

Avaliação Automática da Progressão do Queratocone Utilizando um Novo Software de Apoio à Decisão Clínica: Uma Análise de Concordância

Mariana Almeida Oliveira¹; Andreia Martins Rosa^{1,2}; João Murta²; Miguel Raimundo¹; Cátia Azenha¹; João Gil¹; Paulo Barbeiro³

¹ Centro de Responsabilidade Integrada em Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

³ BlueWorks, Coimbra, Portugal

RESUMO

Introdução: Apresentamos e validamos clinicamente um novo *software* que compara automaticamente os parâmetros tomográficos e avalia a progressão do queratocone com base em critérios pré-determinados.

Métodos: Foi desenvolvida uma ferramenta informática capaz de classificar o estado de progressão da doença ectásica corneana. Posteriormente, 2 *graders* (um especialista de córnea e um oftalmologista geral) avaliaram dois exames tomográficos (Pentacam; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) de doentes com queratocone. Cada par de imagens foi subjetivamente classificado em 0 – sem progressão, 1 – progressão duvidosa ou 2 – progressão clara. Na análise de concordância entre os *graders* e o *software* foram avaliados: a percentagem de concordância, o Kappa de Cohen (κ) e o Gwet's AC. Para os dois coeficientes estatísticos, consideraram-se os graus de concordância entre: 0 a 0.2 (insignificante), 0.2 a 0.4 (mediano), 0.4 a 0.6 (moderado), 0.6 a 0.8 (substancial) e 0.8 a 1.0 (quase perfeito).

Resultados: Incluímos 43 olhos de 26 doentes com queratocone (idade 27.9±6.9 anos) submetidos a exames tomográficos consecutivos (7.5±2.6 meses entre exames). A percentagem de concordância entre o *software* e o *grader* especialista na área de córnea foi de 92.3% [95% CI 0.88-0.97, p<0.001], com um κ de Cohen de 0.80 [95% CI 0.67-0.93, p<0.001] e um Gwet's AC de 0.85 [95% CI 0.67-0.94, p<0.001], representando uma concordância quase perfeita. A concordância com o oftalmologista geral foi mais baixa, 88.4% [95% CI 0.83-0.93, p<0.001] com um κ de Cohen de 0.67 [95% CI 0.51-0.82, p<0.001] e com um Gwet's AC de 0.75 [95% CI 0.60-0.89, p<0.001], representando uma concordância substancial.

Conclusão: O *software* proposto demonstra excelente concordância com um *grader* especialista em córnea. Esta ferramenta permite facilmente comparar os parâmetros tomográficos em exames seriados de doentes com queratocone, aumentando a produtividade na prática clínica. Além disso, pode ser uma ferramenta útil ao oftalmologista geral, que poderá não estar familiarizado com a interpretação de exames tomográficos, nomeadamente na avaliação da progressão do queratocone.

Palavras chave: Queratocone; ectasia; tomografia de Scheimpflug; progressão.

ABSTRACT

Purpose: To present and clinically validate a novel *software* tool that automatically compares tomographic parameters and evaluates keratoconus progression based on prespecified criteria.

Materials and Methods: Two *graders* (one cornea specialist and one general ophthalmologist) evaluated two tomographic scans (Pentacam; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) of keratoconus patients separated by more than 4 months and subjectively classified each image pair in 0 – no progression, 1 – doubtful progression, 2 – clear progression. The agreement between the automated *software* and each *grader* was evaluated: percentage of agreement and Cohen's kappa coefficient (k): 0 to 0.2 (poor); 0.2 to 0.4 (fair); 0.4 to 0.6 (moderate); 0.6 to 0.8 (substantial) and 0.8 to 1.0 (almost perfect).

Results: We included 43 eyes from 26 keratoconus patients (age 27.9±6.9 years) that underwent consecutive tomographic evaluation (7.5±2.6 months between exams). The agreement between the *software* and a cornea specialist was very high, 92.3% [95% CI 0.88-0.97, p<0.001], with a Cohen's K of 0.80 [95% CI 0.67-0.93, p<0.001], representing almost perfect agreement. The agreement with a general ophthalmologist was lower, 88.4% [95% CI 0.83-0.93, p<0.001], with a Cohen's K of 0.66 [95% CI 0.51-0.83, p<0.001], representing substantial agreement.

Conclusions: The proposed *software* tool demonstrates excellent agreement with an expert *grader* in keratoconus progression. This tool may be useful in quickly comparing critical tomographical parameters in serial exams of keratoconus patients, thus potentially improving clinical workflows. Furthermore, it may be a useful adjunct to the general ophthalmologist who may not be familiar with either tomographic examinations and/or evaluation of keratoconus progression.

Key words: Keratoconus; ectasia; clinical factors; Scheimpflug tomography; progression.

INTRODUÇÃO

O Queratocone (QC) é uma patologia não-inflamatória, bilateral e progressiva. Caracteriza-se por uma ectasia e diminuição de espessura da córnea, condicionando astigmatismo irregular e miopia, com impacto na qualidade de vida numa percentagem significativa dos casos.^{1,2} É a ectasia corneana progressiva mais comum, com uma prevalência reportada de 20 em 100 000^{3,4} a 1 em 500 000.^{5,6}

Em casos avançados, o aparecimento de opacidades corneanas visualmente significativas e diminuição da acuidade visual não corrigível refrativamente pode levar à realização transplante de córnea (queratoplastia penetrante

ou lamelar anterior).^{7,8} Tem início insidioso com progressão irreversível, logo o diagnóstico precoce é de extrema importância, assim como a deteção imediata da sua progressão.⁹

O advento da topografia corneana veio auxiliar o diagnóstico do queratocone e a introdução da análise tomográfica, com avaliação das superfícies anterior e posterior da córnea, permitiu uma deteção ainda mais precoce de doença subclínica.^{10,11}

O tratamento do queratocone depende da gravidade e do grau de progressão da doença. Com o objetivo de estabilizar a progressão da ectasia, a introdução do *corneal collagen cross-linking* (CXL) veio alterar o paradigma do tratamento do queratocone, permitindo diminuir o número

de doentes com necessidade de transplantação.^{11,12} O oftalmologista deve ser capaz de diagnosticar de forma clara e objetiva a progressão da doença, de forma a intervir de forma atempada com o maior potencial benéfico. Contudo, hoje em dia não existe uma ferramenta rápida e intuitiva capaz de classificar o estado de progressão da doença ectásica corneana. O elevado número de parâmetros e índices passíveis de avaliar em exames tomográficos torna a avaliação da progressão de queratocone num processo moroso e complexo. Neste trabalho apresentamos um novo *software* de apoio à decisão clínica, especificamente criado para avaliar de forma prática um conjunto de parâmetros críticos na progressão do queratocone em exames seriados.

MÉTODOS

Desenvolvimento do software de avaliação da progressão de queratocone

Estabelecemos uma parceria entre o serviço de oftalmologia e uma empresa de engenharia informática especializada em análise e processamento de exames complementares em oftalmologia, que desenvolveu uma aplicação informática com o objetivo de identificar progressão em doentes com doença ectásica corneana. O *software* importa automaticamente os valores numéricos dos parâmetros ilustrados nas imagens de exames tomográficos, permitindo a comparação de exames seriados através de gráficos representativos da queratometria anterior plana (K1) e curva (K2), queratometria média (Km) e queratometria máxima (Kmáx), paquimetria central e mínima, elevação posterior e índices topométricos de diagnóstico como o ISV (*index of surface variance*) e IHD (*index of height decentration*). O algoritmo permite classificar o estado de progressão da doença e os critérios utilizados pela aplicação são configuráveis pelo utilizador. No presente estudo consideraram-se: um aumento de K1, K2 ou Kmáx superior ou igual a 1 dioptria (D) (assinalado a vermelho no *layout* do *software*), um aumento entre 0.5 D e 1.0 assinalado a amarelo, sendo um aumento inferior a 0.5 D considerado irrelevante na deteção de progressão; uma diminuição da espessura entre 2 e 5% (assinalada a amarelo) e igual ou superior a 5% (a vermelho). Segundo a ferramenta, consideramos que um doente está em progressão da doença se, com menos de 25 anos, tiver

qualquer parâmetro reportado a vermelho ou dois reportados a amarelo e, em doentes com mais de 25 anos, apenas parâmetros reportados a vermelho. Na presença isolada de um parâmetro a amarelo em doentes com menos de 25 anos ou um ou mais amarelos em doentes com mais de 25 anos, assumimos que a progressão da doença é duvidosa, sendo necessário uma reavaliação para melhor compreensão do estado de progressão no doente em questão. A **Figura 1** ilustra o *layout* do *software* descrito.

Validação clínica

O estudo incluiu doentes com o diagnóstico clínico e topográfico de queratocone observados consecutivamente na consulta de córnea. O desenho do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde Local e todos os participantes assinaram o respetivo consentimento informado. O estudo foi conduzido em conformidade com os princípios da Declaração de Helsínquia.

Todos os doentes foram submetidos a duas avaliações com tomografia de Scheimpflug obtidas por sistema rotacional (Pentacam; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany), efetuados pelo mesmo técnico de ortóptica, num intervalo de pelo menos 4 ou 6 meses se idade inferior ou superior a 25 anos, respetivamente. Adicionalmente, em ambas as visitas, foram avaliadas a acuidade visual com e sem correção e biomicroscopia. Excluíram-se doentes com intervenção cirúrgica prévia.

De seguida foi realizada uma análise de concordância entre o *software* (SW) e dois *graders*, um com diferenciação na área da Córnea (G1) e um oftalmologista geral (G2). As tomografias dos doentes foram avaliadas por ambos os *graders*, que classificaram subjetivamente cada olho em 0 – não progressão, 1 – progressão duvidosa, 2 – progressão clara. Os *graders* foram instruídos a avaliar cada caso como o fariam na sua prática clínica, não tendo sido fornecida qualquer outra orientação de classificação, de forma a melhor aproximar da realidade diária. Na avaliação dos parâmetros do Pentacam® incluímos o K1, K2, Kmáx, elevação posterior, paquimetria central e mínima, ISV e IHD. Os dados demográficos dos doentes foram também registados.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o STATA (versão 14, StataCorp LLC, Texas, EUA). As variáveis categóricas foram apresentadas na forma de proporções (absolutas e relativas) e as contínuas pelo cálculo da média

e desvio padrão. Na análise de concordância entre os *graders* e o *software* foram avaliados: a percentagem de concordância, o Kappa de Cohen (κ) e Gwet's AC. Para os dois coeficientes estatísticos, consideraram-se os seguintes graus de concordância: insignificante (0 a 0.2), mediano (0.2 a 0.4), moderado (0.4 a 0.6), substancial (0.6 a 0.8) e quase perfeito (0.8 a 1.0). Optou-se pela apresentação de ambos os coeficientes, o Kappa de Cohen por ser o coeficiente mais frequentemente reportado neste tipo de estudos, bem como o Gwet's AC, mais recente, tido como mais robusto em casos de amostras com distribuições assimétricas.^{13,14}

RESULTADOS

Demografia

Foram incluídos 43 olhos de 26 doentes com queratocone. A idade média foi 27.9 ± 6.9 anos (idade mínima: 16 anos, idade máxima: 40 anos) e 19 (73.08%) eram do sexo masculino. Os exames tomográficos foram realizados com um intervalo médio de 7.55 ± 2.64 meses (mínimo 4.01 meses, máximo 10.94 meses) entre os dois exames.

Prevalência de queratocone em progressão

Primeiro, analisámos a prevalência de cada uma das categorias consideradas avaliadas por SW, G1 e G2. A avaliação pelo SW considerou que 62.79% (27) dos olhos não têm progressão da doença e 27.91% (12) estão em progressão, sendo a progressão duvidosa em 9.30% (4). A avaliação pelo G1 indica a mesma percentagem de olhos sem progressão, 62.79% (27), classificando apenas 23.26% (10) com doença em progressão. Seis olhos (13.95%) foram classificados com progressão duvidosa.

Finalmente, o G2 assume doença estável em 53.49% (23) dos olhos, classificando apenas 11.63% (5) em progressão, sendo mais elevada a percentagem de progressão duvidosa em 34.88% (15).

Com vista objetivar os doentes em progressão clara de doença, binarizamos os resultados diferenciando a doença estável e progressão duvidosa *versus* progressão de doença. Nesta análise, relativamente à diferença *grader-software*, o SW não subestimou a progressão clara de doença em qualquer doente, sobestimando este resultado em comparação com os *graders* G1 e G2 em 2 e 7 doentes

respetivamente. A **Tabela 1** compara a análise de progressão de queratocone do SW, G1 e G2.

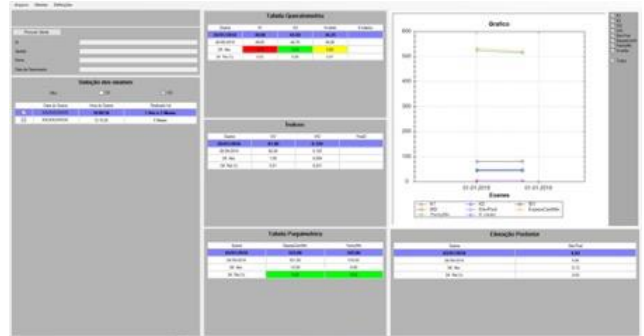


Figura 1 - Layout do Software.

ElevPost- elevação posterior; EspessCentMin- espessura central da córnea; IHD- Index of height decentration; ISV- Index of surface variance; K1- queratometria anterior plana; K2- queratometria anterior curva; K máximo- queratometria máxima; K médio- queratometria média; OD- olho direito; OS- olho esquerdo; PachyMin- espessura mínima da córnea.

Concordância entre o Software versus Especialista de Córnea e entre Software versus Oftalmologista Geral

De seguida procedeu-se à análise de concordância entre a classificação obtida pelo *software* e aquela atribuída pelo especialista de córnea e/ou oftalmologista geral (**Tabela 2**).

A percentagem de concordância entre G1 (especialista em córnea) e SW foi de 92.3% [95% CI 0.88-0.97, $p < 0.001$], com um κ de Cohen de 0.80 [95% CI 0.67-0.93, $p < 0.001$] e com um Gwet's AC de 0.85 [95% CI 0.67-0.94, $p < 0.001$], representando uma concordância quase perfeita em ambos os coeficientes estatísticos. A concordância para G2 (oftalmologista geral) foi ligeiramente mais baixa, 88.4% [95% CI 0.83-0.93, $p < 0.001$] com κ de Cohen de 0.67 [95% CI 0.51-0.82, $p < 0.001$] e com um Gwet's AC de 0.75 [95% CI 0.60-0.89, $p < 0.001$], representando uma concordância substancial com o SW. Com o resultado binarizado, a concordância com G1 é ainda mais elevada: 95.4% [95% CI 0.89-1.00, $p < 0.001$], com κ de Cohen de 0.87 [95% CI 0.71-1.00, $p < 0.001$] e Gwet's AC de 0.93 [95% CI 0.82-1.00, $p < 0.001$]. O Gwet's AC relativo à concordância entre o SW e ambos os *graders* também aumenta ligeiramente (0.84 [95% CI 0.71-0.97, $p < 0.001$]) quando considerado o resultado binarizado. A **Figura 2** ilustra a análise de concordância efetuada.

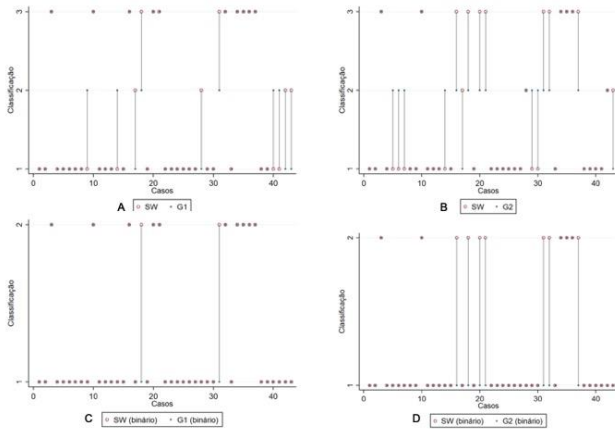


Figura 2 - Gráficos de concordância entre as diferentes combinações de *graders*. (A) SW vs G1 (B) SW vs G2 (C) SW binarizado vs G1 binarizado (D) SW binarizado vs G2 binarizado. As linhas entre pontos representam disparidades de concordância entre o *software* e o *grader*.

DISCUSSÃO

Neste estudo, tivemos como objetivo desenvolver e validar uma ferramenta automática de análise de progressão de ectasias da córnea. Sucintamente, em colaboração com uma empresa tecnológica de *software* na área de Oftalmologia, foi desenvolvido um programa informático que permite extrair parâmetros numéricos obtidos de exames tomográficos. Esta ferramenta classifica automaticamente o estado de progressão da doença a partir de imagens importadas de qualquer tomógrafo comercialmente disponível. Adicionalmente, avaliámos a sua aplicabilidade na prática clínica através de uma análise de concordância entre o *software* e um especialista de córnea e um oftalmologista geral, revelando uma excelente concordância com o primeiro e uma concordância substancial com o segundo.

De acordo com o publicado em 2015 no *Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases*¹⁵ não existe uma definição consistente de progressão da ectasia. Embora relativamente seguro, o CXL tem riscos associados, nomeadamente o *haze* estromal e infeção.^{16,17} A inexistência de uma definição clara de progressão e a ausência de uma ferramenta que permita a comparação simples e direta dos parâmetros tomográficos em exames seriados podem dificultar a decisão de quando o tratamento é indicado.

Ao contrário do Sistema de Classificação de Amsler-Krumeich, o *ABCD Grading System*, incorporada no

Pentacam[®], inclui a análise da superfície anterior e posterior da córnea, o ponto onde a córnea atinge a sua espessura mínima e a acuidade visual, dividindo os doentes em 5 estadios (0-4).¹⁸ Esta classificação integra a informação da tomografia corneana e faz uma comparação de vários valores.¹¹ Contudo, este *display* está limitado ao Pentacam[®] (não estando, por exemplo, disponível no Oculyzer[®], que é o software praticamente igual mas comercializado por outra companhia) e, apesar de representar graficamente a evolução, não classifica o estado de progressão.

O *software* proposto considera o K1, K2, Kmáx, elevação posterior, paquimetria central e mínima, ISV e IHD. Uma vez que inclui a curvatura posterior e a espessura corneana baseada no ponto mais fino, reflete melhor as alterações anatómicas observadas no queratocone. Esta ferramenta informática é relativamente simples de utilizar e tem a vantagem de poder observar cada componente analisado independentemente, reconhecendo uma progressão subclínica.

Quando aplicado na prática clínica, observamos uma correlação excelente entre o *software* e o especialista de córnea, com um grau de concordância quase perfeito, apresentando ambos os coeficientes testados no parâmetro máximo de 0.80 a 1.0. A concordância com o oftalmologista geral foi menor, sendo considerada substancial, algo que seria expectável uma vez que este operador terá menor grau de experiência na área para inferir com certeza a progressão de doença.

A binarização dos resultados aumentou a percentagem de concordância com o especialista de córnea, assim como o κ de Cohen e o Gwet's AC, o que indica que o *software* proposto tem alto valor de precisão na deteção de doentes com patologia em progressão definitiva. O SW não subestimou a progressão clara de doença, sobrestimando este resultado face a ambos os *graders*. Portanto, não classifica num menor grau do que o realizado manualmente, não correndo o risco de falhar a deteção de um doente em clara progressão de doença.

Contudo, o nosso estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente as principais inerentes à amostragem. O facto de ter sido conduzido num único centro condiciona uma baixa variabilidade racial. O tempo de seguimento é curto, determinando a avaliação de dois exames consecutivos para aferir sobre a progressão de doença. Na maioria dos casos foram examinados os dois olhos do doente, podendo ocorrer o efeito de bilateralidade na

análise estatística. Contudo, no queratocone é típica a assimetria intra-individual, pelo que a progressão num olho será independente da do olho adelfo.¹⁹

Uma das vantagens da amostra estudada é a idade média, uma vez que o queratocone tem início típico na adolescência e progride até à terceira ou quarta décadas.^{20,21} Apesar desta ferramenta ser dependente da informação proveniente da tomografia corneana, até à data é o único *software* capaz de avaliar a progressão da doença ectásica compatível com qualquer tomógrafo comercialmente disponível na atualidade. O facto de analisar a informação diretamente do *layout* do exame importado permite economizar tempo e evita erro de introdução dos dados por parte do operador. No presente estudo, avaliamos a sua utilização em doentes com queratocone, todavia a sua aplicabilidade não se limita a doentes com esta patologia, podendo ser útil em doentes com outro tipo de ectasias corneanas.

Em suma, apresentamos uma nova ferramenta automática de análise de progressão de ectasias da córnea e validamos a sua utilidade na prática clínica, observando uma excelente concordância entre o *software* e um especialista de córnea. Este programa informático constitui uma mais-valia na abordagem ao doente com queratocone, facilitando a comparação e interpretação de tomografias seriadas dos doentes, através de um *software* intuitivo com representações gráficas e geração automática da classificação do estado de progressão. Para além de promover a eficiência da consulta diária relativamente ao consumo de tempo, pode também ser um auxiliar útil a operadores que não são diferenciados na área de córnea, menos familiarizados com a interpretação de exames tomográficos e a avaliação da progressão do queratocone. Esta não é uma ferramenta capaz de substituir a avaliação e julgamento médico, mas é um excelente recurso para suporte na avaliação e tomada de decisão médica sobre este grupo específico de doentes com ectasia corneana.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CXL	<i>Corneal collagen cross-linking</i>
D	Dioptria
G1	<i>Grader 1 (especialista de córnea)</i>
G2	<i>Grader 2 (oftalmologista geral)</i>
IHD	<i>Índex of height decentration</i>
ISV	<i>Índex of surface variance</i>

Km	Queratometria média
Kmáx	Queratometria máxima
K1	Queratometria anterior plana
K2	Queratometria anterior curva
SW	<i>Sotfware</i>

REFERÊNCIAS

1. Y. S. Rabinowitz, “Keratoconus,” *Surv. Ophthalmol.*, vol. 42, no. 4, pp. 297–319.
2. A. C. Ferdi, V. Nguyen, D. M. Gore, B. D. Allan, J. J. Rozema, and S. L. Watson, “Keratoconus Natural Progression: A Systematic Review and Meta-analysis of 11 529 Eyes,” *Ophthalmology*, vol. 126, no. 7, pp. 935–945, Jul. 2019.
3. J. B. Jonas, C. M. G. Cheung, and S. Panda-Jonas, “Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration,” *Asia-Pacific J. Ophthalmol. (Philadelphia, Pa.)*, vol. 6, no. 6, pp. 493–497.
4. N. Waked, A. M. Fayad, A. Fadlallah, and H. El Rami, “Dépistage du k ratoc ne dans une population universitaire au Liban,” *J. Fr. Ophthalmol.*, vol. 35, no. 1, pp. 23–29, Jan. 2012.
5. M. Mohammadpour, Z. Heidari, and H. Hashemi, “Updates on Managements for Keratoconus,” *J. Curr. Ophthalmol.*, vol. 30, no. 2, pp. 110–124, Jun. 2018.
6. E. N. Gorskova and E. N. Sevost’ianov, “[Epidemiology of keratoconus in the Urals],” *Vestn. Oftalmol.*, vol. 114, no. 4, pp. 38–40.
7. J. H. Lass *et al.*, “Clinical management of keratoconus. A multicenter analysis,” *Ophthalmology*, vol. 97, no. 4, pp. 433–45, Apr. 1990.
8. S. PRAMANIK, D. MUSCH, J. SUTPHIN, and A. FARJO, “Extended Long-term Outcomes of Penetrating Keratoplasty for Keratoconus,” *Ophthalmology*, vol. 113, no. 9, pp. 1633–1638, Sep. 2006.
9. M. Brunner *et al.*, “Improving precision for detecting change in the shape of the cornea in patients with keratoconus,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, p. 12345, Dec. 2018.
10. M. W. Belin, O. F. Villavicencio, and R. R. Ambrósio, “Tomographic Parameters for the Detection of Keratoconus,” *Eye Contact Lens Sci. Clin. Pract.*, vol. 40, no. 6, pp. 326–330, Nov. 2014.
11. L. Imbornoni, C. McGhee, and M. Belin, “Evolution of

Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics,” *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, vol. 235, no. 06, pp. 680–688, Jun. 2018.

12. V. Romano *et al.*, “Progression of Keratoconus in Patients While Awaiting Corneal Cross-linking: A Prospective Clinical Study,” *J. Refract. Surg.*, vol. 34, no. 3, pp. 177–180, Mar. 2018.
13. K. L. Gwet, “Testing the Difference of Correlated Agreement Coefficients for Statistical Significance,” *Educ. Psychol. Meas.*, vol. 76, no. 4, pp. 609–637, Aug. 2016.
14. K. L. Gwet, “Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement,” *Br. J. Math. Stat. Psychol.*, vol. 61, no. 1, pp. 29–48, May 2008.
15. J. A. P. Gomes *et al.*, “Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases,” *Cornea*, vol. 34, no. 4, pp. 359–369, Apr. 2015.
16. C. Mazzotta, A. Balestrazzi, S. Baiocchi, C. Traversi, and A. Caporossi, “Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation,” *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, vol. 35, no. 6, pp. 580–2, Aug. 2007.
17. M. Pollhammer and C. Cursiefen, “Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A,” *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 35, no. 3, pp. 588–589, Mar. 2009.
18. M. Belin and J. Duncan, “Keratoconus: The ABCD Grading System,” *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, vol. 233, no. 06, pp. 701–707, Jan. 2016.
19. S. Goebels, T. Eppig, B. Seitz, and A. Langenbacher, “Keratokonprogression im Seitenvergleich,” *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, vol. 234, no. 08, pp. 1010–1014, Aug. 2017.
20. J. H. Krachmer, R. S. Feder, and M. W. Belin, “Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders,” *Surv. Ophthalmol.*, vol. 28, no. 4, pp. 293–322.
21. A. Martínez-Abad and D. P. Piñero, “New perspectives on the detection and progression of keratoconus,” *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 43, no. 9, pp. 1213–1227, Sep. 2017.

CONTACTO

Mariana Almeida Oliveira
Rua 8 de Setembro, nº 185
4520-719, Aveiro, Portugal
e-mail: mariana.alg.oliveira@gmail.com

Os autores não têm conflito de interesses relevantes para o presente trabalho.
Os autores certificam que o trabalho não foi publicado previamente.
Apresentado no 37th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS), 14-17 de Setembro de 2019, País, França.