

## Estabilização do ceratocone após cross-linking: avaliação dos valores topográficos associados às variáveis do paciente

*Keratoconus stabilization following cross-linking: evaluation of topographic values associated with patient's variables*

Mariana Miyazaki Solano Vale<sup>1</sup>, Fernanda Akemi Nagazava<sup>1</sup>, Amanda Liberatore Ferraris<sup>1</sup>, Mateus Gomes Fontanella<sup>1</sup>, Luciane Bugmann Moreira de Oliveira<sup>1,2</sup>, Renato Mitsunori Nishihara<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Ceratocone é ectasia corneana contínua e progressiva que causa o afinamento da córnea e sua protrusão em forma cônica irregular. Cross-linking é procedimento que visa aumentar a rigidez da córnea e é considerada para a estabilização do ceratocone, promovendo a interrupção da progressão da doença e possivelmente melhorando a acuidade visual.

**Objetivo:** Analisar a estabilização do ceratocone após o cross-linking conforme variáveis dos pacientes.

**Método:** Estudo de coorte retrospectivo de olhos submetidos ao cross-linking. Foram realizadas medições da topografia corneana, paquimetria, pressão intraocular e variáveis: alergia, blefarite e uso de lentes de contato. Análises foram feitas no pré-operatório, pós-operatório 1 (1-182 dias), 2 (183-364 dias), 3 (365-546 dias) e 4 (547 dias e além).

**Resultados:** Foram estudados 287 olhos e observadas diferenças significativas no olho esquerdo na ceratometria do meridiano mais plano, a ceratometria do meridiano mais íngreme e a ceratometria de curvatura máxima, no pré-operatório, pós-operatório 1, 2, 3 e 4. Não foram detectadas diferenças significativas para o olho direito e sim diferença estatística em pacientes com alergia na ceratometria do meridiano mais íngreme e na ceratometria de curvatura máxima, no olho esquerdo.

**Conclusão:** Foi observada melhora dos parâmetros topográficos após 1 ano da operação nos olhos esquerdos. Alergia foi identificada como fator determinante para a progressão da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ceratocone. Ceratoglobo. Córnea. Doenças da córnea. Cross-linking corneano.

### Mensagem central

A melhora de todos os parâmetros topográficos (K1, K2 e Kmax) foi observada após um ano da cirurgia de cross-linking para o olho esquerdo. Os homens apresentaram maiores valores de Kmax no pré-operatório, bem como maior estabilização de Kmax 1 ano após o procedimento. A presença de alergia mostrou-se fator determinante para a rápida progressão da doença, sendo necessário acompanhamento mais próximo desses pacientes e possível intervenção cirúrgica precoce.

### Perspectiva

Estudos futuros devem se concentrar em avaliações prospectivas que descrevam outras variáveis capazes de interferir no processo de estabilização do ceratocone. A identificação de alergias em pacientes permite melhor acompanhamento por parte do oftalmologista, que pode indicar séries de exames para o diagnóstico precoce da ceratocone, acompanhamento e possível intervenção cirúrgica precoce.

### ABSTRACT

**Introduction:** Keratoconus is a continuous and progressive corneal ectasia which causes the cornea thinning and bulging into an irregular cone shape. Cross-linking is a procedure that aims to increase the cornea rigidity and is considered one of the treatments for keratoconus stabilization, promoting the interruption of the illness progression, and possible improving the patient's visual acuity.

**Objective:** To analyze keratoconus stabilization after cross-linking according to patients' variables.

**Methods:** Retrospective cohort study of eyes submitted to cross-linking treatment. Measurements were undertaken of corneal topography, pachymetry, intraocular pressure and variables as allergy, blepharitis and contact lenses use. Periods analyzed: preoperative, postoperative 1 (1-182 days), 2 (183-364 days), 3 (365-546 days) and 4 (547 days and beyond).

**Results:** 287 eyes were studied. Significant differences were observed in the left eye across multiple variables, including the flattest meridian keratometry, steepest meridian keratometry and maximum curvature keratometry, in the preoperative, postoperative 1, 2, 3 and 4 periods. No significant differences were detected for the right eye. Patients with allergy showed statistical difference for steepest meridian keratometry and maximum curvature keratometry for the left eye.

**Conclusions:** Improvement of all topographic parameters were observed after a year of the procedure on left eyes. Presence of allergy was a determining factor for the illness progression.

**KEYWORDS:** Keratoconus. Keratoglobus. Cornea. Corneal diseases. Corneal cross-linking.

<sup>1</sup>Universidade Positivo, Faculdade de Medicina, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 05/07/2024 | Aceito em: 22/10/2024 | Correspondência: [miyazakimariana@gmail.com](mailto:miyazakimariana@gmail.com) | Editor Associado: Ronaldo Mafia Cuenca<sup>2</sup>

Como citar:

Vale MMS, Nagazava FA, Ferraris AL, Fontanella MG, de Oliveira LBM, Nishihara RM. Estabilização do ceratocone após cross-linking: avaliação dos valores topográficos associados às variáveis do paciente. BioSCIENCE. 2024;82:e054

## INTRODUÇÃO

O ceratocone é ectasia contínua e progressiva da córnea que causa o afinamento e o abaulamento em forma de cone irregular. Sua prevalência na população geral varia entre 50-230 casos por 100.000 habitantes. O desenvolvimento da doença é bilateral e assimétrico.<sup>1-3</sup> Geralmente afeta indivíduos no final da adolescência ou adultos jovens, mas tende a se estabilizar na 3ª ou 4ª décadas de vida.<sup>3</sup>

Essa doença parece ser mais agressiva em adultos jovens e adolescentes, e o diagnóstico precoce aliado ao acompanhamento adequado tornam-se essenciais para o prognóstico.<sup>4</sup> Alguns autores relataram provável relação entre fatores ambientais e genéticos na etiologia do ceratocone.<sup>5</sup> Dentre os fatores ambientais, o hábito de esfregar os olhos está associado ao desenvolvimento da doença.<sup>6</sup> Estima-se que de 12-20% dos casos precisarão de transplante de córnea no futuro.<sup>7</sup>

O cross-link (CXL) é operação que visa aumentar a rigidez da córnea e é considerada um dos tratamentos para a estabilização do ceratocone.<sup>8</sup> O procedimento consiste na aplicação de colírios à base de riboflavina (vitamina B2), que é então ativada pela luz ultravioleta A.<sup>9</sup> Isso promove a interrupção da progressão da doença, com possível redução da ceratometria máxima (Kmax) e melhora da acuidade visual do paciente.<sup>10,11</sup>

Em 2003, foi realizado o primeiro ensaio clínico prospectivo, com seguimento pós-operatório variando entre 3 meses e 4 anos, no qual foram investigados 23 olhos de 22 pacientes submetidos a CXL. Observou-se redução de 2,01 D Kmax em 70% dos olhos estudados, enquanto 65%, apresentaram melhora da acuidade visual. Desde então, vários outros estudos prospectivos confirmaram a estabilização do ceratocone após esse procedimento, mesmo com significância estatística.<sup>10,11</sup>

Este estudo teve como objetivo avaliar a estabilização do ceratocone após o CXL, comparando os valores topográficos de ambos os olhos, pré e pós-operatório, com a idade, sexo e presença de alergias dos pacientes.

## MÉTODO

Trata-se de coorte retrospectiva realizada no Hospital de Olhos do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, no período de outubro de 2014 a outubro de 2020. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa conforme protocolo número 31702020.8.0000.0093.

Os critérios de inclusão consistiram em ter até 45 anos, apresentar acuidade visual abaixo de 20/25, espessura da córnea acima de 400 µm, progressão transparente da córnea e ceratocone confirmada pela diferença topográfica em 2 exames (aumento Kmax ≥ 1D). Foram excluídos os casos que não tiveram seguimento ou cujos dados estavam faltando.

Todos os pacientes investigados foram submetidos ao procedimento CXL, seguindo o protocolo Dresden/Standard. Inicialmente, o olho a ser irradiado foi anestesiado (uso alternado de gotas de oxibuprocaina e tetracaína a cada 3 min por 15 min), em seguida 8,0 mm da camada epitelial da córnea foram removidos e pilocarpina foi aplicada, seguida de gotas de

riboflavina 5-fosfato a 0,1% (previamente diluídas em 20% de dextrana) a cada 5 min por 30 min antes do início da nova fase do procedimento. Na fase seguinte, a irradiação foi realizada com luz ultravioleta A de 370 nanômetros, irradiância de 3 Mw/cm, a 1 cm de distância por 30 min, com confirmação pela presença de flare amarelo na câmara anterior. Durante esse processo, a solução de riboflavina continuou a ser aplicada a cada 5 min. Após o procedimento, a superfície ocular foi lavada com soro fisiológico e as lentes de contato terapêuticas foram implementadas, posteriormente à aplicação de cloridrato de moxifloxacina a 5,45 mg/mL (Vigamox®, Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, TX, EUA) e dexametasona a 1 mg/mL (Maxidex®, Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, TX, EUA), que podem ser removidos quando a reepitelização total for concluída. Também foram prescritos colírios antibióticos (ofloxacina) para aplicação por 7 dias, bem como anti-inflamatórios não esteroidais. Após a retirada das lentes, foi recomendado o uso de corticoide (fluorometolona), que foi interrompido no primeiro mês após a operação.

A análise topográfica da córnea foi realizada utilizando-se o Galilei Dual Scheimpflug Analyzer (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Suíça), visando o meridiano mais plano (K1), o meridiano mais íngreme (K2) e a ceratometria de curvatura máxima (Kmax). Os dados foram coletados nas consultas pré-operatórias e durante as consultas de acompanhamento pós-operatório. Os dados foram sorteados, de acordo com os períodos de coleta, nos seguintes grupos: pré-operatório, pós-operatório 1 (1-182 dias), pós-operatório 2 (183-364 dias), pós-operatório 3 (365-546 dias) e pós-operatório 4 (igual ou superior a 547 dias). Além disso, foram coletados dados referentes ao sexo dos pacientes, idade no momento do CXL e presença de alergias (com base na história de atopia, rinite alérgica, dermatite atópica, conjuntivite alérgica).

### Análise estatística

Foi procedida pela análise descritiva dos dados estimando-se média, mediana, desvio-padrão e percentis 25% e 75% das variáveis quantitativas e frequências simples e relativas das variáveis qualitativas, com o objetivo de avaliar o perfil dos pacientes. Para testar a normalidade das variáveis, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, a diferença entre os 2 grupos foi verificada por meio do teste U de Mann-Whitney, e a análise de correlação foi realizada por meio da correlação de Spearman. O teste de Friedman foi empregado para determinar se havia diferença significativa entre 3 ou mais grupos relacionados em relação a uma variável dependente. O nível de significância utilizado foi de 5% e todas as análises foram realizadas no ambiente R 4.<sup>1,3</sup>

## RESULTADOS

A pesquisa incluiu 287 olhos, 136 direitos e 151 esquerdos, e total de 203 pacientes. A média de idade foi de 24 ± 4,55 anos, variando entre 4-41 anos. Na amostra avaliada, 32,02% eram do sexo feminino,

enquanto 67,98% do masculino. Antes do CXL, a presença de alergia foi relatada em 59,61% dos casos, e 26,6% dos pacientes usavam lentes de contato (Tabela 1). Em relação às alergias e doenças oculares: 30,54% dos pacientes apresentaram conjuntivite; 19,21% foram acometidos por ceratite; e 12,81% apresentaram blefarite (Tabela 1).

**TABELA 1** – Frequência das variáveis perfil dos pacientes, tipos de alergias e doenças oculares

Variável		n	(%)	Variável		n	(%)
Sexo	Homem	138	(67,98)	Ceratite	Sim	39	(19,21)
	Mulher	65	(32,02)		Não	164	(80,79)
Alergias	Sim	121	(59,61)	Doença da glândula Meibomian	Sim	21	(10,34)
	Não	82	(40,39)		Não	182	(89,66)
Uso de CL	Sim	54	(26,6)	Rinite	Sim	11	(5,42)
	Não	149	(73,4)		Não	192	(94,59)
Glaucoma	Sim	1	(0,49)	Catarata	Sim	2	(0,99)
	Não	202	(99,51)		Não	201	(99,02)
Anéis	Sim	12	(5,91)	Foliculo	Sim	1	(0,49)
	Não	191	(94,09)		Não	202	(99,51)
Blefarite	Sim	26	(12,81)	Papilas	Sim	7	(3,45)
	Não	177	(87,2)		Não	196	(96,56)
Asma	Sim	5	(2,46)	Coceira	Sim	1	(0,49)
	Não	198	(97,54)		Não	202	(99,51)
Conjuntivite	Sim	62	(30,54)	Pterígio	Sim	1	(0,49)
	Não	141	(69,46)		Não	202	(99,51)
Dermatite Atópica	Sim	1	(0,49)				
	Não	202	(99,51)				

n = frequência absoluta; % = frequência relativa

Os resultados da análise dos olhos direito, esquerdo e ambos os olhos, considerando as variáveis K1, K2 e Kmax nos períodos pré-operatório, pós-operatório 1, pós-operatório 2, pós-operatório 3 e pós-operatório 4 são apresentados na Tabela 2. Não foi encontrada diferença significativa entre os diferentes momentos ( $p$ -valor  $>0,05$ ) para nenhuma das variáveis do olho direito, enquanto as variáveis do olho esquerdo apresentaram diferença significativa ( $p < 0,05$ ), e para ambos os olhos, foi encontrada diferença significativa para K1 e K2 ( $p < 0,05$ ).

A Tabela 3 e a Figura mostram a comparação entre o pré-operatório e cada momento pós-operatório entre os olhos direito, esquerdo e ambos os olhos, e o sexo dos pacientes em relação às variáveis K1, K2 e Kmax. Não foi observada diferença significativa entre os sexos quando analisados os olhos direito e esquerdo ( $p > 0,05$ ), enquanto as análises para ambos os olhos mostraram

redução significativa apenas para a mulher e apenas para Kmax no pós-operatório 1 ( $p < 0,05$ ). Em relação aos momentos avaliados, Kmax para olhos esquerdos do sexo masculino apresentou redução significativa ( $p = 0,046$ ), e K2 para ambos os olhos do sexo feminino também apresentou redução significativa ( $p = 0,039$ ).

Em relação à idade, não foi observada diferença estatística que pudesse sugerir uma relação significativa entre as variáveis analisadas e a idade (Tabela 4). Os pacientes com alergias apresentaram diferença estatística para todas as variáveis para o olho esquerdo ( $p < 0,05$ ), e para K1 e K2 para ambos os olhos analisados ( $p < 0,05$ , Tabela 5).

## DISCUSSÃO

O CXL é considerado um dos melhores tratamentos para prevenir a progressão do ceratocone. Esse fato foi ilustrado em nosso estudo, conforme descrito por outros pesquisadores.<sup>12</sup> Este estudo mostra diferencial por descrever as variáveis capazes de interferir no processo de estabilização e comparar esses dados com cada paciente – sexo, idade e presença de alergias.

Neste estudo, a média de idade foi de  $24 \pm 4,55$  anos, o que concorda com outros estudos que relataram que 86,4% dos pacientes tinham menos de 20 anos.<sup>12</sup> Não há evidências estatísticas na literatura que sugiram redução significativa entre as variáveis K1, K2 e Kmax ao longo dos anos de idade. Embora a maioria dos pacientes fosse do sexo masculino, não foi observada diferença significativa entre os sexos em relação à redução dos valores de K1, K2 e Kmax em ambos os olhos.

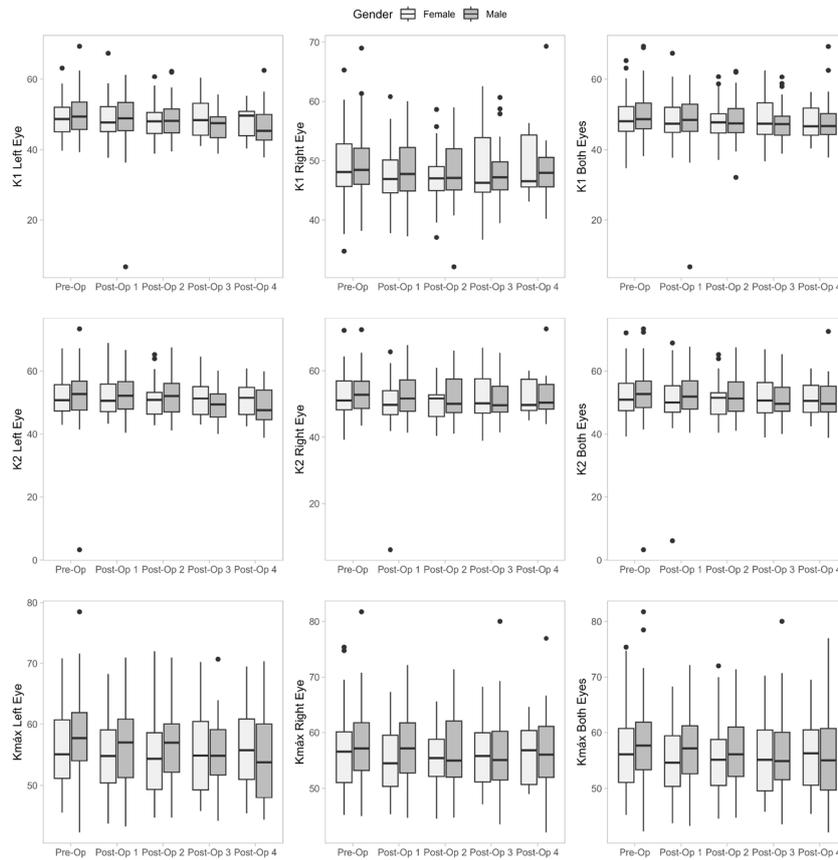
O prurido crônico é descrito como fator de risco para o desenvolvimento e progressão do ceratocone;<sup>13,14</sup> no entanto, existem poucos estudos que correlacionam a alergia e a eficácia do CXL nesses pacientes. Aqui, observamos que 59,61% dos submetidos ao CXL eram alérgicos e, ao comparar os valores topográficos pré e pós-operatórios, observou-se redução significativa de K2 e Kmax entre os olhos alérgicos esquerdos. Portanto, a identificação de alergias em pacientes permite melhor acompanhamento pelo oftalmologista, que pode indicar série de exames para o diagnóstico e acompanhamento precoce do ceratocone.

Steinberg et al.<sup>15</sup> relataram redução significativa no valor de K1, com média de 0,8 D. Eles também relataram K2 com menos 0,5 D no segundo ano. Da mesma

**TABELA 2** – Comparação do momento pré-operatório e de cada momento pós-operatório entre os olhos direito, esquerdo e ambos os olhos, considerando as variáveis K1, K2 e Kmax

Variável		Pré				Pos 1				Pos 2				Pos 3				Pos 4				Valor de p*
		M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	
Olho direito	K1	49,3	48,2	5,6	6,4	48,4	47,3	5,2	7,1	47,9	47,1	5	6,5	48,1	47,1	5,4	6,2	48,7	47,1	5,5	5,4	0,163
	K2	52,9	52,2	6,2	8,4	51,6	50,7	7,4	9,5	51,6	50,1	5,9	10	51,6	50	6,2	8,8	52,1	50	5,9	8,3	0,158
	Kmáx	57,5	56,8	6,9	9,1	56,4	55,7	6,1	9,3	56,4	55,3	6,4	9,2	56,5	55,2	6,8	8,7	56,9	56,4	7	8,7	0,286
Olho esquerdo	K1	49,7	49,2	5,4	7,8	48,8	48,3	6,8	7,2	48,3	48,1	5,2	6,6	47,4	47,6	5	7,1	47,2	45,9	5,5	7,2	0,045
	K2	52,4	52,3	7,3	9,3	52,2	51,7	6,3	9	51,5	51,8	5,9	8,3	50,4	50,3	5,8	8,1	49,9	49,6	5,8	9,1	0,005
	Kmáx	57	57,4	6,8	9,8	56,1	56,3	6,3	9,8	56	56,2	6,5	9,2	55	54,9	6,6	10,4	55	55	7,3	11,9	0,028
Ambos os olhos	K1	49,5	48,5	5,5	7,4	48,6	48,0	6,1	7,3	48,1	47,6	5,1	6,6	47,8	47,4	5,2	6,7	47,8	46,7	5,5	6,6	0,026
	K2	52,6	52,2	6,8	8,8	51,9	51,3	6,8	9,2	51,6	51,4	5,9	9,2	51,0	50,1	6,0	8,2	50,9	50,0	5,9	8,2	0,004
	Kmáx	57,2	57,2	6,9	9,8	56,3	56,3	6,2	9,2	56,2	55,7	6,4	8,8	55,7	55,1	6,7	9,6	55,8	55,5	7,2	10,5	0,067

K1 = ceratometria do meridiano mais recente; K2 = ceratometria do meridiano mais íngreme; Kmax = ceratometria de curvatura máxima; M = média; MD = mediana; DP = desvio-padrão; IQI = intervalo interquartil; p-valor\* = teste de Friedman; Pré = pré-operatório; Pós = pós-operatório



**FIGURA** — Boxplot dos momentos pré e pós-operatórios em relação ao sexo dos pacientes, considerando as variáveis K1, K2 e Kmax para os olhos direito, esquerdo e ambos os olhos.

**TABELA 3** — Comparação do momento pré-operatório e de cada momento pós-operatório entre os olhos esquerdo, direito e ambos os olhos, e o sexo dos pacientes considerando as variáveis K1, K2 e Kmax

Variável	Sexo	Pré				Pos 1				Pos 2				Post 3				Post 4				Valor de p*			
		M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI				
Olho direito	K1	Homem	49,6	48,4	5,3	6,1	48,7	47,7	5,3	7,4	48,2	47,1	5,2	6,9	48	47,2	4,8	4,7	48,7	47,9	5,7	5	0,652		
		Fêmea	48,9	48,1	6,2	7,3	47,6	46,9	5	5,5	47,3	47	4,7	4	48,3	46,3	6,5	9,2	48,7	46,5	5,3	8,8	0,163		
		Valor de p**				0,482				0,331				0,975				0,824							
	K2	Homem	53,2	52,8	5,7	8,3	52,4	51,6	6	9,4	52,1	50	6	10,2	51,4	49,6	5,7	7,9	52,4	50,4	6,2	7,5	0,753		
		Fêmea	52,3	51	7	8,8	49,9	49,7	9,5	7,2	50,6	51,6	5,6	6,6	51,9	50,2	7,1	10,4	51,6	49,7	5,5	9,5	0,078		
		Valor de p**				0,425				0,221				0,980				0,717							
Kmax	Homem	57,8	57,2	6,6	8,6	57	57,2	6,3	8,9	56,9	55	6,9	10,1	56,6	55,1	7,2	8,7	57,4	56	7,6	9,1	0,608			
	Fêmea	56,9	56,6	7,5	9	55,3	54,5	5,7	9,1	55,5	55,4	5,3	6,6	56,2	55,8	6,1	8,8	55,9	56,8	5,5	9,7	0,220			
	Valor de p**				0,340				0,158				0,927				0,563								
Olho esquerdo	K1	Homem	50	49,4	5,6	7,8	48,8	48,9	7,4	8	48,4	48,2	5,1	6,7	46,6	47,5	4,4	5,9	46,6	45,3	5,9	7,3	0,203		
		Fêmea	49,2	48,7	5	6,9	48,8	47,7	5,5	7,1	48,2	48	5,3	5,9	49,1	48,4	5,8	9	48,1	49,7	5	6,9	0,058		
		Valor de p**				0,488				0,518				0,158				0,282							
	K2	Homem	52,5	52,8	8	9,2	52,3	52,2	6,2	8,8	51,8	52,1	6	9,1	49,8	49,4	5,4	7,4	49,2	47,5	6,2	9,4	0,071		
		Fêmea	52,1	50,7	5,5	8,4	51,9	50,5	6,4	8,8	50,9	50,8	5,8	7	51,4	51,3	6,3	8,9	51	51,5	5,2	8,7	0,131		
		Valor de p**				0,586				0,468				0,327				0,418				0,324			
Kmax	Homem	57,5	57,7	6,9	8	56,6	57	6,3	9,5	56,5	57	6,3	7,9	54,9	54,9	6,1	7,4	53,8	53,8	7,2	12	0,046			
	Fêmea	56,1	55,1	6,5	9,6	55,3	54,8	6,2	8,7	54,8	54,4	6,7	9,3	55,2	54,9	7,5	11,2	56,8	55,8	7,3	9,9	0,334			
	Valor de p**				0,245				0,158				1,000				0,232								
Ambos os olhos	K1	Homem	49,8	48,7	5,4	7,3	48,8	48,5	6,4	7,7	48,3	47,5	5,1	6,8	47,3	47,3	4,6	5,4	47,6	46,7	5,8	5,9	0,219		
		Fêmea	49	48,1	5,6	7	48,2	47,4	5,3	7,1	47,8	47,8	5	5,5	48,7	47,4	6,1	8,8	48,3	46,6	5	7,7	0,138		
		Valor de p**				0,294				0,254				0,394				0,453							
	K2	Homem	52,8	52,8	7	8,5	52,4	52	6,1	9,1	52	51,3	6	9,4	50,6	49,6	5,6	7,7	50,7	49,6	6,3	8,2	0,153		
		Fêmea	52,2	50,9	6,2	8,8	51	50	8	8,5	50,8	51,5	5,7	6,9	51,7	50,6	6,6	9,7	51,2	50,5	5,2	8,6	0,039		
		Valor de p**				0,309				0,161				0,612				0,686							
Kmax	Homem	57,6	57,7	6,8	8,6	56,8	57,2	6,2	8,6	56,7	56,1	6,6	8,9	55,7	54,9	6,7	8,4	55,5	55	7,5	11	0,178			
	Fêmea	56,5	56,1	7	9,6	55,3	54,6	6	9	55,2	55,1	6	8,3	55,7	55,1	6,8	10,9	56,5	56,3	6,5	9,9	0,247			
	Valor de p**				0,139				0,049				0,124				0,920				0,534				

K1 = ceratometria meridiana mais plana; K2 = ceratometria do meridiano mais íngreme; Kmax = ceratometria de curvatura máxima; M = média; MD = mediana; DP = desvio-padrão; IQ = intervalo interquartil; p\* = teste de Friedman; p\*\* = Teste U de Mann-Whitney; Pré = pré-operatório; Pós = pós-operatório

**TABELA 4** – Correlação de Spearman das variáveis K1, K2, Kmax entre os olhos esquerdo e direito de acordo com a idade dos pacientes e valores pré/pós-operatórios

Variável		Pré	Pos 1	Pos 2	Pos 3	Pos 4
Olho direito	K1 (rho; p)	0,018 (0,840)	-0,036 (0,701)	-0,051 (0,634)	-0,070 (0,606)	0,373 (0,042)
	K2 (rho; p)	0,019 (0,834)	-0,081 (0,386)	-0,073 (0,490)	-0,048 (0,722)	0,312 (0,094)
	Kmáx (rho; p)	0,049 (0,595)	-0,041 (0,658)	-0,006 (0,953)	-0,059 (0,665)	0,315 (0,090)
Olho esquerdo	K1 (rho; p)	-0,051 (0,542)	-0,075 (0,397)	-0,040 (0,681)	-0,209 (0,119)	0,126 (0,450)
	K2 (rho; p)	-0,044 (0,604)	-0,064 (0,469)	-0,095 (0,329)	-0,235 (0,078)	0,029 (0,859)
	Kmáx (rho; p)	-0,035 (0,676)	-0,058 (0,508)	-0,087 (0,376)	-0,109 (0,420)	-0,002 (0,991)
Ambos os olhos	K1 (rho; p)	-0,020 (0,749)	-0,064 (0,321)	-0,058 (0,416)	-0,149 (0,115)	0,145 (0,237)
	K2 (rho; p)	-0,024 (0,700)	-0,078 (0,227)	-0,105 (0,142)	-0,166 (0,079)	0,066 (0,591)
	Kmáx (rho; p)	-0,005 (0,941)	-0,059 (0,355)	-0,059 (0,411)	-0,114 (0,228)	0,042 (0,731)

K1 = ceratometria do meridiano mais plano; K2 = ceratometria do meridiano mais íngreme; Kmax = ceratometria de máxima curvatura; Pré = pré-operatório; Pós = pós-operatório

**TABELA 5** – Comparação das variáveis K1, K2 e Kmax de acordo com os olhos direito, esquerdo e ambos e presença de alergias

Variável	Alergias?	Pré				Pos 1				Pos 2				Pos 3				Pos 4				Valor de p*	
		M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI	M	MD	SD	IQI		
Olho direito	K1	Sim	49,3	48,2	6,4	8,2	48	46,9	5,4	8,5	47,9	46,9	5,4	7,3	48,6	47,5	5	5,9	49	47,9	6,1	6,6	0,243
		Não	49,3	48,2	4,5	5,1	48,9	48	5	5,9	47,8	47,1	4,5	3,5	47,4	46	5,9	4,1	48	46,7	4,4	3,3	0,746
		Valor de p**	0,734				0,244				0,762				0,201				1,000				
	K2	Sim	53,2	52,7	6,8	10,2	51,1	49,8	8,4	10,4	52,1	49,8	6,3	10,5	52,5	51,2	5,8	9,3	52,8	50,9	6,5	8	0,226
		Não	52,4	51,5	5,3	6,4	52,3	51,9	5,6	6,5	50,9	51,2	5,2	5,7	50,3	47,9	6,6	6,4	51	49,7	4,9	5,2	0,544
		Valor de p**	0,730				0,335				0,586				0,079				0,606				
Kmáx	Sim	58,4	58,2	7,7	11,6	56,5	56,5	6,4	10	57,2	56,6	7,1	11,5	57,8	57,9	7,2	9	58,8	57	7	10,7	0,226	
	Não	56,3	56,3	5,5	7,4	56,3	55,6	5,7	7,5	55,2	54,7	5	6,4	54,6	54,5	5,9	7,9	53,7	52,5	5,9	8,4	0,887	
	Valor de p**	0,128				0,693				0,213				0,090				0,103					
Olho esquerdo	K1	Sim	50,1	49,1	5,8	9	49,2	48,2	5,8	7,3	48,6	48,1	5,5	8,4	48	48,2	5,1	8,1	47,5	46,4	5,9	7,5	0,028
		Não	49,2	49,5	4,6	6,7	48	48,8	8,2	7,2	47,8	48,3	4,6	5,7	46,2	44,9	4,7	4,3	46	45,4	3,9	6,7	0,483
		Valor de p**	0,487				0,720				0,510				0,145				0,629				
	K2	Sim	53,1	52,4	6,6	10,1	52,1	51,2	6,3	9,1	51,9	52,6	6,4	9,6	50,8	51,5	6	8,4	50,1	49,6	6,2	9,6	0,008
		Não	51,2	52,2	8,1	7,8	52,3	52,3	6,3	7	50,8	51,3	4,9	6,6	49,3	48,9	5,3	5,5	48,9	49	4,4	6,7	0,255
		Valor de p**	0,363				0,886				0,386				0,276				0,654				
Kmáx	Sim	57,7	58,5	7,5	11,2	56,3	56,3	6,1	9,8	56,7	56,7	6,9	10,8	55,1	54,9	6,7	10,4	55,8	55,5	7,5	12,2	0,036	
	Não	56	56,5	5,3	7,4	55,9	56,6	6,6	9,5	54,6	55,6	5,5	7,5	54,7	54	6,3	8,3	52	52,4	5,8	9,1	0,126	
	Valor de p**	0,157				0,744				0,118				0,821				0,217					
Ambos os olhos	K1	Sim	49,7	48,6	6,1	8,4	48,7	47,9	5,7	7,7	48,3	47,3	5,4	7,5	48,3	48,1	5	7,3	48,1	46,7	6	7	0,029
		Não	49,3	48,5	4,5	6,1	48,5	48	6,8	6,8	47,8	47,6	4,5	5	46,9	46	5,4	3,8	47,2	46,6	4,2	4,7	0,525
		Valor de p**	0,785				0,686				0,721				0,065				0,785				
	K2	Sim	53,2	52,5	6,7	9,9	51,7	50,8	7,3	9,8	52	51,5	6,3	10,3	51,6	51,4	5,9	8,6	51,2	50,4	6,4	9	0,006
		Não	51,8	52	6,9	6,8	52,3	52	5,9	7	50,8	51,2	5	6,3	49,9	48,1	6	6	50,1	49,7	4,7	4,7	0,606
		Valor de p**	0,667				0,495				0,263				0,075				0,667				
Kmáx	Sim	58	58,4	7,6	11,3	56,4	56,4	6,2	9,4	57	56,7	6,9	10,9	56,3	55,3	7	8,8	57	56	7,4	10,9	0,065	
	Não	56,1	56,4	5,4	7,5	56,1	56	6,2	8,5	54,9	54,8	5,2	6,6	54,7	54	6	7,8	53	52,5	5,7	8	0,851	
	Valor de p**	0,071				0,637				0,051				0,219				0,071					

K1 = ceratometria meridiana mais plana; K2 = ceratometria do meridiano mais íngreme; Kmax = ceratometria de curvatura máxima; M = média; MD = mediana; DP = desvio-padrão; IQI = intervalo interquartil; p\* = teste de Friedman; p\*\* = teste U de Mann-Whitney; Pré = pré-operatório; Pós = pós-operatório;

forma, analisando retrospectivamente do pré-operatório até 2 anos após o CXL Kmax mostraram redução, mas sem diferença significativa. A redução do valor de K1 encontrada por Steinberg et al.<sup>15</sup> confirmam os achados desta pesquisa em relação às variáveis K1, K2 e Kmax do olho esquerdo, enquanto o olho direito não apresentou diferença significativa entre as variáveis.

Devido ao modelo retrospectivo do estudo, sua principal limitação foi a ausência do mesmo valor amostral em todos os pós-operatórios dos pacientes, que não puderam ser comparados entre si da mesma forma. Por esse motivo, consideramos o pós-operatório com o número mais expressivo de pacientes na análise.

## CONCLUSÃO

Melhora de todos os parâmetros topográficos – K1, K2 e Kmax – foi observada após 1 ano da operação CXL do olho esquerdo. Os homens apresentaram maiores valores de Kmax no pré-operatório, bem como maior

estabilização de Kmax 1 ano após o procedimento. A presença de alergia mostrou-se fator determinante para a rápida progressão da doença, sendo necessário acompanhamento mais próximo desses pacientes e possível intervenção cirúrgica precoce.

### Contribuição dos autores:

Concepção e desenho do estudo: Mariana Miyazaki Solano Vale, Fernanda Akemi Nagazawa, Amanda Liberatore Ferraris, Mateus Gomes Fontanella, Luciane Bugmann Moreira, Renato Nishihara

Aquisição de dados: Mariana Miyazaki Solano Vale, Fernanda Akemi Nagazawa, Amanda Liberatore Ferraris, Mateus Gomes Fontanella.

Análise e estatística: Renato Nishihara

Revisão do manuscrito: Luciane Bugmann Moreira, Renato Nishihara

Aprovação final do manuscrito: Mariana Miyazaki Solano Vale, Fernanda Akemi Nagazawa, Amanda Liberatore Ferraris, Mateus Gomes Fontanella, Luciane Bugmann Moreira, Renato Nishihara

## REFERÊNCIAS

- Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(6):770–83. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.06.009>

2. Lopes AC do N, Pinto AGT, de Sousa BA. Ceratocone: uma revisão. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*. 2015;4(2):219–35.
3. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, Allan BD, Rozema JJ, Watson SL. Keratoconus Natural Progression: a systematic review and meta-analysis of 11,529 eyes. *Ophthalmology*. 2019;126(7):935–45. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.02.029>
4. Olivo-Payne A, Abdala-Figuerola A, Hernandez-Bogantes E, Pedro-Aguilar L, Chan E, Godefrooij D. Optimal management of pediatric keratoconus: challenges and solutions. *Clinical Ophthalmology*. 2019;13:1183–91. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S183347>
5. Karolak JA, Gajecka M. Genomic strategies to understand causes of keratoconus. *Molecular Genetics and Genomics*. 2017;292(2):251–69. <https://doi.org/10.1007/s00438-016-1283-z>
6. Iqbal M, Elmassry A, Badawi AE, M Gharieb H, Said OM. Visual and Refractive Long-Term Outcomes Following Standard Cross-Linking in Progressive Keratoconus Management. *Clinical Ophthalmology*. 2019;13:2477–88. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S232954>
7. Arnalich-Montiel F, Alió del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye and Vision*. 2016;3(1):2. <https://doi.org/10.1186/s40662-016-0033-y>
8. Sorkin N, Varssano D. Corneal Collagen Crosslinking: A Systematic Review. *Ophthalmologica*. 2014;232(1):10–27. <https://doi.org/10.1159/000357979>
9. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of Cross-links in Corneal Tissue. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):97–103. <https://doi.org/10.1006/exer.1997.0410>
10. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a–induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620–7. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)02220-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)02220-1)
11. Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2015;15(1):78. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0070-7>
12. Hersh PS, Lai MJ, Gelles JD, Lesniak SP. Transepithelial corneal crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(3):313–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.12.022>
13. Sharma N, Rao K, Maharana P, Vajpayee R. Ocular allergy and keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):407. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.116063>
14. Shetty R, Sureka S, Kusumgar P, Sethu S, Sainani K. Allergen-specific exposure associated with high immunoglobulin E and eye rubbing predisposes to progression of keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(5):399. [https://doi.org/10.4103/ijoo.IJO\\_217\\_17](https://doi.org/10.4103/ijoo.IJO_217_17)
15. Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A, Frings A, Filev F, Katz T, et al. Anterior and Posterior Corneal Changes after Crosslinking for Keratoconus. *Optometry and Vision Science*. 2014;91(2):178–86. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000141>