

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Progressão do Ceratocone após Implante de Anel Corneano Intraestromal

Dissertação de Mestrado

Bruno Schneider de Araujo

Porto Alegre, 2018

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Progressão do Ceratocone após Implante de Anel Corneano Intraestromal

Dissertação de Mestrado

*Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação
em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
como requisito para obtenção do título de Mestre*

Bruno Schneider de Araujo

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Diane Ruschel Marinho

Porto Alegre, 2018

Dedicatória

Dedico esta dissertação a todos

os pacientes com ceratocone,

que sofrem no seu dia-a-dia

com a limitação da visão

imposta pela doença.

Agradecimentos

À minha noiva Roberta, que, desde os tempos em que éramos acadêmicos em medicina, fornece-me apoio, conselhos e incentivo incondicionais para sempre manter o foco nessa longa jornada de aprendizado.

Ao meu pai Luiz e minha mãe Renata por todo amor e carinho recebidos e pela maior herança que os pais podem passar para os filhos: valores de trabalho e retidão.

Ao meu orientador Prof. Dr. Sergio Kwitko, pelo exemplo de médico e cidadão. Pela generosidade em compartilhar seu vasto conhecimento e oferecer oportunidades que serão sempre lembradas com muita gratidão.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Diane Ruschel Marinho, pelo exemplo de amor e dedicação a atividade docente. Pelo cuidado e carinho com seus alunos e pacientes e pela generosidade em também compartilhar seu grandioso conhecimento.

Ao estimado Prof. Dr. Samuel Rymer, que, com sua grandiosa trajetória assistencial e acadêmica, é modelo de conduta, dedicação e liderança para todas as atuais gerações de Oftalmologistas.

Ao Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelos 11 anos, entre graduação, residência e Fellowship, nos quais convivi mais nos corredores, bloco cirúrgico e ambulatórios do que na minha própria casa.

A todos os pacientes que de alguma forma nos procuram na esperança de que aliviemos suas angústias e que confiam as suas vidas as nossas sugestões e condutas.

Índice Geral

Resumo.....	7
Abstract.....	8
Introdução.....	9
Revisão da Literatura.....	12
Justificativa.....	19
Objetivo.....	20
Artigo Original em Português.....	21
Artigo Original em Inglês.....	31
Anexos.....	42

Resumo

Progressão do ceratocone após implante de anel corneano intraestromal de acordo com a idade: coorte retrospectiva de 5 anos.

Introdução: Entre as opções disponíveis para o tratamento do ceratocone, o implante de anel corneano intraestromal (ICRS) mostra-se um procedimento muito útil no tratamento da doença, reduzindo a curvatura corneana, o astigmatismo irregular, e, potencialmente, melhorando a visão. Contudo, os efeitos a longo prazo na progressão do ceratocone ainda não são completamente compreendidos, principalmente com relação a influência da idade na estabilização da doença após o procedimento. **Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo longitudinal que avaliou pacientes com ceratocone que se submeteram ao implante de anel corneano entre 2004 e 2012. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos a longo prazo do implante de ICRS de acordo com a idade de realização do procedimento. **Resultados:** Foram avaliados retrospectivamente 34 olhos de 28 pacientes durante 5 anos. A idade média dos 21 homens e 7 mulheres foi de $20,59 \pm 4,65$ anos (9 a 30 anos). A acuidade visual com correção melhorou de $0,32 \pm 0,19$ no pré-operatório para $0,46 \pm 0,27$ três meses após. Houve uma redução significativa nos valores ceratométricos após o implante de ICRS, que se mantiveram estáveis durante os 5 anos de acompanhamento, analisando-se todo o grupo. Entre os 34 casos analisados, em 9 (26%) houve sinais de progressão do ceratocone. Em 8 dos 9 casos de progressão documentada, os pacientes tinham menos de 22 anos. **Conclusões:** Em nossa série de casos, o implante de ICRS mostrou-se uma excelente alternativa para reduzir a curvatura corneana e melhorar a acuidade visual em todas as idades. Contudo, a técnica não mostrou-se suficiente para estabilizar a doença, especialmente em pacientes jovens com formas mais agressivas da doença.

Abstract

Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation according to age: five-year follow-up cohort study

Background: Among keratoconus treatment options, ICRS have been found to be useful in correcting keratoconus by reducing corneal steepening and decreasing irregular astigmatism thus potentially improving the visual acuity. However, its long-term effects in keratoconus progression are not completely understood, mainly concerning to the effects of age in ICRS implantation results. **Materials and methods:** A longitudinal retrospective study that evaluated patients with keratoconus who underwent corneal ring implantation between 2004 and 2012. The aim of study was evaluate long-term effects of the ICRS implantation according to the age of ICRS implantation. **Results:** We evaluated 34 eyes of 28 patients for 5 years postoperatively. The mean age of the 21 men and 7 women was 20.59 ± 4.65 years (range 9 to 30 years). Best-spectacle corrected visual acuity (BSCVA) improved from 0.32 ± 0.19 in the preoperative period to 0.46 ± 0.27 three months postoperatively. Up to five years of follow-up there was no significant difference in the mean visual acuity of the group. There was a significant reduction in the keratometric values after corneal ring implantation. After that, during the 5 years of follow-up there were no significant changes in the keratometric measurements. Among the 34 cases analyzed, in 9 (26%) there were signs of disease progression. In 8 of the 9 documented progression cases, patients were younger than 22 years. **Conclusion:** In our series of cases, corneal ring implantation has been shown to be an excellent technique to reduce corneal curvature and improve visual acuity at all ages. However, the technique has not shown to stabilize the disease, especially in young patients with more aggressive forms of the disease.

Introdução

O ceratocone é uma patologia não inflamatória caracterizada pelo afinamento, protrusão e aumento da curvatura da córnea, que perde sua forma tipicamente arredondada para adquirir outra, mais cônica¹. Geralmente tem início na segunda ou terceira década de vida e é uma doença quase sempre bilateral, mas assimétrica. No início, desenvolve-se unilateralmente e, depois de um tempo variável (que pode chegar até a 5 a 6 anos), afeta também o segundo olho².

Os dados estatísticos sobre a prevalência do ceratocone na população são muito variáveis, pois a identificação dos casos depende da forma de coleta dos dados, dos critérios diagnósticos e da capacidade de detecção do equipamento que está sendo usado na pesquisa. Estima-se que a prevalência seja de aproximadamente 1 portador de ceratocone para cada 2.000 habitantes³.

Atopia e ceratoconjuntivite primaveril são frequentemente associadas ao ceratocone. A ação de esfregar os olhos é a única ação comprovadamente associada à piora do ceratocone e, portanto, deve ser evitada⁴. Korb et al mostraram que o ceratocone se desenvolve mais intensamente no lado da mão dominante do paciente, pois nesse lado, ele provavelmente fricciona o olho com maior intensidade e frequência⁵.

O tratamento do ceratocone se inicia com correção com óculos. Uma vez que os óculos não mais forneçam adequada função visual, a adaptação de lente de contato rígida gás-permeável (LCRGP) torna-se necessária. O uso de LCRGP melhora a função visual ao criar uma nova superfície refrativa anterior, contudo, as lentes não previnem progressão da ectasia^{6, 7, 8}.

Até o momento, o único tratamento comprovado cientificamente capaz de retardar ou parar a progressão do ceratocone é o crosslinking de colágeno⁹. O objetivo do tratamento é, através da foto-oxidação, aumentar a rigidez do estroma corneano em até 329%¹⁰. O procedimento consiste na irradiação da córnea com ultravioleta (UVA) após remoção do epitélio e aplicação tópica de riboflavina (vitamina B2)¹¹. Em situações em que não há documentada progressão do ceratocone e deseja-se reduzir a irregularidade corneana em pacientes intolerantes a lentes de contato, o implante de anel intraestromal pode ser uma opção. O procedimento melhora a acuidade visual por aplanar a córnea

central reduzindo o astigmatismo e centrando a ectasia¹². Além disso, estudos de acompanhamento a longo prazo com pacientes intolerantes a lentes de contato tem demonstrado estabilização do ceratocone após o implante do anel^{13, 14, 15}. No entanto, foram incluídos nesses estudos em grande parte pacientes com ceratocone já estabilizado, e, dessa forma, não podemos concluir que o anel tenha o efeito de estabilizar ou retardar a progressão da ectasia a partir desses dados. Além disso, estudo de 2015 mostrou que em casos de ceratocone progressivo em indivíduos jovens, o implante de anel corneano não estabilizou a ectasia como poderia se esperar¹⁶.

Dessa forma, torna-se imperativa a realização de novos estudos avaliando a progressão do ceratocone em pacientes submetidos ao implante de anel intraestromal, especialmente na subpopulação de indivíduos mais jovens que apresentam o maior risco de progressão da doença.

Referências Bibliográficas

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297-319.
2. Williams KA, Lowe MT, Keane MC, et al, eds. The Australian Corneal Graft Registry 2012 Report. Adelaide, Australia: Snap Printing; 2012:85.
3. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:890-2.
4. Korb DK, Greiner JV, Leahy CD, Hearn S. Forceful eye rubbing as a causative factor in keratoconus. *Ophthalmol* 1996;100(Suppl):169.
5. Korb DR, Leahy CD, Greiner JV. Prevalence and characteristics of eye rubbing for keratoconic and nonkeratoconic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(suppl):884.
6. Jay H. Krachmer MD, Mark J Mannis MD FACS; Edward J Holland MD. *Cornea Textbook*. Mosby 2011.
7. Barbara Adel. *Textbook on Keratoconus: new insights*. Jaypee 2012.
8. Bicalho, Frederico. *O anel corneano*. Cultura Médica, 2014.
9. Christine Wittig-Silva; Elsie Chan; Fakir M.A. Islam; Tony Wu, BSc; Mark Whiting; Grant R. Snibson. A Randomized, Controlled Trial of Corneal Collagen Cross-Linking in Progressive Keratoconus. *Ophthalmology* 2014;121:812-821
10. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavinultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(9):1780-5.
11. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavinultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:837-45.
12. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:812–820.
13. Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, Anastasakis A, Yoo SH, Pallikaris AI, Astyrakakis N, Pallikaris IG. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:236–244.
14. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1768–1773.
15. Pesando PM, Ghiringhello MP, Di Meglio G, Romeo S. Treatment of keratoconus with Ferrara ICRS and consideration of the efficacy of the Ferrara nomogram in a 5-year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20:865–873.
16. Alfredo Vega-Estrada; Jorge L. Alio; Ana B. Plaza-Puche. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41:1145–1152.

Revisão da Literatura

A utilização de implantes sintéticos intracorneanos para a correção de erros refrativos foi inicialmente idealizada pelo médico espanhol José Ignacio Barraquer, que introduziu o termo ceratoplastia refrativa, ou seja, uma cirurgia plástica na córnea com finalidade refrativa. No entanto, os primeiros resultados obtidos não foram animadores devido a problemas de biocompatibilidade, insuficiência de permeabilidade aos nutrientes e oxigênio, alterações do estado de hidratação da córnea, etc¹. Para evitar a manipulação da região central do eixo visual, evitando perda de sua transparência, surgiram diversas tentativas de alterar a curvatura da córnea, manipulando-se apenas a sua porção periférica. A médica soviética (Ucrânia) Blavastkaia foi pioneira em realizar experimentos com anéis produzidos com córneas humanas, os quais eram enxertados no estroma receptor a fim de corrigir a miopia².

Nas últimas décadas do século XX, o anel corneano conseguiu finalmente ganhar espaço na oftalmologia e entrar para o mercado, especialmente através do INTACS® e do anel de Ferrara®.

O INTACS® foi desenvolvido em 1978 pelo optometrista Alvin E. Reynolds que o chamou de *Intrastromal Corneal Ring (ICR)* (USA patent number 579480 in 1987). Esse implante posteriormente sofreu modificações, especialmente ao ser dividido em duas partes, dois segmentos com 150° de arco cada (Intrastromal Corneal Ring Segments – ICRS). Em 1991, as primeiras experimentações clínicas em seres humanos começaram no Brasil (Dr. Walton Nosé – SP), inicialmente em olhos cegos³.

Em 1986, iniciaram-se, no Brasil, os estudos do que atualmente

conhecemos como Anel de Ferrara. O oftalmologista brasileiro Paulo Ferrara de Almeida Cunha realizou estudos em animais com anéis de PMMA de diâmetro reduzido com o objetivo de utilizá-los na correção da alta miopia. Após a fase experimental em animais, passou a implantá-los em olhos humanos cegos. Em 1995, foi implantado o primeiro anel em córnea enferma, com astigmatismo irregular após transplante de córnea e ceratotomia radial. A partir de 1996, iniciou-se o uso desses anéis em pacientes com ceratocone, intolerantes a lente de contato e com indicação para transplante de córnea^{4,5}.

Modelos de Segmentos de Anel Corneano

Em trabalho recente, Vega-Estrada revisou os principais modelos de segmentos de anel corneano do mercado, descrevendo suas características⁶:

- INTACS®: seu modelo tradicional apresenta o maior diâmetro interno (6,77mm) entre todos os modelos, tendo sido desenvolvido inicialmente para a correção de miopia baixa (de 1 a 4 D). Para correção do ceratocone, foi desenvolvido o modelo SK (severe keratoconus), já com um diâmetro interno menor (6mm).

- CornealRing®: apresenta uma secção transversal arredondada, com o objetivo de causar menor lesão ao estroma adjacente. Sua base é inclinada para promover uma melhor adaptação entre as lamelas estromais, as quais também apresentam uma inclinação no local de implantação do anel.

- Keraring®: seu modelo de 5mm de zona óptica apresenta secção transversal aproximadamente triangular. Tem base plana em todos os modelos.

- Anel de Ferrara®: apresenta também base plana e secção triangular.

São produzidos também com PMMA amarelo com o objetivo de reduzir as queixas de glare.

Mecanismo de Ação do Anel Corneano

Com relação ao mecanismo de ação, de acordo com Bicalho F., o anel corneano pode promover as seguintes alterações na biomecânica da córnea⁷:

1. *Aplanamento corneano*: a curvatura da córnea está diretamente relacionada com o distúrbio refracional do olho. Seu aplanamento pelo anel corneano é geralmente muito bem-vindo, uma vez que é frequente a existência de miopia alta e bastante assimétrica em relação ao olho contralateral. A intensidade do aplanamento corneano vai depender de três fenômenos (dois pró-aplanamento e um contrário ao aplanamento)^{8,9}.

a) *Intensidade do tensionamento das lamelas do estroma corneano*:

quando se introduz um “corpo estranho” na córnea, as lamelas do estroma se veem obrigadas a contorná-lo, gerando um “encurtamento relativo”, o que aumenta sua tensão. Diante disso, tem-se a “lei de Barraquer”: quanto mais espesso o segmento de anel na periferia da córnea, maior será o aplanamento provocado.

b) *Elevação paracentral da superfície corneana*: como os segmentos

são anelares, eles promovem uma elevação circular da córnea. Para atenuar essa elevação, ocorre um afinamento do epitélio suprajacente ao anel. Ao mesmo tempo, ocorre hiperplasia das células epiteliais adjacentes ao anel (lago epitelial), como forma de suavizar o vale que se forma nessa região. Essas alterações

epiteliais são uma tentativa da córnea de tornar a sua superfície o mais regular possível.

- c) Efeito “coupling”: é um fenômeno contrário ao aplanamento. Ao se aplanar um meridiano, o meridiano posicionado a 90° deste sofre um encurvamento na razão de aproximadamente 1:1¹⁰.

2. Redução do astigmatismo regular: ao introduzir o segmento de anel (regular) na córnea (irregular), o primeiro força a segunda a ficar mais regular que antes. Na prática, foi observado que a regularização da córnea é mais eficiente se os segmentos de anel forem implantados com as extremidades próximas ao meridiano mais curvo. Esse é o posicionamento ideal para fazer a máxima correção do astigmatismo corneano⁷⁻¹⁰.

3. Redução do astigmatismo irregular: as lamelas corneanas tem seu tensionamento aumentado após o implante do anel, de modo que as pequenas irregularidades (astigmatismo irregular) tendem a diminuir ou desaparecer⁷⁻¹⁰.

Resultados do Implante de Anel Corneano

Desde que se iniciaram os estudos acerca dos efeitos do implante do anel corneano, vários autores demonstraram a eficácia desta técnica cirúrgica na redução das medidas ceratométricas em pacientes com ceratocone¹¹⁻¹⁶. A maioria dos estudos relata uma melhora na acuidade visual não corrigida e corrigida, bem como no equivalente esférico e no astigmatismo. Em média, após o implante do anel, há redução dos valores ceratométricos entre 3 e 5 dioptrias (D)¹⁷⁻²¹. Além disso, estudos que avaliaram a qualidade óptica através de aberrometria, verificaram redução das aberrações de alta ordem após o implante

do anel. Estas mudanças observadas nos índices aberrométricos se devem à capacidade dos implantes de regularizar a geometria do tecido corneano^{13,21,22}.

Ainda se desconhece se o implante do anel corneano é capaz de estabilizar o ceratocone. Alguns estudos mostram estabilização da progressão do ceratocone após o implante dos segmentos, contudo esses estudos não avaliaram ou estratificaram os pacientes pela idade nem pela situação de progressão prévia ao procedimento^{11,13,21,24}. O processo de estabilidade bioanatômica da córnea é determinado pela estruturação das cadeias de colágeno e pelo seu arranjo espacial, que é ortogonal nos indivíduos normais. No entanto, este arranjo ortogonal é perdido nos indivíduos com ceratocone, o que leva a alterações biomecânicas que provocam instabilidade e fraqueza do tecido corneano²⁵. Até o momento, a única técnica cirúrgica comprovadamente eficaz para estabilizar o ceratocone é o crosslinking de colágeno²⁶. Esse procedimento aumenta a rigidez da córnea por induzir, através da fotoxidação, ligações covalentes cruzadas entre as fibras de colágeno²⁶.

Embora alguns autores propõem que o anel corneano redistribui o estresse no tecido corneano, esse efeito parece insuficiente para estabilizar o ceratocone após longos períodos de tempo especialmente em pacientes jovens com formas progressivas da doença²⁷. Além disso, o tratamento não altera as propriedades biomecânicas do tecido corneano²⁸.

Em conclusão, ainda é controverso o papel do ICRS na estabilização do ceratocone. O presente estudo objetiva acrescentar a literatura nossos resultados e experiência com essa técnica cirúrgica.

Referências Bibliográficas

1. Greene, A. K. Ignacio Barraquer (1884-1965) and the Barraquer family of ophthalmologists. *Can. J. Ophthalmol.* **36**, 5–6 (2001).
2. Blavatskaia, E. D., Viazovskiĭ, I. A. & Barsegian, L. G. [Change in corneal curvature in intralamellar homotransplantation of discs of various diameter and thickness]. *Oftalmol. Zh.* **22**, 123–8 (1967).
3. Nosé, W., Neves, R. A., Schanzlin, D. J. & Belfort Júnior, R. Intrastromal corneal ring--one-year results of first implants in humans: a preliminary nonfunctional eye study. *Refract. Corneal Surg.* **9**, 452–8
4. Cunha, P. Técnica Cirúrgica para Correção de Miopia. *Rev. Bras. Oftalmol.* **58**, 19–30 (1995).
5. Miranda, D. *et al.* Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J. Refract. Surg.* **19**, 645–53
6. Vega-Estrada, A. & Alió, J. L. The use of intracorneal ring segments in keratoconus. *Eye Vis. (London, England)* **3**, 8 (2016).
7. Bicalho, F. *Anel Corneano*. (Cultura Médica, 2015).
8. Burris, T. E. *et al.* Flattening of central corneal curvature with intrastromal corneal rings of increasing thickness: an eye-bank eye study. *J. Cataract Refract. Surg.* **19 Suppl**, 182–7 (1993).
9. Burris, T. E., Ayer, C. T., Evensen, D. A. & Davenport, J. M. Effects of intrastromal corneal ring size and thickness on corneal flattening in human eyes. *Refract. Corneal Surg.* **7**, 46–50
10. Fleming, J. F., Wan, W. L. & Schanzlin, D. J. The theory of corneal curvature change with the Intrastromal Corneal Ring. *CLAO J.* **15**, 146–50
11. Colin, J., Cochener, B., Savary, G. & Malet, F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J. Cataract Refract. Surg.* **26**, 1117–22 (2000).
12. Kanellopoulos, A. J., Pe, L. H., Perry, H. D. & Donnenfeld, E. D. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea* **25**, 29–33 (2006).
13. Alió, J. L., Shabayek, M. H. & Artola, A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: Long-term follow-up. *J. Cataract Refract. Surg.* **32**, 978–985 (2006).
14. Shetty, R. *et al.* Intacs in Advanced Keratoconus. *Cornea* **27**, 1022–1029 (2008).
15. Alfonso, J. F., Lisa, C., Merayo-Llodes, J., Fernández-Vega Cueto, L. & Montés-Micó, R. Intrastromal corneal ring segment implantation in paracentral keratoconus with coincident topographic and coma axis. *J. Cataract Refract. Surg.* **38**, 1576–1582 (2012).
16. Peña-García, P., Alió, J. L., Vega-Estrada, A. & Barraquer, R. I. Internal, corneal, and refractive astigmatism as prognostic factors for intrastromal corneal ring segment implantation in mild to moderate keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* **40**, 1633–1644 (2014).

17. Siganos, D., Ferrara, P., Chatzinikolas, K., Bessis, N. & Papastergiou, G. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* **28**, 1947–51 (2002).
18. Piñero, D. P. & Alió, J. L. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **38**, 154–167 (2010).
19. Coskunseven, E. *et al.* Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* **35**, 2084–91 (2009).
20. Alió, J. L., Shabayek, M. H., Belda, J. I., Correas, P. & Feijoo, E. D. Analysis of results related to good and bad outcomes of Intacs implantation for keratoconus correction. *J. Cataract Refract. Surg.* **32**, 756–761 (2006).
21. Vega-Estrada, A. *et al.* Outcome Analysis of Intracorneal Ring Segments for the Treatment of Keratoconus Based on Visual, Refractive, and Aberrometric Impairment. *Am. J. Ophthalmol.* **155**, 575–584.e1 (2013).
22. Cueto, L. F.-V., Lisa, C., Madrid-Costa, D., Merayo-Llodes, J. & Alfonso, J. F. Long-Term Follow-Up of Intrastromal Corneal Ring Segments in Paracentral Keratoconus with Coincident Corneal Keratometric, Comatic, and Refractive Axes: Stability of the Procedure. *J. Ophthalmol.* **2017**, 1–9 (2017).
23. Alió, J. L. *et al.* Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J. Cataract Refract. Surg.* **37**, 552–568 (2011).
24. Torquetti, L., Berbel, R. F. & Ferrara, P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* **35**, 1768–1773 (2009).
25. Daxer, A. & Fratzl, P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **38**, 121–9 (1997).
26. Meek, K. M. & Hayes, S. Corneal cross-linking - a review. *Ophthalmic Physiol. Opt.* **33**, 78–93 (2013).
27. Roberts, C. J., Dupps, W. J. & Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J. Cataract Refract. Surg.* **40**, 991–8 (2014).
28. Dauwe, C. *et al.* Biomechanical and morphological corneal response to placement of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* **35**, 1761–7 (2009).

Justificativa

O implante de anel intraestromal é uma terapêutica muito utilizada em nosso meio para melhora da função visual e adaptação a lentes de contato em pacientes com ceratocone. Contudo, os efeitos no que se refere à estabilização do ceratocone após o seu implante são tema de frequente controvérsia. Dessa forma, torna-se imperativa a realização de estudos que acrescentem dados a literatura no que tange os efeitos do implante de anel corneano a longo prazo, principalmente de acordo com a idade dos pacientes no momento da realização do procedimento.

Objetivo

O objetivo geral desta dissertação foi o de avaliar os resultados gerais a longo prazo do implante de anel corneano e, especialmente, a influência da idade na estabilização do ceratocone após o procedimento.

Artigo Original em Português

Progressão do ceratocone após implante de anel corneano intrastromal de acordo com a idade: coorte de cinco anos.

Bruno Schneider de Araujo^{1,2}; Leticia Kubo¹; Diane Ruschel Marinho^{1,2};
Sergio Kwitko^{1,2}.

1. Oftalmocentro, Clínica Privada, Porto Alegre, Brazil

2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Introdução

O ceratocone é uma ectasia corneana não inflamatória que envolve afinamento corneano central, protrusão da córnea e astigmatismo irregular progressivo^{1,2}. Classicamente, a doença começa na puberdade e progride ao longo da terceira e quartas décadas de vida^{3,4}. A prevalência de ceratocone na população geral depende da área geográfica e do método de triagem, variando de 0,1% a 2,3% ou mais^{2,5-7}. Não há diferença na prevalência em relação ao gênero, no entanto, mudanças hormonais têm sido implicadas no desenvolvimento do ceratocone devido à associação da puberdade com o início da doença⁸⁻¹⁰. As opções de tratamento para o manejo do ceratocone incluem óculos, lentes de contato, anel corneano intrastromal (ICRS), crosslinking de colágeno corneano, lentes intraoculares fálicas, ceratectomia fotorrefrativa e ceratoplastia¹¹⁻¹⁶.

Na literatura, a idade média do diagnóstico do ceratocone varia entre 20 e 25 anos. No entanto, os pacientes costumam relatar os sintomas da doença alguns anos antes com o desenvolvimento de astigmatismo progressivo e miopia, além de diminuição da qualidade visual¹⁷⁻²⁰. Existe uma correlação inversa entre a idade e a gravidade do ceratocone, sendo que as formas progressivas tendem a ser detectadas em pacientes mais jovens²¹⁻²⁴. Da mesma forma, os mais jovens costumam apresentar piores parâmetros oculares, entre eles ceratometria média mais elevada e acuidade visual pior. Assim, quanto pior os sinais clínicos na apresentação, maior a chance de progressão da doença e necessidade de transplante de córnea no futuro, especialmente em pacientes

mais jovens^{25,26}.

Entre as opções de tratamento, o ICRS mostra-se importante alternativa terapêutica para correção do ceratocone, ao promover aplanamento corneano e reduzir o astigmatismo irregular, potencialmente melhorando a acuidade visual^{15,27-31}. O ICRS não altera as propriedades biomecânicas da córnea, no entanto, altera significativamente o padrão de curvatura e redistribui o estresse de uma maneira que leva à melhora ao longo do tempo³². Também pode ser considerada uma opção para postergar ou até mesmo eliminar a necessidade de transplante de córnea pois em alguns estudos não há evidência de progressão do ceratocone após o seu implante. Juntamente com a modificação nas forças de estresse corneanas, o procedimento cirúrgico ainda pode ser um forte estímulo para evitar a fricção ocular durante o ato de coçar os olhos, contribuindo para a estabilização da doença³³. Se isso é suficiente para interromper a progressão do ceratocone ainda é controverso, particularmente em pacientes mais jovens, que estão em maior risco de progressão da doença^{34,35}.

O presente estudo avaliou os resultados a longo prazo do implante ICRS de acordo com a idade, para avaliar sua importância nos resultados do procedimento.

Materiais e métodos

Pacientes

Estudo retrospectivo longitudinal que avaliou pacientes com ceratocone submetidos à implante de anel corneano com pelo menos 5 anos de seguimento. Foi obtida aprovação institucional do comitê de ética para este estudo. Em todos os casos, o diagnóstico de ceratocone foi confirmado pela topografia corneana.

Foram incluídos pacientes submetidos à implante de ICRS para reabilitação visual, independentemente do status de progressão pré-operatória. A indicação primária para o implante do anel era baixa acuidade visual sem melhora com óculos e intolerância à lente de contato. Opacidades corneanas, ectasia avançada ($K_{max} > 65D$) e baixa acuidade visual por outras razões foram consideradas contra-indicações para o procedimento. A progressão do ceratocone após o implante do ICRS foi considerada nos casos em que houve, entre as avaliações, aumento de 1D ou mais no K médio e K máximo topográfico,

associado à redução de pelo menos uma linha na acuidade visual na notação decimal. Essas alterações deveriam estar mantidas durante todas as avaliações e serem aferidas no mesmo equipamento.

Avaliação pré-operatória

Em todos os casos realizou-se exame oftalmológico completo, que incluiu acuidade visual corrigida (BSCVA) em notação decimal, tonometria Goldman, paquimetria óptica, biomicroscopia e avaliação de fundo de olho. A avaliação da curvatura corneana foi realizada, de acordo com o período, com o Orbscan, Pentacam e com o topógrafo de plácido Tomey (TMS-2) no pré-operatório e no pós-operatório de 3 meses, 6 meses, 1 ano, 3 anos e 5 anos.

Técnica Cirúrgica

Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião (S.K.) usando anestesia tópica (proximetacaína 0,5%). A técnica de implante do anel foi manual nos primeiros 28 casos e assistida por LASER de femtossegundo nos casos mais recentes. Para ambas as técnicas, a medicação tópica pré-operatória incluiu gatifloxacino 0,3% e cetorolaco colírio a cada 30 minutos, 2 horas antes da cirurgia. O tratamento pós-operatório foi realizado com cetorolaco colírio a cada 15 minutos por 3 horas, e um colírio de associação com dexametasona 0,1% e gatifloxacino 0,3% a cada 4 horas por 7 dias, além de metilcelulose 0,5% a cada 2 horas.

Em ambas as técnicas, o reflexo corneano central foi marcado enquanto o paciente fixava a visão na luz do microscópio. Para a técnica manual, zonas ópticas de 5,0 e 7,0 mm foram marcadas com uma caneta com azul de metileno. A seguir foi realizada uma incisão corneana radial de 1,0 mm no meridiano corneano mais curvo (com base na topografia corneana pré-operatória) entre zonas ópticas de 5,0 mm e 6,0 mm usando um bisturi de diamante (DGH-KOI Inc.) ajustado para uma profundidade de 80% da paquimetria corneana local. Com isso, criaram-se se túneis estromais de aproximadamente 50% da espessura da córnea. Após confecção dos túneis, os segmentos de anel foram implantados. O número de segmentos, bem como a espessura e o comprimento de arco foram escolhidos de acordo com o nomograma do fabricante. Para a técnica assistida por LASER de femtossegundo a profundidade do túnel foi

ajustada para 70% do ponto mais fino na zona óptica de 5.0mm medida pelo Pentacam. A incisão radial foi feita no meridiano mais curvo, de modo que os segmentos fossem implantados no meridiano mais plano para obter o aplanamento corneano no meridiano oposto mais curvo.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o SPSS (versão 20.0 para Windows, SPSS, Inc.). Primeiramente, a distribuição de todas as amostras de dados foi avaliada usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Como a distribuição normal não foi verificada, foram utilizados testes estatísticos não paramétricos. O teste de Wilcoxon foi aplicado para avaliar a significância das diferenças entre os dados pré-operatórios e pós-operatórios. Para todos os testes estatísticos, um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Participantes

Foram analisados 258 casos de implante de anel corneano realizados entre 1998 e 2012. Os casos anteriores a 2004 tiveram que ser excluídos porque os dados topográficos não estavam mais disponíveis devido à modificação do sistema. Com isso, entre 2004 e 2012, tivemos 130 casos disponíveis para revisão. Destes, 77 casos foram implantados em pacientes com menos de 30 anos. Em 16 casos, os pacientes foram excluídos da análise porque foram posteriormente submetidos a transplante de córnea ou apresentaram alguma complicação relacionada ao procedimento, como extrusão do segmento ou infecção. Dos 61 casos restantes, tivemos que excluir 27 por perda de seguimento, a maioria após 3 anos do procedimento (figura 1).

Por fim, avaliamos 34 olhos de 28 pacientes com 5 anos de seguimento. A idade média dos 26 homens e 8 mulheres foi de $20,59 \pm 4,65$ anos (variou de 9 a 30 anos). Considerando a morfologia do ceratocone, ocorreram 25 casos de ceratocone oval, 5 casos de "nipple" e 4 casos de "Pellucid Marginal Degeneration-like". A ceratometria média inicial dos casos analisados foi de $49,9 \pm 3,02$ enquanto a acuidade visual corrigida foi de $0,32 \pm 0,19$ em escala decimal.

A refração manifesta inicial foi de $-0,75 \text{ esf} \pm 2,52 \text{ D}$ e $-2,75 \text{ cil} \pm 1,30 \text{ D}$. A maioria dos casos (21) foi classificado como Amsler estágio 3, enquanto 8 casos foram classificados como Amsler estágio 2 e apenas 5 casos classificados como estágio 1. Em 13 casos implantou-se apenas um segmento de 160 graus e, em 21 casos, 2 segmentos de 160° foram implantados. A espessura dos segmentos variou de 150um a 300um (tabela 1).

Acuidade visual

A acuidade visual com correção melhorou de $0,32 \pm 0,19$ no período pré-operatório para $0,46 \pm 0,27$ com três meses de pós-operatório. Após cinco anos de seguimento, não houve diferença significativa na acuidade visual média do grupo (tabela 2).

Medidas ceratométricas

Houve uma redução significativa nos valores ceratométricos após o implante do anel corneano. Após isso, durante os 5 anos de seguimento, analisando-se todo o grupo, não houve alterações significativas nas medidas, permanecendo K1, K2 e K máximo estáveis (tabela 3).

Progressão do ceratocone

Ao analisarmos a distribuição de idade do grupo, verificamos que 19 pacientes apresentavam 21 anos ou menos. Em 8 (42%) desses pacientes com 21 anos ou menos, houve progressão do ceratocone ao longo do acompanhamento, enquanto somente um paciente com mais de 21 anos apresentou progressão ($p < 0,05$) (tabela 5). Da mesma forma, verificamos que o grupo de pacientes mais jovens apresentou valores de ceratometria superiores no período pré-operatório e, em média, esses valores apresentaram tendência a aumentar após o procedimento (tabela 4 e figura 2).

Discussão

O presente estudo avaliou 34 olhos de 28 pacientes submetidos à implante de anel corneano entre os anos de 2004 e 2012. A maioria dos casos foi classificado como de morfologia oval, estágio III de Amsler. Os segmentos de 300um foram os mais frequentemente escolhidos e em 61,8% dos casos, foram

implantados 2 segmentos. Conforme esperado, o implante dos segmentos melhorou a acuidade visual corrigida e provocou aplanamento corneano significativo, o que é compatível com estudos prévios ^{14,15,29,31,36,37}. Em média, o procedimento resultou em um aplanamento de 2.6D do K médio, sem mudanças importantes ao longo dos 5 anos de seguimento.

Ao contrário de outros estudos e, conforme proposto em nosso objetivo primário, verificamos os casos em que houve progressão documentada do ceratocone durante o acompanhamento. Em 9 dos 34 casos, ao longo de 5 anos, houve um aumento no K médio e K máximo superior a 1D, associado à redução da acuidade visual corrigida, mantida durante todo o seguimento. Em 8 desses 9 casos em que houve progressão documentada do ceratocone, os pacientes tinham 21 anos ou menos. Estes pacientes mais jovens apresentavam medidas ceratométricas maiores no momento do procedimento. Esta situação é consistente com alguns estudos, bem como com a nossa impressão clínica de que os olhos com ceratocone avançado apresentam-se em uma idade mais jovem do que no ceratocone moderado ^{17, 23, 38}.

Nosso estudo verificou que a idade pode ser um fator crucial quando se considera o implante do anel corneano em um paciente com história desconhecida de progressão recente. Em pacientes mais jovens com formas mais agressivas da doença, houve tendência que a ectasia evoluísse após o procedimento, no entanto, em pacientes mais velhos, o implante de anel esteve relacionado à manutenção das medidas ceratométricas ao longo do acompanhamento, além de melhorar como mencionado, acuidade visual e regularidade corneana.

Uma limitação deste estudo é a falta de dados relacionados à progressão do ceratocone antes do implante dos segmentos. Este fato é devido à natureza da indicação do procedimento, que oferece uma maneira única, reversível e de baixo risco para melhorar a acuidade e a qualidade visual, independentemente do status de progressão anterior. Nos casos em que, apesar do implante do anel, há sinais de progressão do ceratocone, técnicas de reforço, como o crosslinking, ainda podem ser associados ^{16,27,39,40}.

Em conclusão, em nossa série de casos, o implante do anel corneano mostrou ser uma excelente técnica para reduzir a curvatura da córnea e melhorar a acuidade visual em todas as idades. No entanto, a técnica não demonstrou

estabilizar a doença, especialmente em pacientes jovens com formas mais agressivas da doença. Hipotetizamos que, em tais casos, a estabilização do ceratocone pode ser alcançada através do reforço de colágeno do crosslinking que pode ser seguido, se necessário, pelo implante de anel corneano para regularizar a ectasia. Em pacientes com idade inferior a 21 anos, portanto, deve considerar-se primariamente interromper a progressão do ceratocone. Já nos pacientes com mais de 21 anos de idade o implante do anel pode ser considerado num primeiro momento e o crosslinking de colágeno pode ser reservado para os casos que mantem sinais de progressão a despeito do implante do anel.

Certamente, são necessários mais estudos avaliando em maior escala a associação dessas duas técnicas para uma melhor compreensão da resposta biomecânica do tecido corneano e das implicações clínicas que acompanham essa condição.

Referências Bibliográficas

1. Rabinowitz, Y. S. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol.* 42, 297–319 (1998).
2. Kennedy, R. H., Bourne, W. M. & Dyer, J. A. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 101, 267–73 (1986).
3. Ertan, A. & Muftuoglu, O. Keratoconus Clinical Findings According to Different Age and Gender Groups. *Cornea* 27, 1109–1113 (2008).
4. Zadnik, K. et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39, 2537–46 (1998).
5. Jonas, J. B., Nangia, V., Matin, A., Kulkarni, M. & Bhojwani, K. Prevalence and Associations of Keratoconus in Rural Maharashtra in Central India: The Central India Eye and Medical Study. *Am. J. Ophthalmol.* 148, 760–765 (2009).
6. Saini, J. S., Saroha, V., Singh, P., Sukhija, J. S. & Jain, A. K. Keratoconus in Asian eyes at a tertiary eye care facility. *Clin. Exp. Optom.* 87, 97–101 (2004).
7. Owens, H. & Gamble, G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea* 22, 122–5 (2003).
8. Fink, B. A. et al. The Influence of Gender and Hormone Status on the Severity and Progression of Keratoconus. *Cornea* 29, 65–72 (2010).
9. Gatziofias, Z. & Thanos, S. Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 31, 262–266 (2008).
10. Spoerl, E., Zubaty, V., Raiskup-Wolf, F. & Pillunat, L. E. Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br. J. Ophthalmol.* 91, 1547–1550 (2007).
11. Sykakis, E. et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Hamada, S.) CD010621 (John Wiley & Sons, Ltd, 2015). doi:10.1002/14651858.CD010621.pub2
12. Kaufman, H. E. & Werblin, T. P. Epikeratophakia for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 93, 342–7 (1982).
13. Sekundo, W. & Stevens, J. D. Surgical treatment of keratoconus at the turn of the 20th century. *J. Refract. Surg.* 17, 69–73, (2001).
14. Kwitko s and Severo N. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 30, 812–820 (2004).

15. Torquetti, L., Berbel, R. F. & Ferrara, P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 35, 1768–1773 (2009).
16. Coskunseven, E. et al. Four-Stage Procedure for Keratoconus: ICRS Implantation, Corneal Cross-linking, Toric Phakic Intraocular Lens Implantation, and Topography-Guided Photorefractive Keratectomy. *J. Refract. Surg.* 33, 683–689 (2017).
17. Olivares Jiménez, J. L., Guerrero Jurado, J. C., Bermudez Rodriguez, F. J. & Serrano Laborda, D. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom. Vis. Sci.* 74, 147–51 (1997).
18. Kennedy, R. H., Bourne, W. M. & Dyer, J. A. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 101, 267–73 (1986).
19. Shneur, E. et al. Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin. Exp. Optom.* 96, 219–24 (2013).
20. Barr, J. T. et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea* 25, 16–25 (2006).
21. Assiri, A. A., Yousuf, B. I., Quantock, A. J. & Murphy, P. J. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br. J. Ophthalmol.* 89, 1403–1406 (2005).
22. Al Suhaibani, A. H., Al-Rajhi, A. A., Al-Motowa, S. & Wagoner, M. D. Inverse relationship between age and severity and sequelae of acute corneal hydrops associated with keratoconus. *Br. J. Ophthalmol.* 91, 984–5 (2007).
23. Léoni-Mesplié, S. et al. Scalability and severity of keratoconus in children. *Am. J. Ophthalmol.* 154, 56–62.e1 (2012).
24. Reeves, S. W., Stinnett, S., Adelman, R. A. & Afshari, N. A. Risk Factors for Progression to Penetrating Keratoplasty in Patients With Keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 140, 607.e1-607.e6 (2005).
25. Wise, S. et al. Corneal Cross-Linking in Pediatric Patients With Progressive Keratoconus. *Cornea* 35, 1441–1443 (2016).
26. Mukhtar, S. & Ambati, B. K. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int. Ophthalmol.* (2017). doi:10.1007/s10792-017-0699-8
27. Almodin, E., Arschinoff, S., Almodin, J. & Ferrara, P. Addictive treatment of keratoconus with collagen crosslinking after Ferrara ring implant. *Rev.*

- bras.oftalmol. 68, 138-145 (2009). 28. Kanellopoulos, A. J., Pe, L. H., Perry, H. D. & Donnenfeld, E. D. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea* 25, 29–33 (2006).
29. Coskunseven, E. et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 145, 775–9 (2008).
30. Barraquer, J. I. Modification of refraction by means of intracorneal inclusions. *Int. Ophthalmol. Clin.* 6, 53–78 (1966).
31. Zare, M. A., Hashemi, H. & Salari, M. R. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: Safety and efficacy. *J. Cataract Refract. Surg.* 33, 1886–1891 (2007).
32. Dauwe, C. et al. Biomechanical and morphological corneal response to placement of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 35, 1761–1767 (2009).
33. Harrison, R. J. et al. Association between keratoconus and atopy. *Br. J. Ophthalmol.* 73, 816–22 (1989).
34. Vega-Estrada, A., Alió, J. L. & Plaza-Puche, A. B. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. *J. Cataract Refract. Surg.* 41, 1145–1152 (2015).
35. Bedi, R., Touboul, D., Pinsard, L. & Colin, J. Refractive and topographic stability of Intacs in eyes with progressive keratoconus: five-year follow-up. *J. Refract. Surg.* 28, 392–6 (2012).
36. Ertan, A. & Muftuoglu, O. Intracorneal ring segments for keratoconus. *Expert Rev. Ophthalmol.* 3, 585–591 (2008).
37. Giacomini, N. T. et al. Intracorneal Ring Segments Implantation for Corneal Ectasia. *J. Refract. Surg.* 32, 829–839 (2016).
38. Rabinowitz, Y. S., Nesburn, A. B. & McDonnell, P. J. Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratoconus. *Ophthalmology* 100, 181–6 (1993).
39. Coskunseven, E. et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 35, 2084–91 (2009).
40. El-Raggal, T. M. Sequential versus concurrent KERARINGS insertion and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Br. J. Ophthalmol.* 95, 37–41

(2011).

Artigo Original em Inglês

Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation
according to age: five-year follow-up cohort study

Bruno Schneider de Araujo^{1,2}; Leticia Kubo¹; Diane Ruschel Marinho^{1,2};
Sergio Kwitko^{1,2}.

1. Oftalmocentro, Private Clinic, Porto Alegre, Brazil

2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Keywords – Keratoconus; intrastromal corneal ring; progression

Introduction

Keratoconus is a noninflammatory ectatic corneal disorder that manifests later on in the disease process and involves central corneal thinning, corneal protrusion and progressive irregular astigmatism^{29,30}. Classically the disease starts in puberty and progresses throughout the third and fourth decades of life^{31,32}. The frequency of keratoconus in the general population depends on geographical area and screening method, varying from 0.1% to 2.3% or more^{30,33–35}. There is no difference in gender prevalence, however, hormonal changes have been implicated in the development of keratoconus because of the association of puberty with disease onset^{36–38}. Treatment options for managing keratoconus include spectacles, contact lenses, intrastromal corneal ring segments (ICRS), corneal collagen crosslinking, phakic intraocular lenses, photorefractive keratectomy and keratoplasty^{39–42,24,43}.

In the literature, the average age at diagnosis of keratoconus ranges between 20 and 25 years old. Nevertheless, patients report symptoms manifestations some years earlier, as development of progressive astigmatism and myopia, and decrease in quality of vision^{44–47}. There is an inversed correlation between age and keratoconus severity, and progressive forms tends to be detected in younger patients^{48–51}. In the same way, younger patients tend

to have worse ocular parameters like keratometry, visual acuity, and high degrees of corneal cylinder. Thus, the worse the clinical signs at presentation, the greater the chance of disease progression and subsequent keratoplasty, especially in younger patients^{52,53}

Among treatment options, ICRS have been found to be useful in correcting keratoconus by reducing corneal steepening and decreasing irregular astigmatism thus potentially improving the visual acuity^{24,54–58}. ICRS does not alter corneal biomechanical properties, however, it does significantly alter the curvature pattern and redistributes the stress in a manner that leads to improvement over time⁵⁹. It can also be considered an option to defer if not eliminate the need for keratoplasty, since in some studies there is no evidence of keratoconus progression after its implantation²⁴. Together with the modification in corneal stress forces, the surgical procedure could still be a strong stimulus to avoid eye rubbing, contributing to the stabilization of the disease⁶⁰. Whether this is enough to halt the keratoconus progression is controversial, particularly in younger patients, who are at increased risk of disease progression^{61,62}.

The present study evaluated the long-term results of the ICRS implant according to the age, to evaluate its importance in procedure results.

Patients and Methods

Patients

A longitudinal retrospective study that evaluated patients with keratoconus who underwent corneal ring implantation with at least 5 year follow-up. Institutional ethical board committee approval was obtained for this study. The diagnosis of keratoconus was confirmed by corneal topography in all cases in the same center (Oftalmocentro, private clinic).

We included patients who underwent ICRS implantation for visual rehabilitation regardless of preoperative progression status. The primary indication for the ring implant was low visual acuity with no improvement with glasses and contact lens intolerance. Corneal scars, advanced ectasia (Kmax > 65D) and low visual acuity due to other reasons not keratoconus were considered contraindications to the implant. Keratoconus progression after ICRS implantation was considered in those cases in which there was an increase of

1D or more in the mean K and maximum K in topographic analysis associated to reduction of at least one line in visual acuity in decimal notation between evaluations. These changes should be also maintained during all evaluations and be measured in the same equipment.

Preoperative assessment

In all cases, a complete ophthalmologic examination was performed, which included best-spectacle corrected visual acuity (BSCVA) in decimal notation, Goldman tonometry, optic pachymetry, slit lamp biomicroscopy and fundus evaluation. The evaluation of the corneal curvature was performed with Orbscan, Pentacam and Tomey (TMS-2) placido topographer in the preoperative period, 3 months, 6 months, 1 year, 3 years and 5 years postoperative.

Surgical Technique

All surgeries were performed by the same surgeon (S.K.) using topical anesthesia (proximetacaine 0.5%). The technique for ring implantation was manual in the first 28 cases and femtosecond assisted in the more recent 6 cases. For both techniques, preoperative topical medication included gatifloxacin 0.3% and ketorolac drops every 30 minutes starting 2 hours before surgery and postoperative medications included Ketorolac drops every 15 minutes for 3 hours, a combination of 0.1% dexamethasone and 0.3% gatifloxacin drops every 4 hours for 7 days, and methylcellulose 0.5% every 6 hours for 30 days.

The central corneal reflex was marked while the patient looked at the center of the coaxial microscope bulb filament. For manual technique, optical zones of 5.0 and 7.0 mm were marked with an appropriate marker tinted with methylene blue. One 1.0 mm radial corneal incision was made at the steep corneal meridian (based on preoperative corneal topography) between optical zones of 5.0 mm and 6.0 mm using a double-sided, guided radial keratotomy (RK) diamond knife (DGH-KOI Inc.) set at a depth of 80% of the local corneal pachymetry. This was done to create a stromal tunnel at approximately 50% of corneal thickness. Two concentric stromal corneal tunnels with an internal radius of curvature of 2.5 mm and an extension of 170 degrees were constructed with a Ferrara double-curved spatula (Ferrara Ophthalmics); the ring segments were implanted in the tunnels. The number of segments, as well as arc thickness and

length were chosen according to the nomogram of the manufacturer. For femto technique, corneal tunnel was created setting the depth of 70% of the thinnest point on 5.0mm optical zone measured by Pentacam. The radial incision was made in the steep corneal meridian both in manual and laser-assisted techniques, so the ring segments would be implanted in the flat corneal meridian to achieve corneal flattening at the opposite steep meridian.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS statistics software package (version 20.0 for Windows, SPSS, Inc.). First, normality of all data samples was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Since the normal distribution was not verified, nonparametric statistical tests were used. The Wilcoxon rank-sum test was applied to assess the significance of differences between preoperative and postoperative data. For all statistical tests, a P value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Participants

We reviewed 258 cases of corneal ring implantation performed between 1998 and 2012. Pre-2004 cases had to be excluded because topographic data were no longer available due to of system modification. With this, between 2004 and 2012, we had 130 cases available for review. Of these, 77 cases were implanted in patients younger than 30 years. In 16 cases, patients were excluded from the analysis because they were posteriorly submitted to keratoplasty or had some expected complications related to the procedure, such as segment extrusion, or infection. Of the remaining 61 cases, we had to exclude 27 for loss of follow-up, most of them after 3 years of the procedure (figure 1).

Finally, we evaluated 34 eyes (16 right and 18 left) of 28 patients for 5 years postoperatively. The mean age of the 26 men and 8 women was 20.59 ± 4.65 years (range 9 to 30 years). Considering keratoconus morphology there were 25 cases of oval , 5 cases of nipple and 4 cases of "DMP-like". The initial mean keratometry of the analyzed population was $49,9D \pm 3,02$, while the BSCVA was 0.32 ± 0.19 on a decimal scale and the initial manifest refraction was -0.75

sph \pm 2.52 D and -2.75 cyl \pm 1.30 D. Most cases (21) were classified as Amsler stage 3, while 8 cases were stage 2 and only 5 cases classified as stage 1. In 13 cases it was implanted one 160 degree segment and in 21 cases it was implanted 2 segments. The segments thickness ranged from 150um to 300um (table 1).

Visual Acuity

BCVA improved from 0.32 ± 0.19 in the preoperative period to 0.46 ± 0.27 three months postoperatively. Up to five years of follow-up there was no significant difference in the mean visual acuity of the group (table 2).

Keratometric Changes

There was a significant reduction in the keratometric values after corneal ring implantation. After that, during the 5 years of follow-up there were no significant changes in the keratometric measurements, with flat K, steep K and maximum K measurements remained stable (table 3).

Keratoconus Progression

When we analyzed the age distribution of the whole group, we found that 19 patients were 21 years old or younger and the remainder were over 21 years old. In the group of 19 patients who were 21 years old or younger, there were 8 cases of keratoconus progression during follow-up (42%), while in the group over 21 years, only 1 patient presented progression ($p < 0.05$) (table 5). As well, the younger patients tended to present higher keratometry values in the preoperative period and these values tended to increase after the procedure (table 4 and figure 2).

Discussion

This study evaluated 34 eyes of 28 patients who underwent corneal ring implantation between the years 2004 and 2012. The majority of cases corresponded to keratoconus of oval morphology, Amsler stage III. In most cases, 2 segments were implanted (61.8%) and the 300um of thickness was the most frequently segment chosen. As expected, the implant of the segments improved corrected visual acuity and caused significant corneal flattening, which is

compatible with previous studies ^{42,24,56,58,63,64}. On average, the procedure resulted in a flattening of 2.6D of the mean K, with no major changes over the 5-year follow-up.

Unlike other follow-up studies and, as proposed in our primary endpoint, we evaluated the cases that met criteria for progression of keratoconus during follow-up. In 9 of the 34 cases, over 5 years, there was an increase in the mean K and maximum K greater than 1D, associated to the reduction of corrected visual acuity, maintained throughout the 5 years of follow-up. In 8 of these 9 cases where there was documented progression of keratoconus, patients were 21 years or younger. These younger patients tended to present more severe form of keratoconus at the moment of procedure. This situation is consistent with some studies as well as our clinical impression that eyes with severe keratoconus present at a younger age than moderate keratoconus ^{17, 50, 38}.

Our study verified that age can be a crucial factor when considering corneal ring implantation in a patient with an unknown history of recent progression. In younger patients with more aggressive forms of the disease, there was a tendency for ectasia to progress after the procedure, however in older patients, ICRS implantation was related to the maintenance of the keratometric measurements throughout the follow-up, besides improving as mentioned, visual acuity and corneal regularity.

One limitation of this study is the lack of data related to the progression of keratoconus prior to ring implantation. This fact is due to the nature of the indication of the procedure, which offers a unique, reversible and low risk way to improve acuity and visual quality, regardless of the previous progression status. In cases where, despite the implant of the ring, there are signs of keratoconus progression, corneal reinforcement technique such as cross-linking can still be associated ^{43,54,19,66}.

In conclusion, in our series of cases, corneal ring implantation has been shown to be an excellent technique to reduce corneal curvature and improve visual acuity at all ages. However, the technique has not shown to stabilize the disease, especially in young patients with more aggressive forms of the disease. We hypothesize that, in such cases, stabilization of keratoconus can be achieved through the reinforcement of collagen and, if necessary, corneal ring implantation to regularize ectasia. In patients younger than 21 years-old corneal cross-linking

should be then considered to stop keratoconus progression, despite ring segments implantation. In patients older than 21 years-old, however, the ring implant can be performed as a first procedure, and, cross-linking should be considered if progression is observed after ring implantation.

Certainly, more studies are needed evaluating to a greater scale the association of these two techniques for a better understanding of the biomechanical response of the corneal tissue and of the clinical implications that accompany this condition.

References

1. Rabinowitz, Y. S. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol.* 42, 297–319 (1998).
2. Kennedy, R. H., Bourne, W. M. & Dyer, J. A. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 101, 267–73 (1986).
3. Ertan, A. & Muftuoglu, O. Keratoconus Clinical Findings According to Different Age and Gender Groups. *Cornea* 27, 1109–1113 (2008).
4. Zadnik, K. et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39, 2537–46 (1998).
5. Jonas, J. B., Nangia, V., Matin, A., Kulkarni, M. & Bhojwani, K. Prevalence and Associations of Keratoconus in Rural Maharashtra in Central India: The Central India Eye and Medical Study. *Am. J. Ophthalmol.* 148, 760–765 (2009).
6. Saini, J. S., Saroha, V., Singh, P., Sukhija, J. S. & Jain, A. K. Keratoconus in Asian eyes at a tertiary eye care facility. *Clin. Exp. Optom.* 87, 97–101 (2004).
7. Owens, H. & Gamble, G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea* 22, 122–5 (2003).
8. Fink, B. A. et al. The Influence of Gender and Hormone Status on the Severity and Progression of Keratoconus. *Cornea* 29, 65–72 (2010).
9. Gatziofias, Z. & Thanos, S. Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 31, 262–266 (2008).
10. Spoerl, E., Zubaty, V., Raiskup-Wolf, F. & Pillunat, L. E. Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br. J. Ophthalmol.* 91, 1547–1550 (2007).
11. Sykakis, E. et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Hamada, S.) CD010621 (John Wiley & Sons, Ltd, 2015). doi:10.1002/14651858.CD010621.pub2
12. Kaufman, H. E. & Werblin, T. P. Epikeratophakia for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 93, 342–7 (1982).
13. Sekundo, W. & Stevens, J. D. Surgical treatment of keratoconus at the turn of the 20th century. *J. Refract. Surg.* 17, 69–73 (2001).

14. Kwitkows and Severo N. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 30, 812–820 (2004).
15. Torquetti, L., Berbel, R. F. & Ferrara, P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 35, 1768–1773 (2009).
16. Coskunseven, E. et al. Four-Stage Procedure for Keratoconus: ICRS Implantation, Corneal Cross-linking, Toric Phakic Intraocular Lens Implantation, and Topography-Guided Photorefractive Keratectomy. *J. Refract. Surg.* 33, 683–689 (2017).
17. Olivares Jiménez, J. L., Guerrero Jurado, J. C., Bermudez Rodriguez, F. J. & Serrano Laborda, D. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom. Vis. Sci.* 74, 147–51 (1997).
18. Kennedy, R. H., Bourne, W. M. & Dyer, J. A. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 101, 267–73 (1986).
19. Shneor, E. et al. Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin. Exp. Optom.* 96, 219–24 (2013).
20. Barr, J. T. et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea* 25, 16–25 (2006).
21. Assiri, A. A., Yousuf, B. I., Quantock, A. J. & Murphy, P. J. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br. J. Ophthalmol.* 89, 1403–1406 (2005).
22. Al Suhaibani, A. H., Al-Rajhi, A. A., Al-Motowa, S. & Wagoner, M. D. Inverse relationship between age and severity and sequelae of acute corneal hydrops associated with keratoconus. *Br. J. Ophthalmol.* 91, 984–5 (2007).
23. Léoni-Mesplíé, S. et al. Scalability and severity of keratoconus in children. *Am. J. Ophthalmol.* 154, 56–62.e1 (2012).
24. Reeves, S. W., Stinnett, S., Adelman, R. A. & Afshari, N. A. Risk Factors for Progression to Penetrating Keratoplasty in Patients With Keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 140, 607.e1-607.e6 (2005).
25. Wise, S. et al. Corneal Cross-Linking in Pediatric Patients With Progressive Keratoconus. *Cornea* 35, 1441–1443 (2016).
26. Mukhtar, S. & Ambati, B. K. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int. Ophthalmol.* (2017). doi:10.1007/s10792-017-0699-8

27. Almodin, E., Arschinoff, S., Almodin, J. & Ferrara, P. Addictive treatment of keratoconus with collagen crosslinking after Ferrara ring implant. *Rev. bras. oftalmol.* 68, 138-145 (2009).
28. Kanellopoulos, A. J., Pe, L. H., Perry, H. D. & Donnenfeld, E. D. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea* 25, 29–33 (2006).
29. Coskunseven, E. et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 145, 775–9 (2008).
30. Barraquer, J. I. Modification of refraction by means of intracorneal inclusions. *Int. Ophthalmol. Clin.* 6, 53–78 (1966).
31. Zare, M. A., Hashemi, H. & Salari, M. R. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: Safety and efficacy. *J. Cataract Refract. Surg.* 33, 1886–1891 (2007).
32. Dauwe, C. et al. Biomechanical and morphological corneal response to placement of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 35, 1761–1767 (2009).
33. Harrison, R. J. et al. Association between keratoconus and atopy. *Br. J. Ophthalmol.* 73, 816–22 (1989).
34. Vega-Estrada, A., Alió, J. L. & Plaza-Puche, A. B. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. *J. Cataract Refract. Surg.* 41, 1145–1152 (2015).
35. Bedi, R., Touboul, D., Pinsard, L. & Colin, J. Refractive and topographic stability of Intacs in eyes with progressive keratoconus: five-year follow-up. *J. Refract. Surg.* 28, 392–6 (2012).
36. Ertan, A. & Muftuoglu, O. Intracorneal ring segments for keratoconus. *Expert Rev. Ophthalmol.* 3, 585–591 (2008).
37. Giacomini, N. T. et al. Intracorneal Ring Segments Implantation for Corneal Ectasia. *J. Refract. Surg.* 32, 829–839 (2016).
38. Rabinowitz, Y. S., Nesburn, A. B. & McDonnell, P. J. Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratoconus. *Ophthalmology* 100, 181–6 (1993).
39. Coskunseven, E. et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 35, 2084–91 (2009).

40. El-Raggal, T. M. Sequential versus concurrent KERARINGS insertion and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Br. J. Ophthalmol.* 95, 37–41 (2011).

Anexos

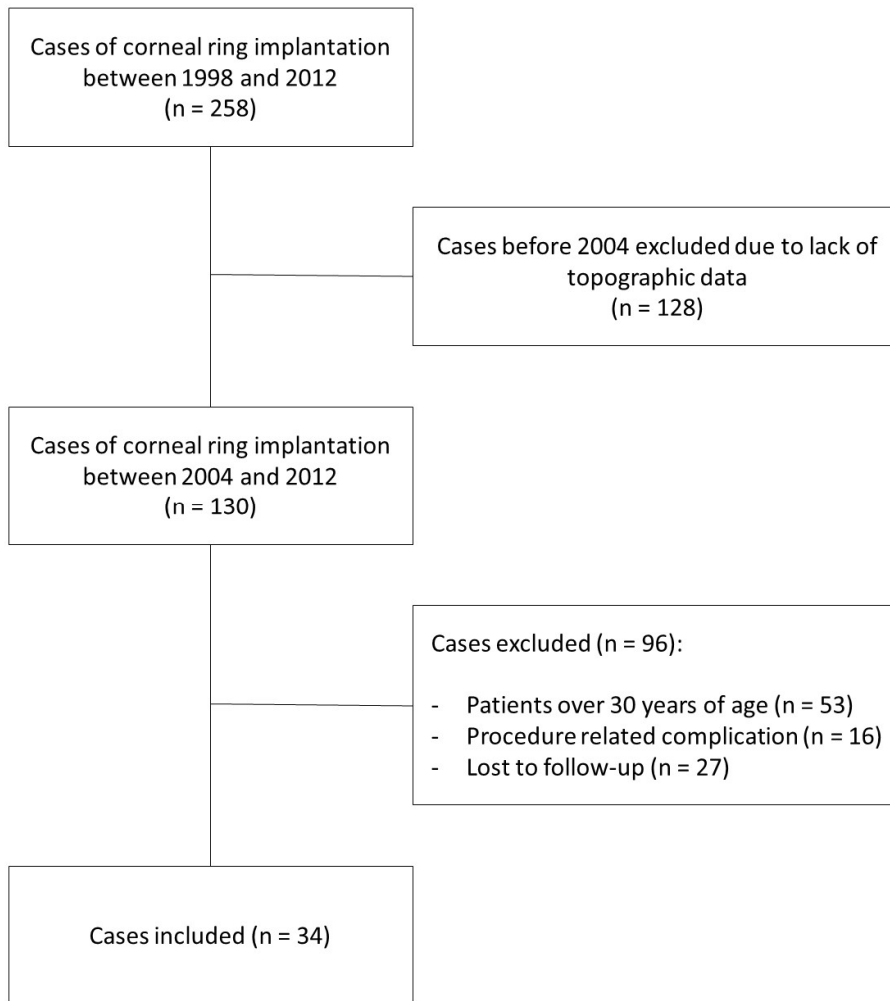


Figure 1. Flow chart for selection of study participants.

Table 1. Preoperative characteristics.	
Age (years) , mean \pm SD	20.6 \pm 4.6
Male, n (%)	26 (76)
Right eye, n (%)	16 (47)
Amsler Classification	
Stage I, n (%)	5 (14,7)
Stage II, n (%)	8 (23,5)
Stage III, n (%)	21 (61,8)
Stage IV, n (%)	0 (0)
Keratoconus morphology	
Oval, n (%)	25 (73%)
Nipple, n (%)	5 (15%)
DMP-like, n (%)	4 (12%)
BSCVA (decimal)	0.32 \pm 0.19
Mean Manifest Refraction (D)	
Sphere \pm SD	-0.75 \pm 2.52
Cylinder \pm SD	-2.75 \pm 1.30
Segments implanted	
One, n (%)	13 (38,2)
Two, n (%)	21 (61,8)
Thickness of implanted segments	
150um, n (%)	4 (7)
200um, n (%)	7 (13)
250um, n (%)	7 (13)
300um, n (%)	37 (67)

BSCVA = best-spectacle corrected visual acuity; SD = standard deviation; D=diopeters; um= micrometer

Table 2. Visual Acuity before and after ICRS implantation.							
Parameter	Preoperative	6 mo	1 Y	3 Y	5 Y	P value (preop to 6 Mo)	P value (6 Mo to 5 Y)
Decimal BSCVA Mean ± SD	0.32 ± 0.19	0.46 ± 0.27	0.51 ± 0.26	0.47 ± 0.29	0.45 ± 0.28	P = 0.06	P= 0.25

BSCVA = best-spectacle corrected visual acuity; SD = standard deviation; Y=years; Mo=months

Table 3. Keratometric readings before and after ICRS implantation							
Parameter	Preoperative	6 mo	1 Y	3 Y	5 Y	P value (preop to 6 Mo)	P value (6 Mo to 5 Y)
K1 (D) Mean ± SD	47.1 ± 2.9	45.3 ± 2.1	45.4 ± 3.1	45.5 ± 3.6	45.6 ± 3.6	P < 0.05	P = 0.52
K2 (D) Mean ± SD	52.8 ± 1.6	47.7 ± 3.0	47.8 ± 4.0	47.9 ± 4.2	48.2 ± 4.0	P < 0.01	P = 0.48
K max (D) Mean ± SD	56.8 ± 1.2	53.1 ± 3.1	53.2 ± 6.3	53.6 ± 5.8	54.4 ± 4.9	P < 0.01	P = 0.68
Mean K (D) Mean ± SD	49.9 ± 3.0	46.5 ± 2.8	46.5 ± 3.5	46.6 ± 3.5	46.9 ± 2.8	P < 0.01	P = 0.42

K = keratometry; K1 = keratometry in flat meridian; K2 = keratometry in steep meridian; K max = maximum keratometry; SD = standard deviation; D=diopeters; Y=years; Mo=months

Table 4. Keratometric readings before and after ICRS implantation								
	Parameter	Preoperative	6 mo	1 Y	3 Y	5 Y	P value (preop to 6 Mo)	P value (6 Mo to 5 Y)
Age ≤ 21 Y	K1 (D) Mean ± SD	48.7 ± 2.8	46.3 ± 2.2	46.6 ± 3.5	47.0 ± 4.3	47.4 ± 4.3	P < 0.05	P=0.12
	K2 (D) Mean ± SD	55.1 ± 3.2	48.1 ± 3.2	48.3 ± 5.1	48.7 ± 5.4	49.6 ± 4.9	P < 0.05	P =0.16
	K max (D) Mean ± SD	58.8 ± 2.4	53.2 ± 2.9	53.4 ± 3.6	54.0 ± 5.9	55.7 ± 2.6	P <0.01	P = 0.05
	Mean K (D) Mean ± SD	51.9 ± 3.0	47.2 ± 2.9	47.4 ± 4.4	47.8 ± 4.7	48.5 ± 3.1	P< 0.05	P =0.09
Age > 21 Y	K1 (D) Mean ± SD	45.6 ± 3.0	44.3 ± 2.0	44.2 ± 2.6	44.0 ± 3.1	43.9 ± 2.9	P =0.08	P=0.44
	K2 (D) Mean ± SD	50.5 ± 3.1	47.4 ± 2.8	47.3 ± 3.0	47.1± 3.1	46.9 ± 3.1	P <0.01	P=0.38
	K max (D) Mean ± SD	54.9 ± 3.2	53.1 ± 4.9	53.1 ± 5.8	53.3 ± 5.8	53.2 ± 5.3	P =0,08	P=0.65
	Mean K (D) Mean ± SD	48.0 ± 3.0	45.8 ± 2.6	45.7 ± 2.7	45.5 ± 2.4	45.4 ± 2.5	P < 0.05	P=0.52

K = keratometry; K1 = keratometry in flat meridian; K2 = keratometry in steep meridian; K max = maximum keratometry; SD = standard deviation; D=diopeters; Y=years; Mo=months

Table 5. Keratoconus progression according to age.		
	Age	
Keratoconus progression	≤ 21 Y	> 21 Y
Yes	8	1
No	11	14

Exact Fisher Test = 0.0468

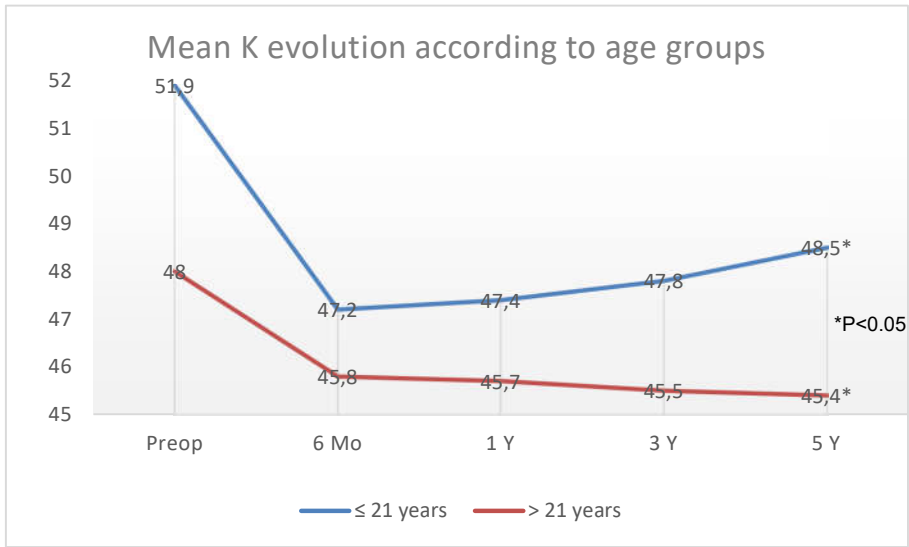


Figure 2. Preoperative and postoperative mean values for K readings according to age group.