e pós-operatório45
- Figura 2.** Variação da ceratometria máxima (Kmax) para os dois grupos entre os períodos pré e pós-operatório.45

RESUMO

Introdução: O *crosslinking* é o padrão ouro no tratamento da progressão do ceratocone e outras doenças ectásicas da córnea. Foi primeiramente introduzido em 2003 através da combinação de uma hora de exposição a riboflavina e radiação ultravioleta, dentro de diretrizes que se tornaram conhecidas como Protocolo Tradicional de Dresden. Desde então, diversos autores propõem modificações da técnica e redução no tempo cirúrgico, desde que se mantenha energia suficientemente capaz de fortalecer as estruturas do tecido da córnea e, possivelmente, gerar benefícios ao paciente.

Objetivo: O objetivo deste estudo é comparar resultados tardios de grupos de pacientes submetidos ao protocolo tradicional de Dresden com aqueles submetidos ao protocolo acelerado.

Método: Os pacientes foram agrupados entre aqueles submetidos ao protocolo tradicional de Dresden (3mW/cm², 30 minutos contínuo) e os submetidos ao *crosslinking* com protocolo acelerado (30mW/cm², 8 minutos pulsado). O desfecho final avaliado foi a estabilização ou não da doença, seguida dos valores e variações pré e pós-operatórios de acuidade visual, alterações refracionais e topográficas, contagem endotelial e complicações.

Resultados: O estudo avaliou 127 olhos (115 pacientes) nos dois grupos, em um período médio de *follow-up* de 34 meses. As taxas de estabilização da doença foram semelhantes entre eles ($p = 0,528$). Houve diferença estatisticamente significativa nas medidas da ceratometria máxima nos períodos pré ($p = 0,016$) e pós-operatório ($p = 0,014$) entre os grupos, assim como na variação entre elas, sendo as maiores médias e a maior variação encontradas no grupo do protocolo acelerado. A acuidade visual corrigida final foi superior entre os pacientes submetidos ao protocolo acelerado ($p = 0,009$). Também houve diferença estatisticamente significativa entre as complicações ($0,015$), com maior incidência no protocolo tradicional. Não houve diferença estatisticamente significativa nas avaliações topográficas, refracionais e de contagem endotelial.

Conclusão: Resultados tardios demonstram similaridade entre os resultados do protocolo tradicional e acelerado em termos de estabilização da doença, em período médio de seguimento de 34 meses, podendo este último ser realizado em menor tempo cirúrgico, associado a menor número de complicações e melhores resultados visuais.

Palavras-chave: *crosslinking*, *crosslinking* acelerado, ceratocone, ectasia, córnea.

ABSTRACT

Introduction: Crosslinking is the gold standard treatment for keratoconus and corneal ectasia progression. It was first introduced in 2003 by combining a total of one-hour exposure to riboflavin and ultraviolet radiation, which is known as the Traditional Dresden Protocol. After its was proved to be effective, other authors proposed new technique performances - keeping the power and the tissue stiffening - in order to reduce the surgical time and improve patient well being.

Purpose: To compare long-term follow-up outcomes between traditional and accelerated corneal crosslinking treatment for cornea ectasia.

Design: Retrospective cohort study.

Method: The primary outcome was halted disease progression. The secondary outcomes were the pre and postoperative results the following: corrected distance visual acuity, refraction and topographic changes, endothelial cells count and complications.

Results: The study evaluated 127 eyes of 115 patients in both groups. The mean follow-up was 34 months. It was found that 89.7% and 93.9% of eyes had successful treatment with the traditional and accelerated protocols, respectively ($p = 0.528$). There was a significantly difference between pre ($p 0.016$) and postoperative ($p 0.014$) measurements in maximal keratometry, with a higher mean found in accelerated group for both moments. Final corrected distance visual acuity was better in the accelerated protocol ($p 0.009$). There was also a significantly difference between complications (0.015), with a higher incidence in the traditional protocol. There was no statistically significant difference in topographic, refractive and endothelial cell counts.

Conclusion: Long-term follow-up showed that accelerated protocol is similar to standard protocols in terms of halting keratoconus and ectatic disease for a mean follow-up period of 34 months. In addition, the accelerated protocol had a greater success rate, better final visual acuity, lower incidence of complications, and a shorter operative time than the traditional protocol.

Key words: crosslinking, accelerated crosslinking, keratoconus, ectasia, cornea.

INTRODUÇÃO

O ceratocone é uma desordem não inflamatória da córnea, caracterizada por ectasia e afinamento progressivo, resultando em astigmatismo irregular e ametropia. Apresenta-se comumente de forma bilateral, assimétrica e isolada, embora possa ser concomitante a outras doenças oculares e sistêmicas (1–3). Acredita-se que a prevalência seja de 50 a 230 acometidos para cada 100.000 indivíduos ao longo de todo planeta – o que pode variar de acordo com os critérios e acesso ao diagnóstico - com média de aparecimento entre a segunda e terceira década de vida, sem predileção por sexo, raça ou cor (2,4). O diagnóstico ocorre através de sinais e sintomas sugestivos da doença, associados a exames complementares de tomografia e topografia corneana (5). De caráter progressivo, o ceratocone normalmente evolui durante a adolescência e idade adulta jovem e quinze a 20% dos pacientes irão necessitar transplante de córnea para correção de ectasia, que hoje corresponde à primeira causa de ceratoplastia no Brasil (6–10).

A córnea é composta, tradicionalmente, por cinco camadas, sendo o estroma responsável por 90% da sua espessura e pelas funções de rigidez e forma. O estroma é composto 80% por água e 20% por substâncias sólidas, prevalecendo o colágeno tipo I – seguido dos tipos III, V e VI – matriz extra-celular e ceratócitos. Organizacional, as fibrilas de colágeno se agrupam de forma paralela à superfície - formando lamelas - que na porção anterior do estroma são mais curtas, estreitas e interconectadas, garantindo maior rigidez do mesmo (1,2,4).

Apesar da correlação positiva observada em relação ao histórico familiar para ocorrência do ceratocone, uma definição genética da doença ainda não é clara (2,4,7). Aumento da atividade de proteinases e redução de inibidores das mesmas foram identificadas em córneas com ceratocone, sugerindo aumento da lise e digestão proteica estromal, resultado em instabilidade biomecânica do tecido e afinamento (11,12). Dessa forma, a estrutura organizacional do estroma, principalmente anterior, está fragilizada em córneas com ceratocone.

Além do ceratocone, outras formas de ectasia apresentam comportamento e progressão semelhantes, em apresentações distintas: a) Degeneração Marginal Pelúcida – com sintomas mais tardios entre a segunda e quinta década de vida, na proporção de três homens para cada mulher acometida, apresenta astigmatismo contra a regra e área de ectasia superior ao afinamento corneano, em crescente, tipicamente entre cinco e 7 horas do relógio (13); b) Ectasia pós cirurgia refrativa – em 0.04 a 0.6% dos pacientes submetidos a Laser in situ keratomileusis (LASIK) e/ou Ceratectomia Fotorrefrativa (PRK), com seu aparecimento entre 1 a 45 meses após a cirurgia. São

fatores de risco para ectasia pós-cirurgia refrativa: ceratocone pré-existente (forma frustra), córneas finas, altas correções miópicas, leito estromal residual menor que 250 micra e pacientes em idade jovem, embora possa ocorrer sem um fator de risco identificável (14,15).

Para correção visual das doenças ectásicas são utilizados óculos, lentes de contato, PRK e, mais recentemente, implantes intraestromais, que tendem a regularizar e remodelar a superfície corneana anterior e permitir melhora da acuidade visual. No entanto, nenhum desses tratamentos são comprovadamente capazes em evitar a progressão da doença (16–19), embora seja demonstrada a ação dos anéis intraestromais (20) com redução ou parada da progressão quando implantados em pacientes em idade igual ou superior aos vinte e dois anos (21).

Em 1998, Spoerle e Seiler (22) relataram aumento da resistência corneana em olhos de porcos após teste associando solução de riboflavina 0,1% ou a solução de Karnovsky (glutaraldeído 0,01% e formol) - com radiação ultravioleta (UV-A). Este processo, conhecido como *crosslinking* e já utilizado para induzir a formação de ligação covalente entre cadeias longas de polímeros e aumentar a resistência de materiais dentro e fora do meio médico, mostrou aumentar as ligações intra e interfibrilares do colágeno, além de aumentar o diâmetro dessas fibras e compactar as lamelas, aumentando a resistência das mesmas sem interferir na transparência da córnea.

Em 2003, Wollensak e Spoerl (17) publicaram os primeiros resultados de um ensaio clínico onde 23 olhos com ceratocone em progressão – com paquimetria corneana mínima de 400 micras - foram submetidos ao *crosslinking* da córnea sob anestesia tópica: remoção do epitélio da córnea nos 7mm centrais, seguida de aplicação solução de riboflavina 0,1% por 30 minutos antes da irradiação e a cada 5 minutos durante; radiação ultravioleta UV-A (370 nanômetros, intensidade 3 mW/cm²) a uma distância de 1cm por 30 minutos (Roithner Lasertechnik®), com uma dose final de irradiação de 5.4 J/cm². Após algumas adaptações, essa técnica ficou conhecida mundialmente como Protocolo Tradicional ou de Dresden. Todos os pacientes apresentaram parada da progressão da doença no período de seguimento de três meses a quatro anos. Em 70% dos casos houve redução ceratométrica de até duas dioptrias (2D) e redução do erro refrativo em até uma dioptria (1D). Nenhum paciente apresentou opacidade corneana ou cristalíniana, toxicidade endotelial ou alterações da pressão intraocular durante o período.

Após a primeira publicação (17), múltiplos estudos subsequentes surgiram de diversas partes do mundo (23–30), incluindo séries com pacientes pediátricos (31,32) sugerindo a eficácia do *crosslinking* em barrar a progressão do ceratocone em seguimentos médios de seis meses a dois anos. Resultados similares aos dos pacientes

com ceratocone foram relatados para o tratamento de ectasias pós-cirurgia refrativa e degeneração marginal pelúcida (33,34). Dentre as complicações, dor e fotofobia pós-operatórias, baixa acuidade visual transitória ou definitiva, infiltrados estéreis, ceratite infecciosa e *haze* transitório ou tardio foram relatadas (23,25,27,35–38), com redução da acuidade visual definitiva em até 3,5% (23). Nos casos de progressão do ceratocone apesar do *crosslinking* (38) em 7.6% dos olhos tratados, a alta ceratometria média pré-operatória foi identificada como principal fator de risco. Falência endotelial foi reportada em 1,4% dos pacientes, com necessidade de ceratoplastia penetrante em 0.6% (39).

Embora se desconheça de fato o período de duração e implicações do *crosslinking* a longo prazo, Caporossi e colaboradores (35) publicaram, em 2010, o seguimento de 44 olhos com estabilização do ceratocone por até 48 meses após.

A riboflavina (vitamina B12) é uma molécula hidrofílica e foi escolhida como adjuvante à radiação UV-A no *crosslinking* devido ao seu duplo mecanismo: 1) é fotossensibilizadora, facilitando as ligações covalentes entre as fibrilas de colágeno através da participação do oxigênio; 2) atua na absorção da radiação determinando a profundidade máxima da ação da radiação, impedindo que esta ultrapasse o estroma posterior, (1,17) após o qual poderia causar dano endotelial (0.36mW/cm²), catarata (70J/cm²) e retinopatia (81mW/cm²). (40,41) Estudos in vivo demonstraram que em uma exposição ao UV-A com intensidade de 3mW/cm² por 30 minutos, 85-90% da radiação é absorvida nas 400 micra anteriores do estroma, atingindo o endotélio apenas 0.18mW/cm² e valores inferiores a 10% do considerado tóxico para cristalino e retina (41,42).

Ao aplicar ao *crosslinking* a lei de reciprocidade de Bunsen-Roscoe (43) – que avalia a resposta de materiais expostos à radiação, desde que mantida a constante de exposição (5.4J/cm²) – eficácia e segurança do tratamento poderiam ser alcançados com aumento da intensidade da irradiação e redução do tempo. Implicaria em melhor conforto ao paciente, menor tempo cirúrgico e menor período de exposição estromal ao UV-A, o que teoricamente poderia reduzir os riscos de complicações e opacidades. Schumacher e colaboradores (44) demonstraram in vitro que, ao aumentar a intensidade de 3 para 10mW/cm², com redução do tempo de iluminação de 30 para 9 minutos, córneas de porco mantinham a mesma resistência ao estresse mecânico que córneas submetidas ao protocolo tradicional. O mesmo não acontece para intensidades de 50-90mW/cm² e para tempos inferiores a 2 minutos (45), fato não completamente entendido, que possa estar relacionado ao baixo tempo de exposição ao oxigênio.

In vitro, também, foram relatados resultados estruturais semelhantes ao avaliar a microscopia óptica de córneas submetidas ao *crosslinking* através do protocolo tradicional e de métodos acelerados (46). Caruso e colaboradores (47) sugerem que

após 10 minutos o valor da radiação, *in vitro*, que chega a superfície posterior da córnea encontra-se muito próxima à dose tóxica, sugerindo mudança do protocolo tradicional para formas aceleradas.

Tomita e colaboradores (18), em 2014, não encontraram diferença estatisticamente significativa nos valores de acuidade visual, ceratometria, alterações morfológicas e resposta biomecânica da córnea ao comparar 18 olhos de pacientes submetidos ao protocolo tradicional com 30 olhos submetidos ao *crosslinking* acelerado (3 minutos 30 mW/cm²) em seguimento de um ano. Todos os pacientes apresentavam progressão prévia documentada. Resultados similares foram publicados ao avaliar 31 pacientes, sendo 31 olhos submetidos ao protocolo tradicional e 31 ao *crosslinking* acelerado (5 minutos em intensidade de 18mW/cm²) em follow-up médio de seis meses, avaliando também a contagem endotelial (28).

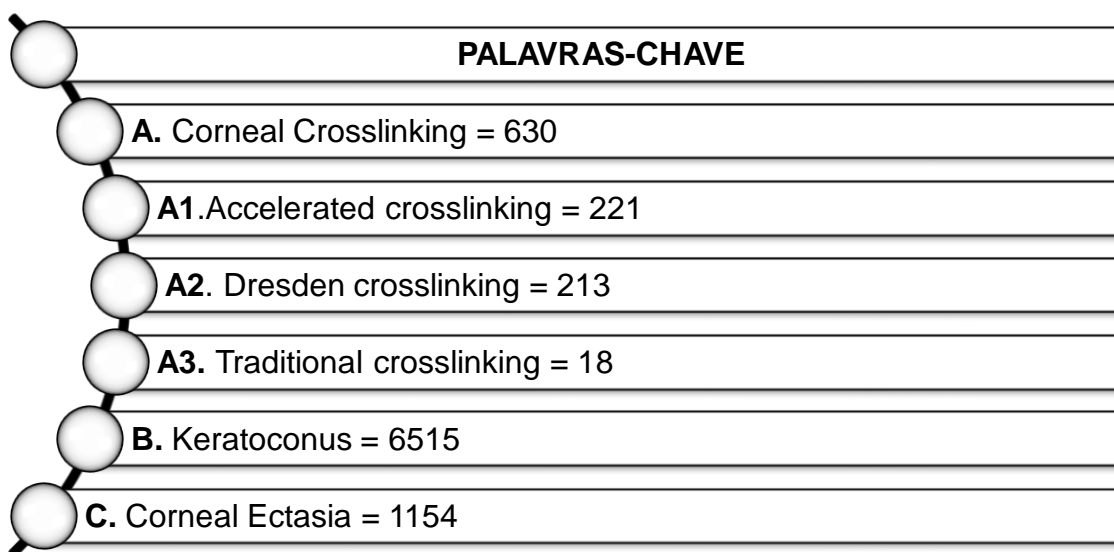
REVISÃO DA LITERATURA

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no PUBMED com as seguintes palavras-chave: 1) *crosslinking* de córnea; 2) ceratocone; 3) ectasia de córnea; 4) *crosslinking* acelerado; 5) Dresden; 6) resultados tardios.

Em relação ao termo *crosslinking*, foram encontrados 630 artigos para *corneal crosslinking*, 221 para *accelerated crosslinking* e 213 para *Dresden crosslinking*. Para o termo *keratoconus* foram encontrados 6515 artigos e para *corneal ectasia*, 1154.

Cruzando os termos *accelerated corneal crosslinking keratoconus* foram encontrados 181 artigos e 28 artigos quando cruzados *accelerated corneal crosslinking ectasia*. Para o cruzamento de *accelerated crosslinking Dresden traditional* foram encontrados 18 artigos. Ao cruzar *accelerated crosslinking long term* o número de artigos encontrados foi de 45.

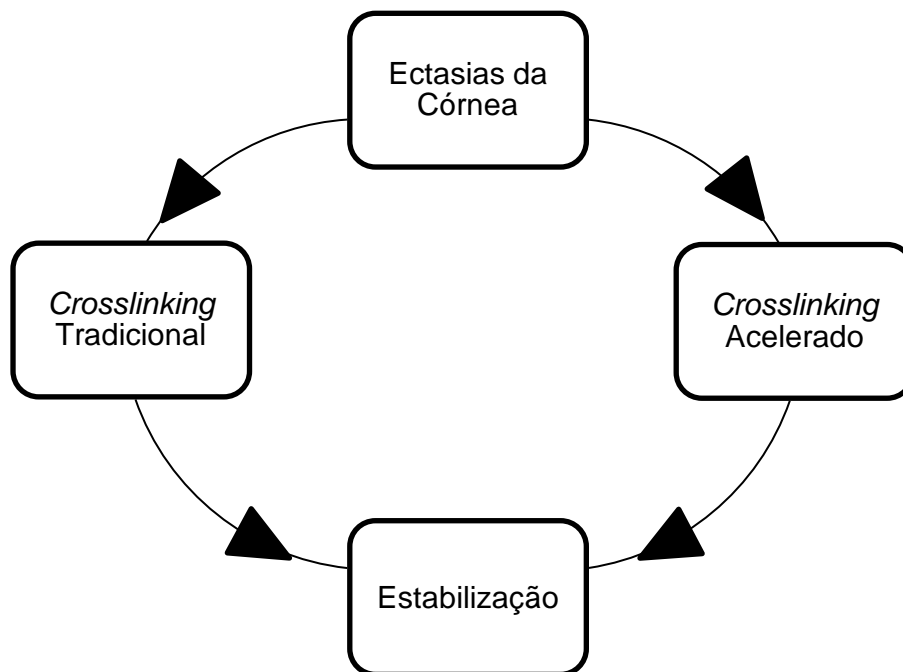
Figuras 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas.



A + B	• = 1186
A1 + B	• = 181
A2 + B	• = 84
A1 + C	• = 28
A3 + B	• = 8
A + B + C	• = 174
A1 + A2	• = 18
A1 + D	• = 45

MARCO CONCEITUAL

Em 2003, Wollensak e Spoerl (17) publicaram os primeiros resultados de *crosslinking* corneano para tratamento do ceratocone em progressão, onde a combinação da riboflavina com a radiação ultravioleta (UV-A) fora capaz de aumentar a resistência do tecido e barrar a progressão da doença através da indução de ligações covalentes entre as cadeias de colágeno. O protocolo incluía 30 minutos preparo da córnea com a solução de riboflavina, seguida de uma irradiação de intensidade 3 mW/cm² por 30 minutos, com uma dose final de irradiação de 5.4 J/cm². Após a primeira publicação, estudos subsequentes surgiram comprovando a eficácia do *crosslinking* em barrar a progressão do ceratocone (23–30) e apresentando resultados similares para o tratamento de ectasias pós-cirurgia refrativa e degeneração marginal pelúcida (33,34). Na busca por resultados similares, com redução do tempo cirúrgico e de possíveis efeitos colaterais e/ou complicações (23,25,27,35–38), pesquisadores passaram a utilizar novos protocolos de *crosslinking* in vitro.(44–47) e in vivo (49) onde pudesse ser atingida a mesma irradiação final em um menor tempo de exposição.



JUSTIFICATIVA

O *crosslinking* em protocolo acelerado mostra-se promissor ao reduzir o tempo de tratamento, mantendo os resultados do protocolo tradicional, com possibilidade de menor incidência de complicações. No entanto, apesar de ter se tornado uma prática frequente nos Centros Oftalmológicos, até o presente momento poucos estudos comprovam e comparam seus resultados a longo prazo.

HIPÓTESE

É possível encontrar resultados semelhantes entre as técnicas que justifiquem a realização de um protocolo em menor tempo.

OBJETIVOS

Principal: Comparar resultados tardios de pacientes submetidos ao *crosslinking* com protocolo tradicional e com protocolo acelerado de um mesmo centro oftalmológico, verificando a taxa de sucesso das técnicas em evitar a progressão das ectasias corneanas.

Secundários: Comparar desfechos e variações refracionais, topográficas, ceratométricas, da acuidade visual e de complicações entre os dois grupos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krachmer J, Mannis M, Holland E. Cornea. 3rd ed. Elsevier, editor. 2011.
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and Related Non- Inflammatory Thinning Disorders Non-Inflammatory Thinning Disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293–322.
3. Alves MR, Lima ALH, Dantas MCH. Doenças Externas Oculares e Córnea. 3rd ed. Guanabara Koogan, editor. Cultura Médica; 2014.
4. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297–319.
5. Belin M, Ambrósio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):401.
6. Alves MR, Moreira H, Sousa LB, Sato EH, Faria MA. Banco de Olhos, Transplante de Córnea. 3rd ed. Koogan G, editor. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2014.
7. Magalhaes OA, Marafon SB, Ferreira RC. Gender differences in keratoconus keratoplasty: a 25-year study in Southern Brazil and global perspective. *Int Ophthalmol.* 2017;2017:1–7.
8. Cattani S, Kwitko S, Kroeff MAH, Marinho D, Rymer S, Bocaccio FDL. Indicações de transplante de córnea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(1):95–8.
9. Pacheco LFR, Pena AS FM. Indicações para a ceratoplastia penetrante. *Arq Bras Oftalmol.* 1990;53(4):1988–91.
10. Gonçalves EC TF. Ceratoplastia Penetrante : Alterações nas indicações , 1983-1992. *Arq Bras Oftalmol.* 1994;53:274-7.
11. Andreassen TT, Hjorth Simonsen A, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res.* 1980;31(4):435–41.
12. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BYJT. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(7):1117–24.
13. Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology.* 2004;(111):1102–7.
14. Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24(7):1007–9.
15. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(11):1796–802.
16. Mcghee CNJ, Kim BZ, Wilson PJ. Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. 2015;34(10):16–23.
17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen cross-

- linking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:630–627.
18. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):1013–20.
 19. Plaza-puche AB, Vega-estrada A, Ali JL. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. 2014;19–22.
 20. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cart Refract Surg*. 2009;35(10):1768–73.
 21. Araujo BS; Kubo L; Marinho DM; Kwitko S. Avaliação da progressão do ceratocone após implante de anel corneano de acordo com a idade: acompanhamento de 5 anos. [Internet]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2018. Available from: <http://www.ufrgs.br/ppgcirur/ensino/dissertacoes-e-teses>
 22. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):97–103.
 23. Asri D, Touboul D, Fourni 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.
 24. Kampik D, Koch M, Kampik K, Geerling G. Corneal riboflavin / UV-A collagen cross-linking (CXL) in keratoconus : two-year results. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011;(228):525–30.
 25. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(10):1258–65.
 26. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: Results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(2):111–4.
 27. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen. Preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(5):837–45.
 28. Hashemi H, Fotouhi A, Miraftab M, Bahrmandy H, Seyedian MA, Amanzadeh K, et al. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(3):533–40.
 29. O’Brart DPS, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*.

- 2011;95(11):1519–24.
30. O'Brart DPS, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O'Brart N a. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):433–7.
 31. Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(3):520–6.
 32. Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2012;28(11):759–62.
 33. Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2010;26(5):375–7.
 34. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(12):2035–40.
 35. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term Results of Riboflavin Ultraviolet A Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus in Italy: The Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):585–93.
 36. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(2):283–91.
 37. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(9):S824–8.
 38. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(8):1358–62.
 39. Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, Sharma R, Mohan K, Nirankari VS. Persistent Corneal Edema after Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(6):922–926.e1.
 40. Michael R. Development and repair of cataract induced by ultraviolet radiation. *Ophthalmic Res*. 2000;32(SUPPL. 1):I-44.
 41. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin – ultraviolet-A treatment in the rabbit. *Cell*. 2003;3350(03):14522302.
 42. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007;26(4):385–9.
 43. Schindl A, Rosado-Schlosser B, Trautinger F. The reciprocity rule in photobiology - a review. *Hautarzt*. 2001;52(2):779–85.
 44. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9048–52.

45. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1176–80.
46. McQuaid R, Li J, Cummings A, Mrochen M, Vohnsen B. Second-harmonic reflection imaging of normal and accelerated corneal crosslinking using porcine corneas and the role of intraocular pressure. *Cornea*. 2014;33(2):125–30.
47. Power L, Treatment SD, Caruso C, Barbaro G, Epstein RL, Tronino D, et al. Corneal Cross-Linking : Evaluating the Potential for. *Cornea*. 2016;35(5):659–62.
48. Hashemi H, Mirafteb M, Seyedian MA, Hafezi F, Bahrmandy H, Heidarian S, et al. Long-term Results of an Accelerated Corneal Cross-linking Protocol (18 mW/cm²) for the Treatment of Progressive Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1164–70.
49. Kymionis GD, Kontadakis GA, Hashemi KK. Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractive instability : an update. 2017;343–7.
50. Medeiros CS, Giacomini NT, Bueno RL, Ghanem RC, Moraes H V., Santhiago MR. Accelerated corneal collagen crosslinking: Technique, efficacy, safety, and applications. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(12):1826–35.

LONG TERM COMPARISON OF ACCELERATED AND CONVENTIONAL CORNEAL CROSSLINKING

INTRODUCTION

Keratoconus is a noninflammatory corneal disorder characterized by ectasia, thinning and visual deterioration due to irregular astigmatism and ametropia. This disorder is commonly bilateral and asymmetric (1–3) and occurs between the second and third decade of life, and there is no predilection for sex, race or skin colour (2,4). The pathophysiology of keratoconus is still unclear, but proteinase activity and stromal collagen degradation that result in tissue biomechanical instability and weakening may play important roles (11,12). Keratoconus is a progressive disease, and fifteen to 20% of the patients require corneal transplantation; furthermore, keratoconus is the main cause of keratoplasty in Brazil (6–10). In addition to keratoconus, other forms of ectasia exhibit a similar presentation and progression, such as marginal pellucid degeneration and ectasia after refractive surgery, namely, laser in situ keratomileusis (LASIK) or photorefractive keratectomy (PRK) (14,15). For visual correction of ectatic diseases, glasses, contact lenses and PRK may be useful, and more recently, intrastromal corneal ring (ISCR) implants have been used to regularize and reshape the anterior corneal surface and may improve the visual acuity. However, none of these treatments has proven capable of preventing the progression of the disease (16–19), although ISCR implants can halt progression in some patients (20), especially in those older than 21 years (21).

In 2003, Wollensak and Spoerl (17) published their first results on corneal crosslinking, in which a combination of riboflavin and ultraviolet radiation (UV-A) strengthens tissue resistance and prevents disease progression by inducing covalent bonds between collagen chains. At the six-month follow-up visit, they also observed 2 dioptres (D) of flattening at maximal keratometry. The protocol included 30 minutes of corneal soaking with a 0.1% riboflavin solution, followed by irradiation with an intensity of 3 mW / cm² for 30 minutes, for a final irradiation dose of 5.4 J / cm².

After the first publication, subsequent studies have emerged from various parts of the world (23–30) and verified the effectiveness of crosslinking in halting the progression of keratoconus; these studies have presented similar results for ectasia after refractive surgery and marginal pellucid degeneration (33,34). Seeking similar results with a decreased operative time and reduced side effects and complications (23,25,27,35–38), researchers started to use new crosslinking protocols in vitro (44–47)

and in vivo (18,48,49) to achieve the same final irradiation dose over a shorter exposure time, following the Bunsen-Roscoe reciprocity law (43). At least 16 protocols have been described suggesting similar results among the groups, with variations in the soaking time and irradiation dose (50). However, few studies have described long-term results of these techniques compared to the traditional crosslinking protocol. The aim of this study was to compare long-term results between the traditional Dresden crosslinking protocol (3 mW / cm², 30 minutes, total dose of 5.4 J / cm²) and an accelerated protocol (30 mW / cm², 8 minutes pulsed, total dose of 7.2 J / cm²).

PATIENTS AND METHODS

Design and Participants

The study was a retrospective comparative cohort study.

The inclusion criteria were as follows: corneal ectasia was defined by clinical and topographic findings and included keratoconus, pellucid marginal degeneration and ectasia after refractive surgery with documented progression, minimum pachymetry in 400 microns at the thinnest point of the cornea and no corneal opacities on biomicroscopy examination. Patients of all ages were included. The criteria for progressive ectasia were an increase of 1.0 D or more in the maximum keratometry, manifest cylinder or manifest refraction spherical equivalent (MRSE) and the loss of one or more lines of corrected distance visual acuity (CDVA) at two consecutive office examinations, routinely take every 6 months to patients aged over 18 years and every 4 months to those under 18. The patients were treated with the traditional Dresden protocol from August 2008 to July 2013 and the accelerated protocol from August 2013 to December 2016. The studied population included all patients who underwent treatment with corneal crosslinking using both techniques performed by a single ophthalmologist from an ophthalmological centre (OftalmoCentro, S.K.).

Patients with previous ocular infections, pregnant women, those with incomplete or illegible records and those with a follow-up shorter than six months were excluded. The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, after approval by the Health Research and Ethics Committee of the Research and Graduate Group of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA).

Surgical Technique

During the preoperative period, patients from both groups were treated with topical 3 mg / mL gatifloxacin (Zymar, Allergan) and 5 mg / mL ketorolac tromethamine

(Acular LS, Allergan) eye drops at a dose of one drop every 30 minutes for two hours immediately before surgery. Intraoperatively, all patients were administered topical anaesthesia with 5 mg/mL proxymetacaine eye drops (Anestalcon, Alcon) and an optic zone of 8 mm brush de-epithelialization of the central cornea. For the traditional protocol, a 0.1% riboflavin 20% dextran solution was applied to the cornea every 5 minutes for 30 minutes (and was maintained during irradiation), followed by UV-A irradiation at 3 mW / cm² for 30 minutes (Opto XLink - Corneal Crosslinking System®), with a total irradiation dose of 5.4 J / cm². For the accelerated protocol, 0.1% riboflavin-hydroxypropylmethylcellulose solution (VibeX Rapid, Avedro Inc.) was applied every 30 seconds for 10 minutes, followed by pulsed UV-A irradiation at 30 mW / cm² for 8 minutes with a total exposure time of 4 minutes (Avedro KXL®) and a total irradiation power of 7.2 J / cm². During the postoperative period, all patients wore therapeutic contact lenses for 5 days and were treated with the following topical medications: 3 mg / mL gatifloxacin (Zymar, Allergan) eye drops at 4 times a day for 5 days, 5 mg / mL ketorolac tromethamine (Acular LS, Allergan) at 4 times a day for 5 days, 10 mg / mL prednisolone (Pred-Fort, Allergan) at 4 times a day for 7 days, which was tapered off thereafter, and 0.5 mg / ml carboxymethylcellulose (Fresh-Tears, Allergan) as needed. The differences between the protocols are described in Table 1.

Preoperative and Postoperative Evaluations

The primary outcome was halted disease progression. The secondary outcomes were the results of examinations performed during the immediate preoperative period and at the last postoperative visit including the following: a) CDVA obtained in a properly lighted office with a Snellen table at six metres; b) refraction using a negative cylinder; c) keratometry derived from topography and topographic evaluation, using a Tomey surveyor (TMS-2) until December 2011 and a Pentacam® tomograph for the subsequent period, considering the first survey performed (the same patient had all their pre- and postoperative evaluations performed with only one model of equipment, and comparisons between images obtained from different models of equipment were not performed); d) endothelial cell count (EEC) by noncontact specular microscopy with a NIDEK (530); e) peri- and postoperative period complications; and (f) demographic data.

Statistical Analysis

The data were entered into Excel and then exported into SPSS v. 20.0 (SPSS / IBM, Inc., Chicago, IL, USA) for statistical analysis. Categorical variables were described by frequencies and percentages, and quantitative variables were described by means and standard deviations. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the

normality of the variables. Variables were compared from the pre- and postoperative periods: categorical variables were compared by the Chi-square test with Yates' correction, while quantitative variables were compared by Student's t-test for independent samples. To adjust the comparisons in the postoperative period for differences in the pre-analysis, analysis of covariance (ANCOVA) was used. The generalized estimating equation (GEE) was used to compare the variation over time between groups. The level of statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

This study analysed 127 eyes of 115 patients including 85 (67%) male and 42 (33%) female patients. The mean age was 24 years, and the mean follow-up time was 34 months.

Table 2 shows the preoperative and demographic characteristics of patients in the two groups. Keratoconus was the predominant diagnosis in both groups, followed by keratectasia after refractive surgery. There was a statistically significant difference in sex, with men predominating in the accelerated protocol. There was also a statistically significant difference in the maximum keratometry value (Kmax), with the average of the eyes treated with the traditional protocol being lower than that of those treated with the accelerated protocol. There were no other statistically significant differences between the groups. Eight eyes treated with traditional protocol and 4 eyes treated with the accelerated protocol had CDVA measured while the patients were wearing rigid contact lenses and maintained these lenses during the postoperative evaluation. Twenty patients had previously undergone at least one surgery, of which 7 (35%) had an ISCR implant, 7 (35%) underwent LASIK, 1 (5%) underwent a radial keratotomy, 4 (20%) underwent PRK, and 1 (5%) had a corneal transplant. Three of them (15%) underwent a second surgery: 2 had an intrastromal ring implant (1 post-LASIK ectasia and 1 post-PRK) and 1 had a corneal transplant (post-LASIK ectasia). For those who primarily underwent ISCR implantation, 6 eyes had keratoconus, and 1 had pellucid marginal degeneration.

In Table 3, the postoperative outcomes are shown. It was found 89.7% and 93.9% of eyes had successful treatment with the traditional and accelerated protocols, respectively ($p = 0.528$). The CDVA ranged from 0.74 +0.21 during the preoperative period to 0.78 +0.22 postoperatively with the traditional protocol and from 0.71 +0.25 during the preoperative period to 0.88 +0.17 during the postoperative period with the accelerated protocol ($p = 0.009$), as shown in figure 1. Twenty-nine (37.2%) eyes gained at least one line of vision with the traditional protocol, and 27 (55.1%) eyes gained at least one line of vision with the accelerated protocol ($p = 0.072$). Fourteen (17.9%) and 4 (8.2%) patients lost lines of vision with the traditional and accelerated protocols, respectively, although the difference was not statistically significant ($p = 0.201$). There was topographic flattening in at least 25.6% of eyes treated with the traditional protocol and in 20.4% of eyes treated with the accelerated protocol ($p = 0.173$). Thirty-six eyes (73.5%) treated with the accelerated protocol maintained unchanged topographies, and 46 (59%) eyes treated with the traditional protocol maintained unchanged topographies ($p = 0.173$). Table 4 quantifies the flattening. Although there was no statistically

significant difference, excessive flattening of 7, 9 and up to 10 D at the apex of keratoconus was observed only in patients treated with the traditional protocol.

Sixty-seven (85%) and 48 (98%) eyes had no crosslinking-related complications in the traditional and accelerated protocol groups, respectively ($p = 0.015$). Regarding the number of occurrences for each of these features (haze, epithelial defects and loss of lines), there was no significant difference between the groups. The mean follow-up time was 44.1 ± 23.1 months after the traditional protocol and 26.5 ± 16.1 months after the accelerated protocol ($p < 0.001$).

Table 5 compares the postoperative outcomes. There was a statistically significant difference in the CDVA between the groups, and the patients who were treated with the accelerated protocol obtained a higher mean CDVA in the decimal scale. There was also a significant difference between the mean postoperative Kmax between the groups, from 50.8 ± 4.5 D for patients treated with the traditional protocol and 53.3 ± 5.8 D for those treated with the accelerated protocol (figure 2). After adjusting for Kmax values during the preoperative and follow-up periods, there was still a statistically significant difference between the mean values of corrected visual acuity during the postoperative period ($p < 0.001$). For the other variables, before and after adjustment, there was no statistically significant difference. In addition to the previous eyes with contact lenses used for CDVA, two new eyes had improved vision due to contact lenses, including 1 treated with the traditional protocol and 1 treated with the accelerated protocol.

Eight patients underwent a new surgical procedure after crosslinking: a) in the traditional protocol group, two eyes presented progression with topographic and refractory worsening despite crosslinking and required ISCR implantation, with reshaping and surface regularization. These patients were 23 and 24 years of age at the time of ISCR implantation and halted the progression of keratoconus. b) One patient with both eyes affected underwent ISCR implantation after experiencing halted disease progression after traditional crosslinking to reshape the cornea and improve vision. c) Four patients presented with progression of ectasia and underwent corneal transplantation, including two eyes previously treated with the traditional protocol and two treated with the accelerated protocol. d) One eye remained stable for 24 months, after which erosions above the ISCR, which was implanted 8 months before crosslinking, developed; furthermore, a persistent epithelial defect was present, and the visual acuity worsened. The ISCR was removed. Therefore, the 24-month period was the latest for evaluating any change that could occur as a well-defined outcome after crosslinking in both groups.

DISCUSSION

During a follow-up period of a mean of 34 months, this study showed that there were similarities between the groups in terms of achieving halted progression of corneal ectasia after crosslinking, with 89.7% and 93.9% rates of successful treatment with the traditional and accelerated protocols, respectively. In addition, the obtained results for refraction, topographic changes and safety related to endothelial radiation exposure were similar, with a better CDVA found in the accelerated group than in the traditional group. In addition, there was a lower incidence of line loss and complications with the accelerated protocol than with the traditional protocol.

The minimum time for traditional crosslinking is 60 minutes, while accelerated crosslinking can be performed in 20 minutes. In addition to reducing surgical time and improving patient comfort, accelerated protocols were introduced to reduce time-related complications, such as infections and excessive corneal dehydration (51). In a recently published meta-analysis (41) comparing accelerated protocols that have been widely applied over the past few years, in which the riboflavin soaking time varied from 5 to 20 minutes and the irradiation varied in intensity from 5.4 to 7.2 J, the results were similar among the different protocols in terms of halting the progression of the keractasia. Statistically, however, the difference in the demarcation line depth was significant and tended to be more superficial the shorter the preoperative riboflavin soaking time was. Although this finding is not a measure of treatment efficacy, the demarcation line plays a role as an indicator of the treatment depth (49,50). The success rate for halting disease progression found in this study was similar to that reported in the literature, with stabilization rates of 90%, (52) 92.7% (38) and even 100% in some reports (35).

Keratometric data showed that the Kmax ranged from 51.5 + 4.4 D to 50.8 +4.5 D with the traditional protocol, and 54.5 +6.6 D to 53.3 + 5.8 D with the accelerated protocol. Both during preoperative ($p = 0.016$) and postoperative periods ($p = 0.014$), there was a statistically significant difference between the mean values, and there was also a difference between the presented variations ($p = 0,007$). Tomita et al. (18) observed a significant increase in Kmax three months after the accelerated protocol was performed (15 minutes of riboflavin soaking time, followed by 30 mW / cm² irradiation for 3 minutes, with a total irradiation dose of 5.4 J), with regression at 6 and 12 months, while patients who were treated with the traditional protocol had significant Kmax regression beginning in the third postoperative month. At the end of the 12 months, however, there was no significant difference between the groups. Regarding corneal flattening, some studies have observed a correlation of greater flattening of 2 D or more

in patients with advanced keratoconus and a higher preoperative Kmax for traditional crosslinking (53,54), although these findings were inconsistent across studies (55). In our study, we found that flattening was present in 20 (25%) patients in the traditional group and 10 (20%) who were treated with the accelerated protocol ($p = 0.450$), although excessive flattening greater than 2 D flattening was more common among patients who were treated with the traditional protocol (7.7%), which is a finding that agrees with the results of the literature cited above.

Although it is not the primary goal of crosslinking, improvement in CDVA may occur (35,56) due to apical flattening and surface remodelling. Among the predictive factors observed for the improvement in CDVA, Greenstein et al. (53) found that in patients treated with the conventional protocol, the postoperative CDVA was inversely proportional to the preoperative CDVA. Toprak et al. (55) also observed that patients with more postoperative line gains who were treated with the traditional protocol had a preoperative CDVA that was worse than 0.5 (55). Another study also found a significant improvement in CDVA in patients in the traditional protocol group when they had a higher preoperative Kmax (54). In this study, the final CDVA was higher with the accelerated protocol than with the traditional protocol ($p = 0.009$) and may be partially correlated with the highest preoperative Kmax observed in the accelerated group, according to the findings in the reported articles. We also believe that CDVA may be related to decreased complications and no excessive flattening, although there may be some individual factors and characteristics that should be studied further.

Endothelial cell count remained stable over time between groups ($p = 0.564$), without any indication of endothelial loss or toxicity. Sadoughi et al. (57) evaluated endothelial loss with the conventional protocol compared with a proposed accelerated protocol (9 mW / cm² / 10 minutes), although this finding is not frequently reported in the current literature. In addition, endothelial cell safety was observed in vivo with different accelerated protocols with a cumulative dose up to 7.5 J / cm² (58,59).

In our study, definite haze was reported in 9 (11.5%) eyes treated with the traditional protocol, and an epithelial defect was present in 2 (2.6%) eyes treated with the traditional protocol, while we observed only 1 (2%) case of haze with the accelerated protocol. These data are in agreement with the literature: persistent haze formation is reported in up to 8.6% of patients (37) with the traditional protocol and 3.7% (56) of patients with the accelerated protocol. Fourteen (17.9%) and 4 (8.2%) patients lost lines in the traditional and accelerated groups, respectively ($p = 0.201$). In the literature, we found that 5.5% of patients who underwent treatment with the accelerated protocol had a loss of 2 or more lines (56). In literature, we also found sterile infiltrates in 7.6% and stromal scar in 2.9% of eyes in the traditional protocol (38), besides corneal edema in

8.7% in the same protocol (60) . Infectious keratitis (60) and recurrent corneal erosion(29) are also a complications related to corneal crosslinking , although no one of patients in this study have shown those complications.

Most of the comparative studies between traditional and accelerated protocols found similar results between the groups, but these studies were directed at presenting and discussing refractive, topographic and biomechanical changes in the cornea; there are few reports of the presence and / or differences in complications between the groups (18,28,49).

The follow-up time was different between the groups, with 44.1 ± 23.1 months after the traditional protocol and 26.5 ± 16.1 months after the accelerated protocol ($p < 0.001$). This difference was due to the non-random temporal distribution of the protocols. However, it is known that postoperative epithelial re-population occurs after approximately 6 months (61), and previous studies suggest that few changes may occur after sixth months that may affect the disease halted (35,59,61).

Because this is a retrospective study, we recognize its limitations, as well as the impossibility of evaluating subjective patient satisfaction and pain data, which could additionally qualify the protocols.

Nevertheless, we believe that the similar results and the significant reduction in surgical time and the improvement of CDVA in accelerated protocol should be presented here.

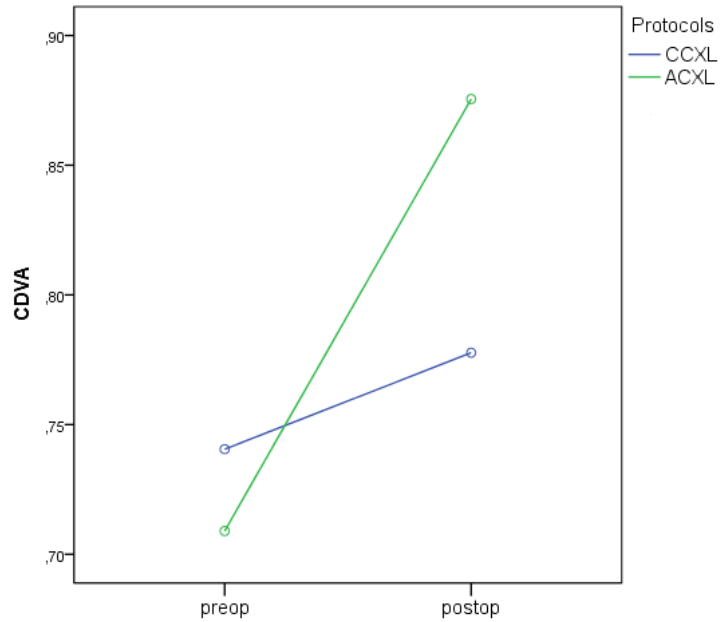
CONCLUSION

Long-term follow-up showed that accelerated protocol is similar to standard protocol in terms of halting keratoconus and ectatic disease. In addition, the accelerated protocol had a greater success rate, better final visual acuity, lower incidence of complications, and a shorter operative time than the traditional protocol.

We believe that the continued follow-up of these patients and analysis of long-term follow-up data might contribute to the knowledge of available crosslinking protocols.

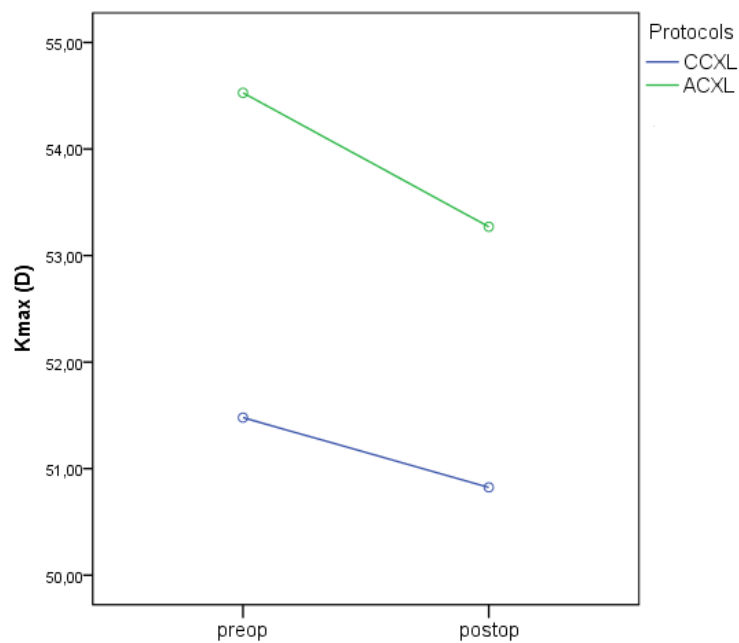
FIGURE AND TABLES

Figure 1. Snellen corrected distance visual acuity (CDVA) in both groups for pre and postoperative.



CCXL = Traditional crosslinking ACXL 2 = accelerated crosslinking

Figure 2. Maximum keratometry (Kmax) in both groups for pre and postoperative.



CCXL = Traditional crosslinking ACXL 2 = accelerated crosslinking

Table 1. The main characteristics of crosslinking protocols.

	Traditional Crosslinking	Accelerated Crosslinking
Equipment	Opto XLink Corneal Crosslinking System®	Avedro KXL®
Central epithelium off	8mm	8mm
Riboflavin solution	Riboflavin 0,1% Dextran 20%	Riboflavin 0,1% HPMC*
Soak time (min)	30	10
UVA irradiation (mW/cm ²)	3	30
Wavelength (nm)	365	365
Irradiation time (min)	30 continuous	8 pulsed
Total dose	5.4J	7.2J

HPMC = hydroxypropyl methylcellulose; UVA = ultraviolet A

Table 2. Preoperative patient demographic data.

	Traditional CXL n=78	Accelerated CXL n=49	<i>P</i> *
Male, n(%)	44 (56,4)	42 (83,7)	0,003
Age (y), mean \pm SD	24,3 \pm 7,5	23,9 \pm 7,8	0,772
Laterality, n(%)			0,999
Right eye	44 (56,4)	27 (55,1)	
Left eye	34 (43,6)	22 (44,9)	
Previous surgery, n (%)	12 (15,4)	8 (16,3)	0,99
Diagnosis, n (%)			0,38
Keratoconus	67 (85,9)	46 (93,9)	
Post-refractive ectasia	7 (9,0)	3 (6,1)	
Pellucid marginal degeneration	2 (2,6)	-	
Post-keratoplasty astigmatism	2 (2,6)	-	
CDVA, mean \pm SD	0,74 \pm 0,21	0,71 \pm 0,25	0,452
Mean Kmean (D) \pm SD	46,3 \pm 3,8	45,8 \pm 2,7	0,382
Mean Kmax (D) \pm SD	51,5 \pm 4,4	54,5 \pm 6,6	0,006
Corneal astigmatism (D), mean \pm SD	3,3 \pm 2,2	3,7 \pm 2,4	0,317
Spherical error (D) , mean \pm SD	-0,43 \pm 2,03	-0,82 \pm 1,63	0,274
Cylindrical error (D), mean \pm SD	-1,33 \pm 1,44	-1,09 \pm 1,33	0,365
MRSE (D), mean \pm SD	-1,05 \pm 2,35	-1,28 \pm 1,90	0,599
ECD (cells/mm ²), mean \pm SD	2350,8 \pm 433,8	2379,4 \pm 578,6	0,854

*Categorical variables presented by n (%) and associated by the Chi-square test with Yates correction. Quantitative variables described by mean \pm standard deviation and compared by Student's t-test for independent samples.

CDVA = corrected distance visual acuity; Kmean = front average keratometry; Kmax = maximum keratometry; D = Diopters; MRSE = manifest refraction spherical equivalent; ECD = endothelial cell density

Table 3. Postoperative patient outcomes.

	Traditional CXL n=78	Accelerated CXL n=49	<i>P</i>
Outcomes, n (%)			0,528
Follow-up time (months),	44,1 \pm 23,1	26,5 \pm 16,1	<0,001
Halted	70 (89,7)	46 (93,9)	
Progression	8 (10,3)	3 (6,1)	
Topography, n (%)			0,173
Flattened	20 (25,6)	10 (20,4)	
Unchanged	46 (59,0)	36 (73,5)	
Increased	12 (15,4)	3 (6,1)	
Complications, n(%)	11 (15,0)	1 (2,0)	0,015
Haze, n (%)	9 (11,5)	1 (2,0)	0,151
Persistent epithelial defect, n	2 (2,6)	-	0,522
Infections, n (%)	-	-	1,000
One line gain, n (%)	29 (37,2)	27 (55,1)	0,072
One line loss, n (%)	14 (17,9)	4 (8,2)	0,201
More than 1 line loss, n (%)	4 (5,1)	-	0,159

No complications 67 (85) 48 (98,0) 0,015

Categorical variables presented by n (%) and associated by the Chi-square test with Yates correction. Quantitative variables described by mean \pm standard deviation and compared by Student's t-test for independent samples.

Table 4. Topographic changes.

	Traditional CXL n=78	Accelerated CXL n=49	P
Topographic changes, n (%)			0,458
Flattening < 1D	6 (7,7)	3 (6,1)	
Flattening from 1.0 to 1.5D	5 (6,4)	2 (4,1)	
Flattening from 1.5 to 2.0D	3 (3,8)	3 (6,1)	
Flattening > 2.0D	6 (7,7)	2 (4,1)	
Unchanged	46 (59,0)	36 (73,5)	
Increased < 1D	5 (6,4)	1 (2,0)	
Increased from 1.0 to 1.5D	4 (5,1)	1 (2,0)	
Increased from 1.5 to 2.0D	3 (3,8)	-	
Increased > 2.0D	-	1 (2,0)	

Global variables selected by (%) and reinforced by the chi-square test.

D = Diopters

Table 5. Comparative postoperative outcomes analysis.

	Traditional CXL n=78	Accelerated CXL n=49	P
CDVA, mean \pm SD	0,78 \pm 0,22	0,88 \pm 0,17	0,009
Mean Kmean (D) \pm SD	45,7 \pm 3,3	45,3 \pm 4,0	0,553
Mean Kmax (D) \pm SD	50,8 \pm 4,5	53,3 \pm 5,8	0,014
Corneal astigmatism (D), mean \pm SD	3,3 \pm 2,3	4,3 \pm 6,9	0,250
Spherical error (D) , mean \pm SD	-0,70 \pm 1,90	-0,22 \pm 0,72	0,067
Cylindrical error (D), mean \pm SD	-1,60 \pm 1,50	-1,36 \pm 1,33	0,386
MRSE (D), mean \pm SD	-1,54 \pm 2,21	-0,86 \pm 1,14	0,040
ECD (cells/mm ²), mean \pm SD	2492,2 \pm 322,1	2400,2 \pm 681,1	0,564

Categorical variables defined by n (%) and adjusted by the Chi-square test with Yates correction. Quantitative variables for the mean standard of comparison and compared by Student's test for independent samples.

CDVA = corrected distance visual acuity; Kmean = front average keratometry; Kmax = maximum keratometry; D = Diopters; MRSE = manifest refraction spherical equivalent; ECD = endothelial cell density

REFERENCES

1. Krachmer J, Mannis M, Holland E. Cornea. 3rd ed. Elsevier, editor. 2011.
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and Related Non- Inflammatory Thinning Disorders Non-Inflammatory Thinning Disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28:293–322.
3. Alves MR, Lima ALH, Dantas MCH. Doenças Externas Oculares e Córnea. 3rd ed. Guanabara Koogan, editor. Cultura Médica; 2014.
4. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297–319.
5. Belin M, Ambrósio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):401.
6. Alves MR, Moreira H, Sousa LB, Sato EH, Faria MA. Banco de Olhos, Transplante de Córnea. 3rd ed. Koogan G, editor. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2014.
7. Magalhaes OA, Marafon SB, Ferreira RC. Gender differences in keratoconus keratoplasty: a 25-year study in Southern Brazil and global perspective. *Int Ophthalmol.* 2017;2017:1–7.
8. Cattani S, Kwitko S, Kroeff MAH, Marinho D, Rymer S, Bocaccio FDL. Indicações de transplante de córnea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(1):95–8.
9. Pacheco LFR, Pena AS FM. Indicações para a ceratoplastia penetrante. *Arq Bras Oftalmol.* 1990;53(4):1988–91.
10. Gonçalves EC TF. Ceratoplastia Penetrante : Alterações nas indicações , 1983-1992. *Arq Bras Oftalmol.* 1994;53:274-7.
11. Andreassen TT, Hjorth Simonsen A, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res.* 1980;31(4):435–41.
12. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BYJT. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(7):1117–24.
13. Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology.* 2004;(111):1102–7.
14. Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24(7):1007–9.
15. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(11):1796–802.
16. Mcghee CNJ, Kim BZ, Wilson PJ. Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. 2015;34(10):16–23.
17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen cross-

- linking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:630–627.
18. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(6):1013–20.
 19. Plaza-puche AB, Vega-estrada A, Ali JL. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. 2014;19–22.
 20. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cart Refract Surg*. 2009;35(10):1768–73.
 21. Araujo BS; Kubo L; Marinho DM; Kwitko S. Avaliação da progressão do ceratocone após implante de anel corneano de acordo com a idade: acompanhamento de 5 anos. [Internet]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2018. Available from: <http://www.ufrgs.br/ppgcirur/ensino/dissertacoes-e-teses>
 22. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):97–103.
 23. Asri D, Touboul D, Fourni 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.
 24. Kampik D, Koch M, Kampik K, Geerling G. Corneal riboflavin / UV-A collagen cross-linking (CXL) in keratoconus : two-year results. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011;(228):525–30.
 25. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(10):1258–65.
 26. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: Results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(2):111–4.
 27. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen. Preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(5):837–45.
 28. Hashemi H, Fotouhi A, Miraftab M, Bahrmandy H, Seyedian MA, Amanzadeh K, et al. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(3):533–40.
 29. O’Brart DPS, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*.

- 2011;95(11):1519–24.
30. O'Brart DPS, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O'Brart N a. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):433–7.
 31. Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(3):520–6.
 32. Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2012;28(11):759–62.
 33. Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2010;26(5):375–7.
 34. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(12):2035–40.
 35. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term Results of Riboflavin Ultraviolet A Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus in Italy: The Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):585–93.
 36. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(2):283–91.
 37. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(9):S824–8.
 38. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(8):1358–62.
 39. Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, Sharma R, Mohan K, Nirankari VS. Persistent Corneal Edema after Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(6):922-926.e1.
 40. Michael R. Development and repair of cataract induced by ultraviolet radiation. *Ophthalmic Res*. 2000;32(SUPPL. 1):I–44.
 41. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin – ultraviolet-A treatment in the rabbit. *Cell*. 2003;3350(03):14522302.
 42. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007;26(4):385–9.
 43. Schindl A, Rosado-Schlosser B, Trautinger F. The reciprocity rule in photobiology - a review. *Hautarzt*. 2001;52(2):779–85.
 44. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9048–52.

45. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1176–80.
46. McQuaid R, Li J, Cummings A, Mrochen M, Vohnsen B. Second-harmonic reflection imaging of normal and accelerated corneal crosslinking using porcine corneas and the role of intraocular pressure. *Cornea*. 2014;33(2):125–30.
47. Power L, Treatment SD, Caruso C, Barbaro G, Epstein RL, Tronino D, et al. Corneal Cross-Linking : Evaluating the Potential for. *Cornea*. 2016;35(5):659–62.
48. Hashemi H, Mirafteb M, Seyedian MA, Hafezi F, Bahramandy H, Heidarian S, et al. Long-term Results of an Accelerated Corneal Cross-linking Protocol (18 mW/cm²) for the Treatment of Progressive Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1164–70.
49. Kymionis GD, Kontadakis GA, Hashemi KK. Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractive instability : an update. 2017;343–7.
50. Medeiros CS, Giacomini NT, Bueno RL, Ghanem RC, Moraes H V., Santhiago MR. Accelerated corneal collagen crosslinking: Technique, efficacy, safety, and applications. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(12):1826–35.
51. Santhiago MR. Accelerated Corneal Cross-linking: We Must Acquire Knowledge as Fast. *J Refract Surg*. 2016;32(6):362–3.
52. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R. Age-Related Long-Term Functional Results after Riboflavin UV A Corneal Cross-Linking. *J Ophthalmol*. 2011;2011:1–6.
53. Greenstein SA, Hersh PS. Characteristics influencing outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconus and ectasia : Implications for patient selection. *J Cart Refract Surg*. 2013;39(8):1133–40.
54. Ng ALK, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(1):8–14.
55. Toprak I, Yaylalı V, Yildirim C. Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. 2014;(July 2013):41–6.
56. Koc M, Uzel MM, Tekin K, Kosekahya P. Effect of preoperative factors on visual acuity , corneal flattening , and corneal haze after accelerated corneal crosslinking. *J Cart Refract Surg*. 2016;42(10):1483–9.
57. Mehdi M, Bahram S, Alireza E. Accelerated versus conventional corneal collagen cross- linking in patients with keratoconus : an inpatient comparative study. *Int Ophthalmol*. 2016;
58. Liakopoulos DA, Tsakalis NG, Blazaki S V, Paraskevopoulos TA, Tsilimbaris MK.

- Evaluation of Corneal Stromal Demarcation Line Depth Following Standard and a Modified-Accelerated Collagen Cross-linking Protocol. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):671-675.e1.
59. Mazzotta C, Traversi C, Caragiuli S, Rechichi M. Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen crosslinking: In vivo qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT. *Eye.* 2014;28(10):1179–83.
 60. Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg [Internet].* 2009;35(3):588–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.09.029>
 61. Mencucci R, Marini M, Paladini I, Sarchielli E, Sgambati E, Menchini U, et al. Effects of riboflavin/UVA corneal cross-linking on keratocytes and collagen fibres in human cornea. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38(1):49–56.

Comparação do crosslinking corneano acelerado e tradicional: resultados a longo prazo

INTRODUÇÃO

O ceratocone é uma desordem não inflamatória da córnea, caracterizada por ectasia e afinamento, resultando em astigmatismo irregular e piora da acuidade visual. Apresenta-se comumente de forma bilateral, assimétrica (1–3), entre a segunda e terceira década de vida, sem predileção por sexo, raça ou cor (2,4). Sua fisiopatologia ainda não é clara, mas há relação do aumento da atividade de proteinases e degradação do colágeno estromal, resultado em instabilidade biomecânica do tecido e afinamento (11,12). De caráter progressivo, quinze a 20% dos portadores de irão necessitar transplante de córnea, que hoje corresponde à primeira causa de ceratoplastia no Brasil. (6–10). Além do ceratocone, outras formas de ectasia apresentam comportamento e progressão semelhantes, sendo elas a degeneração marginal pelúcida e a ectasia pós cirurgia refrativa - com aparecimento entre 1 a 45 meses após a realização de Laser in situ keratomileusis (LASIK) ou Ceratectomia Fotorrefrativa (PRK) (14,15).

Para correção visual das doenças ectásicas são utilizados óculos, lentes de contato, PRK e, mais recentemente, implantes intraestromais, que tendem a regularizar e remodelar a superfície corneana anterior e permitir melhora da acuidade visual. No entanto, nenhum desses tratamentos é comprovadamente capaz de evitar a progressão da doença (16–19), embora seja demonstrada a ação dos anéis intraestromais (20) com redução e tendência à estabilização corneana quando implantados em pacientes em idade igual ou superior a vinte e um anos (21).

Em 2003, Wollensak e Spoerl (17) publicaram os primeiros resultados de *crosslinking* corneano, onde a combinação da riboflavina com a radiação ultravioleta (UV-A) foi capaz de aumentar a resistência do tecido e barrar a progressão da doença através da indução de ligações covalentes entre as cadeias de colágeno. No follow-up de seis meses, foi observado também o aplanamento de duas dioptrias na curvatura máxima da córnea. O protocolo incluía 30 minutos preparo da córnea com a solução de riboflavina a 0,1%, seguida de uma irradiação de intensidade 3 mW/cm² por 30 minutos, com uma dose final de irradiação de 5.4 J/cm².

Após a primeira publicação, estudos subsequentes surgiram de diversas partes do mundo (23–30), comprovando a eficácia do *crosslinking* em barrar a progressão do ceratocone e apresentando resultados similares para o tratamento de ectasias pós-cirurgia refrativa e degeneração marginal pelúcida (33,34). Na busca por mesmos

resultados, com redução do tempo cirúrgico e de possíveis efeitos colaterais e ou complicações (23,25,27,35–38), pesquisadores passaram a utilizar novos protocolos de crosslinking in vitro (44–47) e in vivo (18,48,49) onde pudesse ser atingida a mesma irradiação final em um menor tempo de exposição, seguindo a lei de reciprocidade de Bunsen-Roscoe (43). Já foram descritos pelo menos 16 protocolos, variando entre tempo de preparo e irradiação (50), sugerindo resultados semelhante entre os grupos. No entanto poucos estudos descrevem esses a longo prazo, comparados a técnica tradicional. O objetivo deste estudo é comparar, de forma tardia, resultados obtidos entre pacientes submetidos ao *crosslinking* através do protocolo tradicional de Dresden (3 mW/cm², 30 minutos, dose total de 5.4 J/cm²) com aqueles submetidos ao protocolo acelerado (30 mW/cm², 8 minutos pulsados, dose total de 7.2 J/cm²).

PACIENTES E MÉTODOS

Desenho e participantes

Estudo comparativo retrospectivo do tipo coorte histórica.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com ectasia corneana definida por achados clínicos e topográficos - ceratocone, degeneração marginal pelúcida e ectasia pós cirurgia refrativa – com progressão documentada, paquimetria mínima de 400 micras no ponto mais fino da córnea e córnea sem opacidades ao exame de biomicroscopia. Foram incluídos pacientes de todas as idades. Foi considerada progressão: a) piora topográfica na ceratometria média ou máxima de 1.00 ou mais dioptrias (D), mantida entre dois exames; e b) perda de uma ou mais linhas da melhor acuidade visual corrigida.

Os pacientes foram agrupados entre aqueles submetidos ao protocolo tradicional de Dresden – no período de agosto de 2008 até julho de 2013 – e os submetidos ao *crosslinking* com protocolo acelerado – no período de agosto de 2013 a dezembro de 2016. A população estudada inclui todos os pacientes submetidos ao tratamento com *crosslinking* corneano por um oftalmologista de um Centro Oftalmológico (OftalmoCentro, S.K.), para as duas técnicas.

Foram excluídos pacientes com outras doenças ou infecções oculares prévias, gestantes, prontuários incompletos ou ilegíveis e aqueles com *follow-up* inferior a seis meses. Foram excluídos deste estudo também os pacientes submetidos a protocolos cirúrgicos diferentes dos supracitados ou com procedimentos combinados.

O estudo foi realizado de acordo com os princípios da declaração de Helsinki a após aprovação do Comitê de pesquisa e ética em saúde do grupo de pesquisa e pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA).

Técnica Cirúrgica

Quanto à realização dos protocolos (tabela 1):

No período pré-operatório, pacientes dos dois grupos foram submetidos a tratamento tópico com colírios de Gatifloxacino 3mg/mL (Zymar, Allergan) e Cetrolaco trometamol 5mg/mL (Acular LS, Allergan), a cada 30 minutos durante duas horas, imediatamente antes da cirurgia. No intraoperatório, todos os pacientes foram submetidos a anestesia tópica com proximetaína colírio 5mg/mL (Anestalcon, Alcon) e desepitelização com *brush* nos 8mm centrais da córnea. Para o protocolo tradicional, foi aplicada riboflavina 0,1% em solução de dextran 20% tópica a cada 5 minutos por 30 minutos e mantidos durante a irradiação, seguido de irradiação UV-A 3Mw/cm² por 30 minutos (Opto XLink – *Corneal Crosslinking System*®), com o total de irradiação de 5.4 J/cm². Para o protocolo acelerado, foi aplicada a riboflavina 0,1% com solução de Hidroxi-propil-metilcelulose (VibeX Rapid, Avedro Inc.) a cada 30 segundos durante 10 minutos, seguido de irradiação UV-A modo pulsátil 30Mw/cm² por 8 minutos – tempo total de exposição à radiação de 4 minutos (Avedro KXL®) e total de irradiação de 7.2J/cm². No período pós-operatório todos os pacientes foram submetidos a aplicação de lente de contato terapêutica por 5 dias, colírios de Gatifloxacino 3mg/mL (Zymar, Allergan) de 6/6h por 5 dias, Cetrolaco trometamol 5mg/mL (Acular LS, Allergan) de 6/6h por 5 dias, Prednisolona 10mg/ml (Pred-Fort, Allergan) de 6/6h por 7 dias com redução gradual, e carboximetilcelulose 0,5 mg/mL (Fresh-Tears, Allergan) conforme a necessidade.

Avaliação pré e pós-operatória

O desfecho final avaliado foi a estabilização ou não da doença, seguida dos resultados dos exames realizados em período pré-operatório imediato e a última avaliação pós-operatória através de: a) acuidade visual: obtida em consultório oftalmológico com tabela de Snellen a seis metros e iluminação adequada; b) refração utilizando o cilindro negativo; c) ceratometria derivada da topografia e avaliação topográfica, através do topógrafo Tomey (TMS-2) – até dezembro de 2011 – e tomógrafo Pentacam® para o período posterior, considerando o primeiro exame realizado. Um mesmo paciente teve toda sua avaliação pré e pós-operatória em somente um modelo de equipamento, não utilizando comparações entre imagens obtidas de equipamentos diferentes; d) contagem endotelial em microscopia especular NIDEK (530); e)

complicações, sendo relatadas todas as relacionadas ao procedimento em período peri e pós-operatório; f) dados demográficos.

Coleta e análise estatística

A coleta ocorreu através de registros em prontuário médico e análise de exames complementares. Foram digitados os dados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 (SPSS/IBM, Inc., Chicago, IL, USA) para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais e as variáveis quantitativas pela média e o desvio padrão. Foi utilizado o teste de Komogorov Smirnov para avaliar a normalidade das variáveis. Foram comparadas as variáveis categóricas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates, enquanto as variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes no pré e no pós-operatório. Para ajuste da comparação no pós-operatório para diferenças no pré foi utilizada a Análise de Covariância (ANCOVA). Para comparar a variação ao longo do tempo entre os grupos foi utilizado o Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (*GEE, Generalized Estimating Equation Model*). Não identifiquei o uso da *GEE* em nenhuma tabela. Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

RESULTADOS

Foram coletados dados de 144 olhos, dos quais foram excluídos 17, sendo 11 deles por prontuário incompleto ou *follow-up* inferior a seis meses, e 6 olhos por terem sido submetidos a protocolo de *crosslinking* associado a cirurgia refrativa. Foram então analisados dados de 127 olhos de 115 pacientes, sendo 42 (33%) correspondentes a mulheres e 85 (67%) homens. A idade média dos participantes foi de 24 anos e o tempo médio de *follow-up* foi de 34 meses.

Na Tabela 2 são expostas as características e as avaliações dos olhos no período pré-operatório para os dois grupos. Há predomínio do diagnóstico primário de ceratocone nos pacientes submetidos ao *crosslinking* em ambos os grupos, seguidos da ectasia pós cirurgia refrativa. Dois pacientes apresentavam critérios de progressão após transplante de córnea, sendo um por ceratocone e um por ectasia pós-refrativa. Houve diferença estatisticamente significativa para o sexo, havendo predominância de homens no protocolo acelerado. Também houve diferença estatisticamente significativa para os valores de ceratometria máxima (Kmax), sendo a média dos olhos do protocolo tradicional mais baixa que a do protocolo acelerado. Não houve outras diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Oito olhos do protocolo tradicional e quatro do protocolo acelerado obtiveram a medida da acuidade visual com o uso de lente de contato rígida, mantendo o mesmo padrão de medida no pós-operatório. Vinte pacientes realizaram pelo menos uma cirurgia prévia, das quais sete (35%) foram anel intraestromal, 7 (35%) Lasik, 1 (5%) Ceratotomia radial, 4 (20%) PRK, e 1 (5%) transplante de córnea. Três desses olhos (15%) tiveram uma segunda cirurgia, dois deles anel intraestromal (sendo um por ectasia pós-Lasik e um pós-PRK) e um transplante de córnea (ectasia pós-lasik). Dos sete submetidos primariamente ao implante de anel intraestromal, seis olhos tinham diagnóstico de ceratocone e um de degeneração marginal pelúcida.

Na Tabela 3 foram comparados os resultados dos desfechos no pós-operatório entre os olhos submetidos aos protocolos tradicional e acelerado. Desses, 89,7% obtiveram sucesso em barrar a progressão da doença quando submetidos ao tratamento com o protocolo tradicional, e 93,9% para os do Protocolo Acelerado ($p 0,528$). A acuidade visual variou de $0,74 \pm 0,21$ no período pré-operatório para $0,78 \pm 0,22$ pós-operatório no protocolo tradicional e de $0,71 \pm 0,25$ para $0,88 \pm 0,17$ no protocolo acelerado ($p 0,009$), como pode ser observado na figura 1. O equivalente esférico variou de $-1,05D \pm 2,35$ e $-1,28 \pm 1,90$ para $-1,54D \pm 2,21$ e $-0,86D \pm 1,14$ nos protocolos tradicional e acelerado, respectivamente ($p 0,040$), com redução, porém não estatisticamente significativa, no grupo acelerado. No protocolo tradicional o equivalente

esférico aumentou de -1,05 para -1,54 e no acelerado baixou de -1,28 para -0,86 e mesmo assim a diferença entre os grupos não foi significativa.

Vinte e nove (37,2%) dos pacientes ganharam pelo menos uma linha de visão quando submetidos ao protocolo tradicional, enquanto o mesmo ocorreu em 27 (55,1%) dos submetidos ao protocolo acelerado ($p 0,072$). Catorze (17,9%) e 4 (8,2%) pacientes perderam linhas no grupo tradicional e acelerado, respectivamente, embora a diferença não seja estatisticamente significativa ($p 0,201$). Houve aplanamento topográfico em pelo menos 25,6% dos pacientes submetidos ao protocolo tradicional e em 20,4% no protocolo acelerado ($p 0,173$). Trinta e seis olhos (73,5%) do protocolo acelerado mantiveram topografias inalteradas, enquanto o mesmo fato foi observado em 46 (59%) do protocolo tradicional ($p 0,173$). Ao quantificar o aplanamento destes pacientes subdividindo-os em grupos menores, não houve diferença significativa na distribuição dessa alteração topográfica entre os protocolos (tabela 4). Ainda assim, ao analisar casos individuais, tivemos três olhos com aplanamento excessivo de sete, nove e até dez dioptrias no ápice do ceratocone, sendo todos pertencentes ao protocolo tradicional. O paciente com aplanamento de sete dioptrias ganhou uma linha de visão, enquanto os outros dois mantiveram a acuidade visual inalterada. Sessenta e sete (85%) e 48 (98%) dos olhos não apresentaram quaisquer complicações relacionadas ao procedimento nos grupos do protocolo tradicional e acelerado, respectivamente ($p 0,015$). Quanto ao número de ocorrência para cada uma delas - *haze*, defeito epitelial e perda de linhas – não houve diferença significativa entre os grupos. O tempo de seguimento foi de $44,1 \pm 23,1$ meses no grupo do protocolo tradicional e de $26,5 \pm 16,1$ meses no protocolo acelerado ($p < 0,001$).

Na Tabela 5 são comparadas as variáveis de medidas no pós-operatório. Houve diferença estatisticamente significativa para a acuidade visual corrigida entre os grupos, sendo que os pacientes submetidos ao protocolo acelerado obtiveram maior média na escala decimal. Houve também diferença significativa de 2,5D entre as médias da ceratometria máxima (Kmax) pós-operatória entre os grupos, sendo de $50,8D \pm 4,5$ para os pacientes do protocolo tradicional e $53,3D \pm 5,8$ para o protocolo acelerado (figura 2). Após ajuste para valores de Kmax no pré-operatório e follow-up, continua havendo diferença estatisticamente significativa entre as médias de acuidade visual corrigida no pós-operatório ($p < 0,001$), com melhor acuidade no grupo do protocolo acelerado. Para as demais variáveis, antes e após o ajuste, continuou não havendo diferença estatisticamente significativa. Além dos 12 olhos que mantiveram a medida da acuidade visual com lentes de contato, tais quais avaliados no período pré-operatório, outros dois olhos obtiveram melhora da acuidade visual no pós-operatório pelo início do uso da lente de contato após o procedimento, sendo 1 no protocolo tradicional e 1 no acelerado.

Oito pacientes foram submetidos a um novo procedimento cirúrgico após a realização do *crosslinking*: a) no grupo do protocolo tradicional, dois olhos apresentaram progressão da doença, com piora topográfica e refracional e foram submetidos a implante de anel intraestromal, com regularização da superfície corneana. Eles tinham 22 e 24 anos de idade no momento da primeira cirurgia, e 23 e 24 anos de idade na data do implante do anel e apresentaram estabilidade da doença após esta segunda cirurgia; b) Um paciente foi submetido, em ambos os olhos, a implante de anel intraestromal após estabilização da doença pelo *crosslinking* tradicional, com regularização topográfica e melhora da acuidade visual; c) Quatro pacientes apresentaram progressão da ectasia e foram submetidos a transplante de córnea, sendo dois olhos previamente submetidos ao protocolo tradicional e dois ao protocolo acelerado; d) Um olho permaneceu estável por 24 meses, após o qual apresentou erosão sobre o anel intraestromal – implantado 8 meses antes do *crosslinking* – defeito epitelial persistente e piora da acuidade visual, sendo o anel explantado. Sendo assim, o período de 24 meses foi o mais tardio relacionado a qualquer alteração que pudesse mudar o desfecho já definido para o *crosslinking* em ambos os grupos, com a presença de um evento.

DISCUSSÃO

O estudo mostrou que, em follow-up superior a 6 meses, houve semelhança entre os grupos em obter estabilização da ectasia corneana após *crosslinking*, com taxas de 89,7% e 93,9% para os protocolos tradicional e acelerado, respectivamente. Além disso, obtivemos resultados semelhantes nas alterações refracionais, topográficas e segurança relacionada à exposição endotelial à radiação, com superioridade do grupo acelerado em obter melhores resultados visuais, além de tendência a menor incidência de perda de linhas e complicações.

O tempo mínimo de realização do *crosslinking* tradicional é de 60 minutos, enquanto o *crosslinking* acelerado pode ser realizado em 20 minutos. Além de reduzir o tempo cirúrgico e melhorar o conforto ao paciente, protocolos acelerados foram introduzidos com objetivo de reduzir complicações relacionadas ao tempo de exposição como infecções e desidratação corneana excessiva (51). Na metanálise recentemente publicada (50), comparando protocolos aplicados ao longo dos últimos anos, com tempo de riboflavina variando de 5 a 20 minutos e irradiação variando de intensidade de 5.4 a 7.2J, os resultados finais foram semelhantes entre eles em impedir a progressão da

doença. Estatisticamente, no entanto, foi significativa a diferença na profundidade da linha de demarcação na córnea, sendo que ela tende a ser mais superficial quanto menor o tempo de aplicação de riboflavina no período pré-irradiação. Apesar de não ser sinônimo de eficácia do tratamento, a linha de demarcação na córnea é um potencial indicador da profundidade do tratamento (49,50). Sobre nossa taxa de sucesso encontrada, desfecho semelhante é relatado na literatura, com taxas de estabilização entre 90% (52) e 92,7% (38) e até 100% (35).

Ao avaliar os dados ceratométricos, observamos que o Kmax variou de $51,5D \pm 4,4$ para $50,8D \pm 4,5$ no protocolo tradicional e $54,5D \pm 6,6$ para $53,3D \pm 5,8$ no protocolo acelerado. Tanto no período pré ($p 0,016$) como no período pós-operatório ($p 0,014$) havia diferença estatisticamente significativa entre as médias ceratométricas e também houve diferença entre as variações apresentadas ($p 0,007$). Tomita e colaboradores (18) observam um aumento significativo da Kmax após três meses do protocolo acelerado (15 minutos de riboflavina, seguido de irradiação $30mW/cm^2$ por 3 minutos, com irradiação total de 5.4J), com regressão nos meses 6 e 12, enquanto os pacientes submetidos ao protocolo tradicional apresentaram regressão do Kmax significativa desde o terceiro mês de pós-operatório. Ao final dos 12 meses, no entanto, não houve diferença significativa entre os grupos. Em relação ao aplanamento corneano, alguns estudos observam correlação de maior aplanamento de duas ou mais dioptrias em pacientes com ceratocone avançado e maior ceratometria máxima pré-operatória para o crosslinking tradicional (53,54), embora ela não seja uma constante entre os estudos (55). Em nosso estudo, encontramos aplanamento presente em 20 (25%) olhos do protocolo tradicional e 10 (20%) olhos no protocolo acelerado ($p 0,450$), embora os aplanamentos excessivos e maiores que duas dioptrias sejam mais comuns entre os pacientes do protocolo tradicional (7,7%). Os achados vão ao encontro dos dados encontrados na literatura supracitada.

Apesar de não ser o objetivo primário do *crosslinking*, pode ocorrer melhora da acuidade visual (35,56) através de aplanamento apical e/ou regularização e remodelamento da superfície. Dentre os fatores preditivos observados de melhora da acuidade visual corrigida, Greenstein e colaboradores (53), ao analisarem pacientes submetidos ao protocolo tradicional, encontraram que ela é inversamente proporcional à acuidade visual pré-operatória. Toprak (55) também observou que os pacientes com acuidade visual pré-operatória pior ou igual 0,5 obtiveram mais ganhos de linha quando submetidos ao protocolo tradicional (55). Em outro estudo, houve também melhora significativa da acuidade visual no grupo do protocolo tradicional, quando este apresentava maior Kmax pré-operatório (54). Em nosso estudo, a acuidade visual final foi superior no protocolo acelerado ($p 0,009$), podendo, em parte, estar correlacionada

com a maior ceratometria máxima pré-operatória observada nesse grupo, de acordo com os achados nos artigos supracitados. Acreditamos também, que possa estar relacionada ao menor equivalente esférico pós-operatório verificado nesse grupo (p 0,040), menor número de complicações e aplanamentos excessivos, embora ainda possam existir outros fatores e características individuais que devam ser estudados.

Neste trabalho, a contagem endotelial se manteve estável no tempo entre os grupos (p 0,564), sem que houvesse indicativos de perda ou toxicidade endotelial. Sadoughi *et al.* (57) obtiveram resultados com perda endotelial maior no protocolo convencional em relação ao protocolo acelerado proposto (9 mW/cm²/10 min), embora esse não seja um achado frequentemente relatado. Além disso, segurança endotelial foi observada, *in vivo*, em outras descrições de protocolos acelerados, com dose cumulativa até 7.5J/cm² (58,59). Houve *haze* definitivo em 9 (11,5%) e defeito epitelial em 2 (2,6%) dos olhos submetidos ao protocolo tradicional, enquanto observamos somente 1 (2%) caso de *haze* no protocolo acelerado. Esses dados vão ao encontro da literatura, onde a formação de *haze* persistente é relatada em até 8.6% (37) no protocolo tradicional e 3.7% (56) no acelerado. Catorze (17,9%) e 4 (8,2%) pacientes perderam linhas no grupo tradicional e acelerado, respectivamente (p 0,201). Na literatura, encontramos perda de 2 ou mais linhas em 5,5% dos pacientes submetidos ao protocolo acelerado (56). Na literatura, também encontramos infiltrados estéreis em 7,6% e cicatriz estromal em 2,9% dos olhos no protocolo tradicional (38), além de edema corneano em 8,7% no mesmo protocolo (60). Ceratite infecciosa (60) e defeito epitelial recorrente (29) também são complicações relacionadas ao crosslinking, embora nenhum dos pacientes deste estudo tenha apresentado estas últimas complicações.

A maioria dos estudos comparativos entre protocolos tradicional e acelerado encontra resultados semelhantes entre os grupos, porém estes estão direcionados em apresentar e discutir alterações refracionais, topográficas e biomecânicas da córnea, com poucos relatos da presença e/ou de diferença das complicações entre os grupos (18,28,49).

O tempo de seguimento foi diferente entre os grupos, sendo de 44,1 ± 23,1 meses no protocolo tradicional e de 26,5 ± 16,1 meses no protocolo acelerado ($p < 0,001$). Essa diferença aconteceu pela distribuição temporal, não randomizada, dos protocolos. No entanto, é sabido que a re-população epitelial pós-operatória ocorre em torno de 6 meses (61) e estudos prévios sugerem que, em relação a presença de estabilidade ou não, poucas mudanças ocorrem após o terceiro ou sexto mês (35,59,61). Além disso, este trabalho apresenta desfechos secundários relacionados a análise visual e topográfica de grande valor que devem ser considerados apesar da diferença de tempo de observação entre os grupos.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, reconhecemos suas limitações, assim como a impossibilidade de avaliar dados subjetivos de satisfação e dor durante os períodos intra e pós-operatórios, que poderiam qualificar adicionalmente os protocolos.

Ainda assim, acreditamos que os resultados de estabilidade final semelhantes frente ao cenário de redução importante do tempo cirúrgico podem ser apresentados aqui.

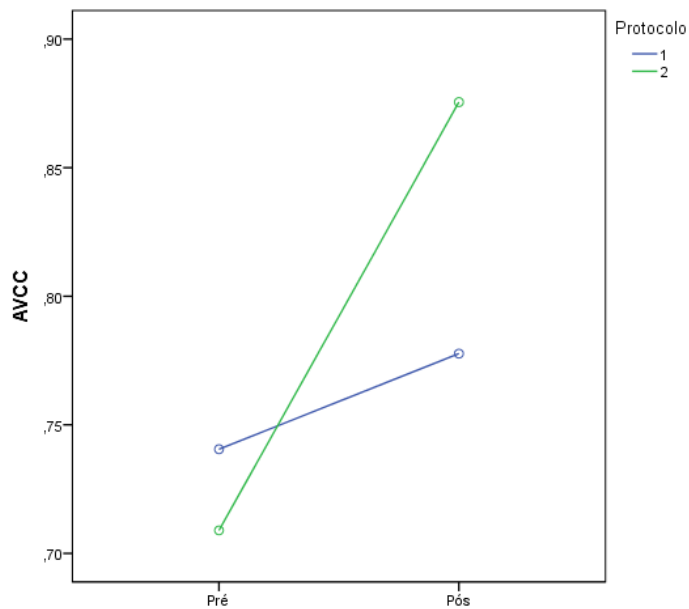
CONCLUSÃO

Resultados tardios demonstram similaridade nos resultados entre o protocolo tradicional de Dresden e o protocolo acelerado proposto, em termos de estabilizar a progressão das doenças ectásicas da córnea. Além disso, há uma tendência de maior índice de sucesso, melhor acuidade visual final e menor incidência de complicações, dentro de tempo cirúrgico menor para o protocolo acelerado.

Acreditamos que o seguimento continuado destes pacientes e nova análise tardia de dados contribua para o conhecimento entre os protocolos de *crosslinking* disponíveis.

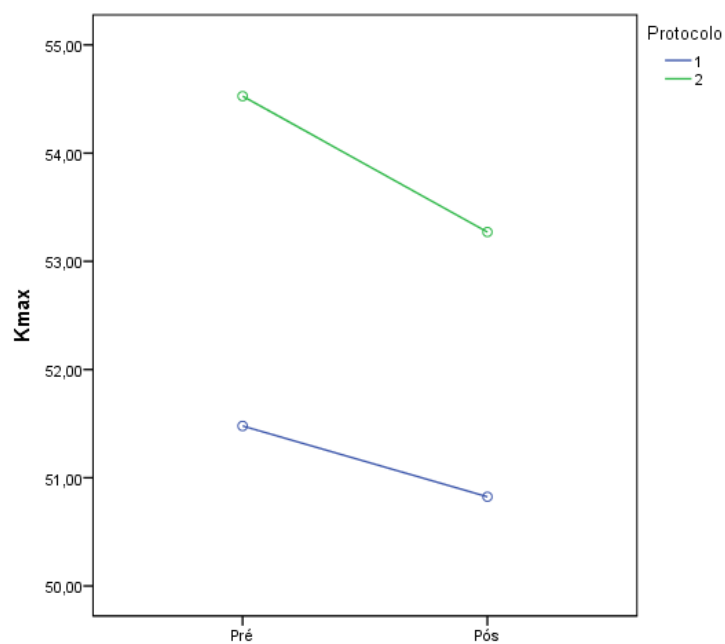
FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Variação da acuidade visual com correção (Snellen) para os dois grupos entre os períodos pré e pós-operatório.



Protocolo 1 = *crosslinking* tradicional; Protocolo 2 = *crosslinking* acelerado.

Figura 2. Variação da ceratometria máxima (Kmax) para os dois grupos entre os períodos pré e pós-operatório.



Protocolo 1 = *crosslinking* tradicional; Protocolo 2 = *crosslinking* acelerado.

Tabela 1. Características dos protocolos de *Crosslinking*.

	<i>Crosslinking</i> Tradicional	<i>Crosslinking</i> Acelerado
Equipamento	Opto XLink Corneal Crosslinking	Avedro KXL®
Remoção do epitélio	8mm	8mm
Riboflavina solução	Riboflavina 0,1% Dextran 20%	Riboflavina 0,1% HPMC*
tempo (min)	30	10
Irradiação UVA (mW/cm ²)	3	30
Comprimento de onda	365	365
Tempo (min)	30 contínuo	8 pulsado
Intensidade total (J/cm ²)	5.4J	7.2J

* Hidroxi-propil-metilcelulose

Tabela 2. Dados demográficos e pré-operatórios.

	CXL Tradicional n=78	CXL Acelerado n=49	P*
Sexo masculino, n(%)	44 (56,4)	42 (83,7)	0,003
Idade, média±DP	24,3±7,5	23,9±7,8	0,772
Lateralidade, n(%)			0,999
Direito	44 (56,4)	27 (55,1)	
Esquerdo	34 (43,6)	22 (44,9)	
Cirurgia prévia, n (%)	12 (15,4)	8 (16,3)	0,99
Diagnóstico, n (%)			0,38
Ceratocone	67 (85,9)	46 (93,9)	
Ectasia pós-refrativa	7 (9,0)	3 (6,1)	
Degeneração marginal pelúcida	2 (2,6)	-	
Astigmatismo pós transplante de córnea	2 (2,6)	-	
AVCC, média±DP	0,74±0,21	0,71±0,25	0,452
Kmédio (D), média±DP	46,3±3,8	45,8±2,7	0,382
Kmax (D), média±DP	51,5±4,4	54,5±6,6	0,006
Cilindro topográfico (D), média±DP	3,3±2,2	3,7±2,4	0,317
Ref. Esférico (D), média±DP	-0,43±2,03	-0,82±1,63	0,274
Cilindro refracional (D), média±DP	-1,33±1,44	-1,09±1,33	0,365
Equivalente esférico (D), média±DP	-1,05±2,35	-1,28±1,90	0,599
ME (cels/ mm ²) , média±DP	2350,8±433,8	2379,4±578,6	0,854

*Variáveis categóricas apresentadas pelo n(%) e associadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates. Variáveis quantitativas descritas pela média±desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes.

CXL = *crosslinking*; AVCC = acuidade visual com correção; Kmédio = ceratometria média; Kmax = ceratometria máxima; Ref. esférica = refração grau esférico; ME = microscopia especular.

Tabela 3. Tabela comparativa dos resultados pós-operatórios.

	CXL Tradicional n=78	CXL Acelerado n=49	P
Resultados, n (%)			0,528
Tempo de follow-up (meses)	44,1±23,1	26,5±16,1	<0,001
Estável	70 (89,7)	46 (93,9)	
Progressão	8 (10,3)	3 (6,1)	
Topografia, n (%)			0,173
Aplanamento	20 (25,6)	10 (20,4)	
Inalterada	46 (59,0)	36 (73,5)	
Encurvamento	12 (15,4)	3 (6,1)	
Complicações, n(%)	11 (15,0)	1 (2,0)	0,015
Haze, n (%)	9 (11,5)	1 (2,0)	0,151
Defeito epitelial, n (%)	2 (2,6)	-	0,522
Infecção, n (%)	-	-	1,000
Ganho de uma linha, n (%)	29 (37,2)	27 (55,1)	0,072
Perda de uma linha, n (%)	14 (17,9)	4 (8,2)	0,201

Perda de mais de uma linha,	4 (5,1)	-	0,159
Ausência de complicação	67 (85)	48 (98,0)	0,015

Variáveis categóricas apresentadas pelo n(%) e associadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates. Variáveis quantitativas descritas pela média±desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. CXL = *crosslinking*

Tabela 4. Tabela comparativa dos achados topográficos.

	CXL Tradicional n=78	CXL Acelerado n=49	P
Topografia, n (%)			0,458
Aplanamento até 1D no ápice	6 (7,7)	3 (6,1)	
Aplanamento de 1.0 a 1.5D	5 (6,4)	2 (4,1)	
Aplanamento de 1.5 a 2.0D	3 (3,8)	3 (6,1)	
Aplanamento > 2.0D	6 (7,7)	2 (4,1)	
Inalterada	46 (59,0)	36 (73,5)	
Encurvamento de até 1D no ápice	5 (6,4)	1 (2,0)	
Encurvamento de 1.0 a 1.5D	4 (5,1)	1 (2,0)	
Encurvamento de 1.5 a 2.0D	3 (3,8)	-	
Encurvamento > 2.0D	-	1 (2,0)	

Variáveis categóricas apresentadas pelo n(%) e associadas pelo teste de Qui-quadrado. D= dioptria; CXL = *crosslinking*.

Tabela 5. Avaliação comparativa pós-operatória.

	CXL Tradicional n=78	CXL Acelerado n=49	P
AVCC*, média±DP	0,78±0,22	0,88±0,17	0,009
Kmédio (D), média±DP	45,7±3,3	45,3±4,0	0,553
Kmax (D), média±DP	50,8±4,5	53,3±5,8	0,014
dK, média±DP	3,3±2,3	4,3±6,9	0,250
Esférico (D), média±DP	-0,70±1,90	-0,22±0,72	0,067
Cilindro refracional (D), média±DP	-1,60±1,50	-1,36±1,33	0,386
Equivalente esférico (D), média±DP	-1,54±2,21	-0,86±1,14	0,040
ME (cels/mm ²), média±DP	2492,2±322,1	2400,2±681,1	0,564

Variáveis categóricas apresentadas pelo n(%) e associadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates. Variáveis quantitativas descritas pela média±desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes.

CXL = *crosslinking*; AVCC = acuidade visual com correção; Kmédio = ceratometria média; Kmax = ceratometria máxima; Esférico = Refração grau esférico; ME = microscopia especular. D = Dioptria; dK = cilindro topográfico; ME = microscopia especular; cels = células; mm² = milímetro quadrado

CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONCLUSÃO

Há segurança e bons resultados para os pacientes submetidos aos dois protocolos de crosslinking em nosso trabalho. Esses resultados certamente contribuem na tomada de decisão para a realização do novo protocolo em detrimento do tradicional, uma vez que ele notavelmente adiciona vantagens ao paciente e ao cirurgião.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Esse trabalho figura como a sedimentação do que observamos no dia-a-dia dos consultórios oftalmológicos, numerando resultados e quantificando as perspectivas que devemos ter ao tomar a decisão do tratamento.

Com a delineação de segurança e não inferioridade do protocolo acelerado, visamos atender cada vez mais parcelas da população com um tratamento mais rápido, especialmente os pacientes jovens e aqueles com limitações físicas ou intelectuais, que são incapazes de tolerar, imóveis, ao tratamento tópico por uma hora.

Dessa forma, esperamos que o tratamento possa ser aplicado amplamente, a aqueles pacientes com indicações clínicas, de modo a postergar ou mesmo evitar o transplante de córnea.

Anexo 1. STROBE Statement checklist

	Item No	Recommendation	Pg.
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	19,36
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	4, 5
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	19,36
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	20,37
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	20,37
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	20,21 38,39
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	20,21 38,39
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	

Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case

Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	21,38,39
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	20,21 38,39
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	20,37
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	21,39
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	21,39
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	21,39
		(c) Explain how missing data were addressed	N/A
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	N/A
		<i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	
		<i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	
		(e) Describe any sensitivity analyses	21,39

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	22,39
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	22,39
		(c) Consider use of a flow diagram	N/A
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	22,39
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	22,39
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	22,39
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	23,40 41
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	22,23 40,41
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	22,23 40,41
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	N/A
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	24,42

Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	24,43
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	24,25 43,44
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	24,25 43,44
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	N/A

Anexo 2. Justificativa da ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – cópia do documento apresentado junto ao projeto de pesquisa.

Trata-se de um estudo clínico, com delineamento transversal e de coleta retrospectiva dos dados. Serão incluídos no estudo todos os pacientes submetidos ao crosslinking corneano em Centro Oftalmológico de Porto Alegre, desde o início desta prática, para o tratamento de ectasias corneanas. Os dados serão coletados em prontuários das Clínicas Oftalmológicas de origem dos pacientes. Serão excluídos os prontuários com dados incompletos ou ilegíveis.

O projeto não apresenta riscos ou benefícios aos pacientes participantes dele. A pesquisa será suspensa se assim definir o CEP do HCPA e será encerrada quando a casuística for toda estudada. O trabalho não necessitará de serviços auxiliares de terceiros

Os resultados obtidos estarão sempre à disposição dos participantes e suas famílias, se assim for desejado. Já os dados coletados, os mesmos serão armazenados, analisados estatisticamente, interpretados e comparados com a literatura pertinente, contanto com um período de armazenamento de cinco anos, em local seguro, sendo incinerados posteriormente. O acesso aos dados será permitido somente às pessoas diretamente relacionadas com a pesquisa.

Por se tratar de uma coleta retrospectiva de dados, através da análise de prontuários de até dez anos atrás, e considerando-se que alguns dos pacientes submetidos ao Crosslinking não são procedentes de Porto Alegre torna ainda mais inviável e dispendioso o trabalho, solicito que o termo de consentimento livre e esclarecido seja dispensado deste estudo.

Tendo consciência em relação à importância do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e da resolução CNS 466/2012, eu me comprometo com o paciente, familiares e Comitê de Ética no que diz respeito à garantia de sigilo, privacidade e liberdade para acompanhar cada etapa do estudo. O protocolo não incluirá nome do paciente ou de familiares, tampouco serão utilizadas imagens dos mesmos.

O responsável pela instituição que tem a guarda do material está ciente das intenções dos pesquisadores e consente com a utilização do material, salvaguardando os interesses dos doadores do material, sua imagem e sua privacidade.

Os pesquisadores assumem a responsabilidade pelas informações apresentadas e deixam a disposição dos pacientes ou responsáveis legais, os resultados obtidos neste estudo.