

Avaliação dos resultados do cross-linking de colagénio corneano em doentes com queratocone: a nossa experiência

Teresa Painhas¹, Filipa G. Rodrigues², Filipe Esteves¹, Cláudia Costa Ferreira³, José Salgado Borges⁴

¹Interno do Internato Complementar de Oftalmologia do Centro Hospitalar Entre Douro E Vouga

²Médica Oftalmologista no Centro Hospitalar Entre Douro E Vouga

³Assistente Hospitalar de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

⁴Chefe de Serviço do Centro Hospitalar Entre Douro E Vouga;

Diretor do Serviço de Oftalmologia do Hospital Escola (UFP) - Gondomar

RESUMO

Objectivo: Avaliar os resultados visuais e queratométricos do tratamento com cross-linking de colagénio corneano (CXL) no queratocone progressivo realizado no Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga durante o período de 1 ano.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo no qual foram incluídos 15 olhos (15 doentes) com queratocone progressivo. Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento com CXL com riboflavina e luz ultravioleta-A segundo o protocolo de Dresden. 8 olhos completaram 12 meses de seguimento e, 7 olhos completaram 6 meses. Avaliámos a acuidade visual com e sem correção, cilindro refrativo e equivalente esférico, topografia corneana e paquimetria com Pentacam®, assim como os parâmetros obtidos com o Ocular Response Analyzer®.

Resultados: Verificou-se uma melhoria da melhor acuidade visual corrigida média de 0.56 +/- 0.18 para 0.60 +/- 0.18 aos 3 meses, atingindo aos 6 meses 0.69, diferença estatisticamente significativa (p=0.007) e aos 12 meses 0.72 (p=0.003). Os valores do cilindro refrativo e equivalente esférico diminuíram após o procedimento mas sem significado estatístico. Em todos os olhos tratados verificou-se estabilização da progressão. A média da queratometria máxima diminuiu significativamente de 51.11D pré-operatório para 49.63D (p=0.002) aos 6 meses e para 50.0 D aos 12 meses (p=0.01).

Conclusões: O CXL de colagénio é um tratamento promissor para o queratocone evolutivo pois permite atrasar a progressão da doença e, em alguns casos, melhorar os parâmetros visuais, refrativos e topográficos. Os nossos resultados mostram uma melhoria funcional e morfológica, com a estabilização da progressão da doença, sendo necessário, no entanto, resultados a longo prazo.

Palavras-chave

Cross-linking de colagénio, córnea, queratocone progressivo, riboflavina, ultravioleta-A.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate 1-year outcome of corneal collagen cross-linking (CXL) in eyes with progressive keratoconus (QC) at Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga.

Material and Methods: A retrospective study in which a total of 15 eyes of 15 patients with progressive keratoconus were included. 8 eyes completed 1 year of follow-up and 7 eyes had a

6-month follow-up. All patients were submitted to corneal CXL with riboflavin and ultraviolet light A according to the protocol of Dresden. We assessed uncorrected and corrected distance visual acuity, spherical equivalent, manifest cylinder, corneal topography, pachymetry with Pentacam® as well as the parameters obtained with the Ocular Response Analyzer®.

Results: The mean of best corrected distance visual acuity improved from 0.56 +/- 0.18 to 0.60 +/- 0.18 at 3 months, reaching 0.69 at 6 month, which is a statistically significant difference ($p=0.007$) and 0.72 at 12 months ($p=0.003$). Spherical equivalent and manifest cylinder had improved comparing to the baseline but were not statistically significant. Progression of QC stopped in all patients. The maximum keratometry value (mean) decreased with statistical significance, from the baseline 51.15 D to 49.63D at 6 months ($p=0.002$) and to 50.0D at 12 months ($p=0.01$).

Conclusion: The corneal collagen CXL is a promising treatment for progressive QC as it is able to delay the progression of the disease and, in some cases even enhance the refractive and topographic and visual parameters. Our results showed stabilization and even an improvement of QC after collagen CXL, being, however, necessary to have results in a longer term.

Key-words

Collagen cross-linking, cornea, progressive keratoconus, riboflavin, ultraviolet-A.

INTRODUÇÃO TEÓRICA

O queratocone (QC) é uma ectasia não inflamatória da córnea, que se manifesta devido a uma instabilidade biomecânica. Em geral, é bilateral mas assimétrica, inicia-se na puberdade e progride de forma inconstante. Tem uma incidência de 1:2000 na população geral, mas este número tende a aumentar à medida que vão surgindo técnicas de diagnóstico mais precisas.

A sua causa permanece desconhecida, mas os estudos têm apontado para diversos fatores potencialmente associados a esta patologia. Há evidências da existência de anomalias enzimáticas a nível do epitélio corneano, tais como o aumento dos níveis de enzimas lisossómicas e a diminuição dos níveis de inibidores da proteólise¹. Também têm sido descritas alterações a nível estromal, como a diminuição da função de inibidores enzimáticos². Anormalidades no colagénio da córnea e nas suas ligações cruzadas podem ser a principal causa desta doença. Fatores hormonais, mecânicos (“eye rubbing”)³ e genéticos têm também sido apontados como possíveis fatores causais.

Com a progressão da doença, acentua-se a irregularidade corneana, tornando mais difícil a reabilitação visual médica destes doentes. O uso de óculos deixa de permitir qualidade visual e à medida que há progressão da doença verifica-se a necessidade de escalonamento terapêutico para lentes de contacto semirrígidas. No entanto, em cerca de 20% dos casos, a deterioração visual pode ser tal que implique a realização de transplante corneano⁴.

Nos últimos anos, o avanço das técnicas cirúrgicas de queratoplastia lamelar e o aparecimento dos implantes de segmentos de anel têm fornecido mais opções para lidar com o QC, mas todas estas soluções tendem a regularizar a superfície corneana sem no entanto impedirem a progressão da doença.

Na córnea normal, existem pontes moleculares de ligação covalente ou ligações cruzadas entre as hélices de colagénio e as microfibrilas. Com o envelhecimento normal, estas pontes de ligação aumentam, com a consequente alteração na biomecânica da córnea. Isto justifica de certo modo a diminuição da progressão de QC com a idade⁵.

O cross-linking de colagénio corneano (CXL) surge, assim, como uma técnica promissora para atrasar e impedir a progressão da doença, por aumentar ativamente as ligações cruzadas de colagénio. A riboflavina (vitamina B2), utilizada como fotosensibilizador, tem um pico de absorção para UVA no comprimento de onda de 370 nm. Quando a córnea saturada de riboflavina é exposta radiação UVA, ocorre fluorescência da molécula de riboflavina, gerando-se singletos de oxigénio e radicais superóxido. Estas espécies reativas de oxigénio promovem ligações covalentes do colagénio no estroma corneano, o que potencialmente torna a córnea mais rígida e estável do ponto de visto biomecânico.

As indicações para este tratamento têm sido alargadas ao tratamento de úlceras corneanas, melting, queratopatia bolhosa e ectasia iatrogénicas após tratamento com laser¹⁰.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo em que foram analisados os dados de 15 olhos de 15 doentes da consulta de córnea do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga com o diagnóstico de queratocone, que foram submetidos a CXL de colagénio corneano desde abril de 2011.

O diagnóstico clínico de QC foi baseado na topografia corneana, combinada com sinais clínicos, tais como sombras em tesoura na esquiascopia, afinamento do estroma corneano, protrusão corneana cónica, estrias de Vogt, anel de Fleischer e rupturas da membrana de Descemet.

Foram incluídos neste estudo doentes com queratocone de grau I a III na classificação de Amsler-Krumeich, que apresentaram progressão topográfica nos últimos 6 meses e espessura mínima de córnea de 400µm. Foram excluídos os QC grau IV, doentes com leucomas significativos, ceratites herpéticas e doenças autoimunes de colagénio ou outras doenças sistémicas com atingimento oftalmológico. Dois doentes tinham sido submetidos há mais de 3 anos a implante de segmentos de anel – anel de Ferrara – no olho tratado.

O aparelho de CXL utilizado foi o OPTO XLink - Corneal Crosslinking System® (Ophthalmic Instruments, Thebarton, Austrália) (figura 1). Nos dois dias que antecederam o procedimento, os doentes tomaram ibuprofeno (400 mg P.O., 3id) e ómega 3 (1000 mg P.O., id).



Fig. 1 | OPTO XLink- Corneal Crosslinking System®.

No dia do procedimento, todos os doentes tomaram a seguinte medicação: ibuprofeno 400 mg P.O. 3id, ómega 3 (1000 mg P.O.), prednisolona (20 mg P.O.), diazepam (1,5mg P.O.).

Todos os doentes foram submetidos ao procedimento segundo o protocolo de Dresden. O Procedimento foi realizado em condições estéreis no bloco operatório. Iniciou-se

pela instilação de 2 a 3 gotas de colírio anestésico tópico oxibuprocaina. Realizou-se a remoção de 8-9 mm centrais do epitélio corneano com escova rotatória Amoils Epithelial Scrubber®.

Na sala operatória, todos os doentes realizaram paquimetria ultrassónica da córnea já desepitelizada de forma a confirmar a presença de uma espessura mínima de $\geq 400\mu\text{m}$. Procedeu-se à instilação de gotas de pilocarpina.

Antes do período de irradiação, procedeu-se à instilação de 1 gota de riboflavina a 0,1%, diluída em dextrano T-500 a 20%, a cada 3 minutos (durante 15 min), confirmando a coloração amarela na câmara anterior. Posteriormente, deu-se início à irradiação da córnea com luz UVA 370 nm, aplicando-se 3 mW/cm² durante 30 min, sendo, durante esta irradiação, aplicada 1 gota de riboflavina a cada 5 minutos, intercalada com uma solução salina balanceada de forma a manter a superfície corneana sempre húmida (figura 2).

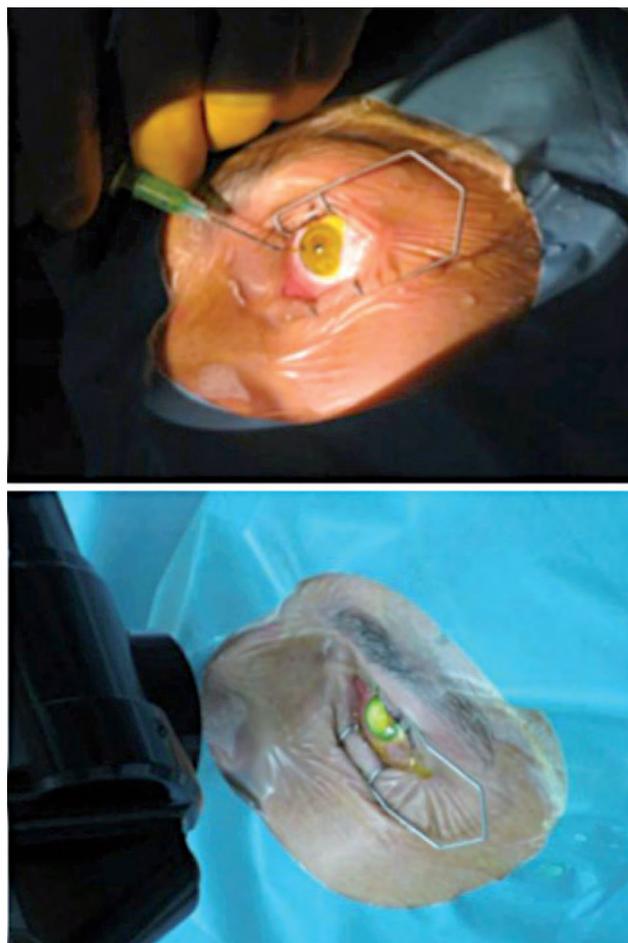


Fig. 2 | instilação de riboflavina na córnea (em cima) e irradiação com UVA (em baixo).

Após finalizado o procedimento, instilou-se uma gota de colírio ofloxacina, sendo aplicada uma lente de contacto que só foi removida após total reepitelização.

A todos os doentes foi prescrito, no pós-operatório, medicação oral com prednisolona 20mg durante 1 dia, ibuprofeno 400 mg 3id durante 4 dias e ómega 3 (1000 mg id) durante 1 mês. Foi ainda realizada terapêutica tópica com ofloxacina 4id durante 7 dias, lágrima artificial 6id durante 2 meses e, após retirar LC, dexametasona 4id durante 1 mês, com desmame progressivo no 2.º mês.

A avaliação pré-operatória e o acompanhamento pós-operatório incluíram: acuidade visual sem correção (AV sc), melhor acuidade visual corrigida (MAVC), refração manifesta em equivalente esférico (EE), cilindro refrativo (CR), valores de queratometria e paquimetria no ponto mais fino com OCULUS Pentacam®, pressão intra-ocular, histerese corneana (HC) e factor de resistência corneana (FRC) com Ocular Response Analyser® (ORA), biomicroscopia e fundoscopia. Os doentes foram avaliados ao 1º dia, 1ª semana ou após total reepitelização, 1º mês, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses, quando aplicável.

Para a análise estatística foi utilizado o teste t de Student, sendo os resultados considerados estatisticamente significativos quando o p-value foi inferior a 0,05.

RESULTADOS

Foram incluídos 15 olhos (15 doentes) de doentes com queratocone (11 homens e 4 mulheres), de idade média de 26,2 anos +/- 6,21 (16-36 anos), com diagnóstico de QC. Todos foram submetidos a CXL de colagénio corneano no Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga.

Analísamos os resultados aos 3, 6 e 12 meses (quando aplicável) dos 15 olhos operados nos anos de 2011 e 2012 (tabela 1).

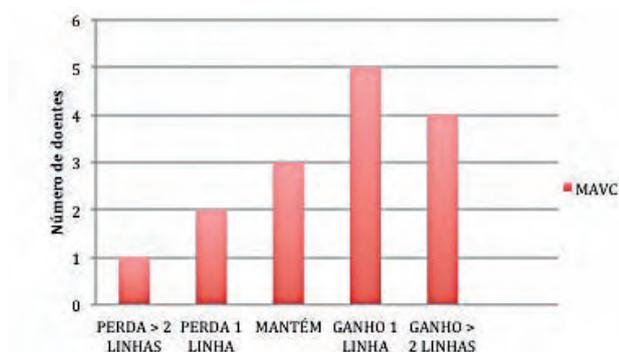


Fig. 3 | Variação da AV com e sem correção entre o pré e pós operatório final.

Tabela 1 | Dados refrativos e anatómicos sumários antes e após tratamento.

	Baseline	3 meses	6 meses	12 meses
AV sc (média)	0.36	0.38	0.38	0.40
Valor de p		0.73	0.32	0.8
MAVC (média)	0.56	0.6	0.69	0.72
Valor de p		0.52	0.007*	0.003*
CR (média)	-2.99	-2.97	-2.82	-2.83
Valor de p		0.8	0.1	0.06
EE (média)	-2.23	-2.20	-2.15	-2.21
Valor de p		0.9	0.3	0.08
K min (média)	46.10	45.30	44.64	44.63
Valor de p		0.03*	0.002*	0.003*
K max (média)	51.11	50.02	49.63	50.00
Valor de p		0.07	0.002*	0.01*

(Legenda: Av - acuidade visual; MACV - melhor acuidade visual corrigida; CR - cilindro refrativo; EE - equivalente esférico; K min - queratometria mínima; K max - queratometria máxima; * significado estatisticamente significativo para p menor 0.05)

Oito doentes completaram pelo menos 12 meses de seguimento, 7 doentes apenas completaram 6 meses de seguimento.

Em 3 olhos verificou-se uma diminuição da MAVC final, relativamente aos valores pré-operatórios, 3 olhos mantiveram a MAVC e 9 olhos ganharam pelo menos uma linha de visão (figura 3).

A AV sc média melhorou aos 3 meses de $0,36 \pm 0,19$ para $0,38 \pm 0,23$, mantendo-se aos 6 meses em $0,38 \pm 0,25$, e aos 12 meses $0,40 \pm 0,23$, sem diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos tempos. A MAVC média melhorou de $0,56 \pm 0,18$ para $0,60 \pm 0,18$, no terceiro mês, e, aos 6 e 12 meses, atingiu diferenças com significado estatístico ($0,69 \pm 0,16$ para $0,72 \pm 0,20$, respetivamente) (figura 4 e tabela 1).

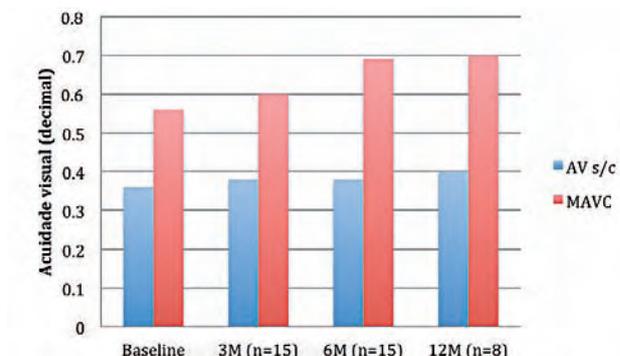


Fig. 4 | Evolução da AV com e sem correção aos 3, 6 e 12 meses.

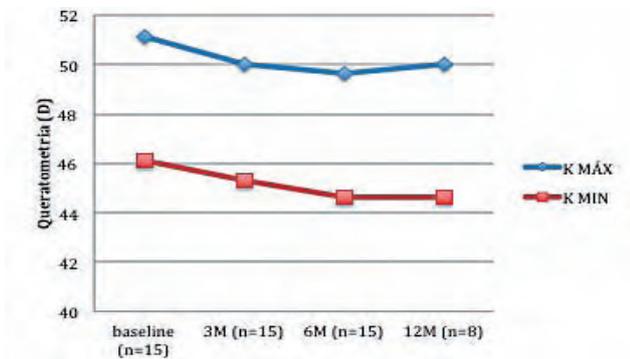


Fig. 5 | Evolução da queratometria média.

A progressão do queratocone não foi notada em nenhum dos pacientes, em comparação com o avanço topográfico que se tinha verificado em todos nos 6 meses precedentes.

O valor médio de K max diminuiu de $51,11 \pm 4,99$ D antes do procedimento para $50,02 \pm 4,22$ D aos 3 meses, atingindo diferença com significado estatístico aos 6 meses, com um K médios de $49,63 \pm 4,88$ D e $50,00 \pm 4,36$ 12 meses. No que se refere ao valor médio de K min, de

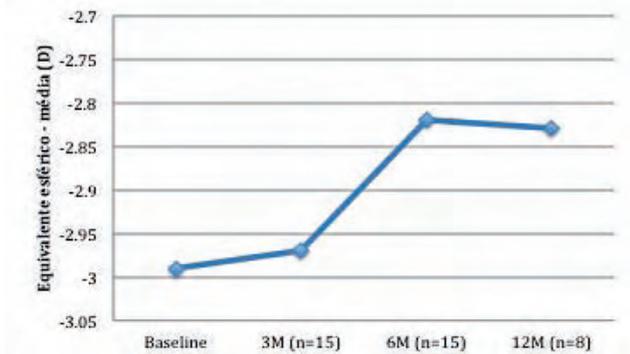


Fig. 6 | Evolução do equivalente esférico.

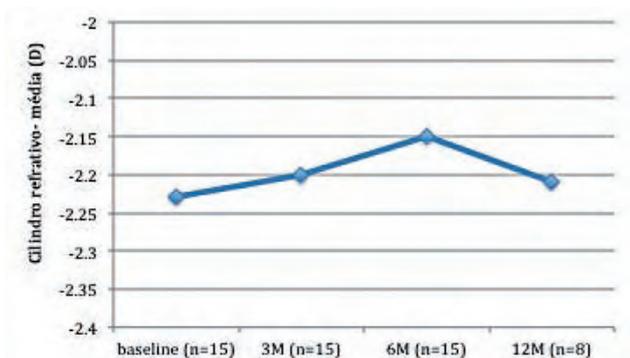


Fig. 7 | Evolução do cilindro refrativo.

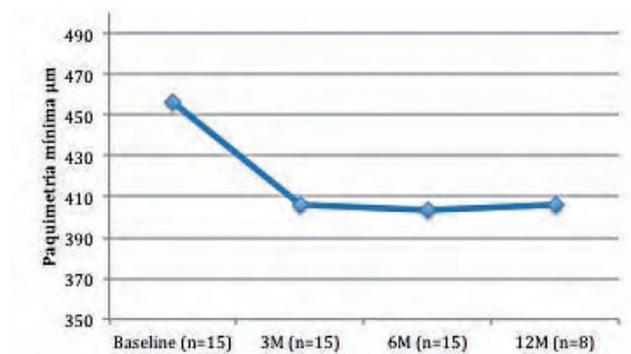


Fig. 8 | Evolução da paquimetria (valor da média) com o tratamento.

um valor baseline de $46,10 \pm 3,66$ D, ocorreu uma diminuição com significado estatístico aos 3, 6 e 12 meses para $45,30 \pm 3,38$ D, $44,64 \pm 3,38$ D e $44,63 \pm 4,10$ D, respetivamente (figura 5 e tabela 1).

A refração manifesta em EE diminuiu de $-2,99 \pm 2,48$ D para $-2,97 \pm 2,70$ D, aos 3 meses, $-2,82 \pm 2,59$ D aos 6 meses e aos 12 meses para $-2,83 \pm 2,53$ D. O cilindro refrativo diminuiu de $-2,23 \pm 1,66$ D para $-2,20 \pm 1,51$ D aos 3 meses, $-2,15 \pm 1,96$ D aos 6 meses e para $-2,21 \pm 2,01$ D). Em nenhum destes períodos a diferença foi estatisticamente significativa (Figuras 6 e 7 e tabela 1).

Os valores médios da paquimetria no ponto mais fino diminuíram imediatamente após o procedimento, sem voltar ao valor base pré-operatório ao longo do período de seguimento (figura 8)⁶.

No que toca à avaliação com ORA, verificámos que PIO cc e FRC sofreram um aumento aos 6 meses, quando comparados com os valores pré-operatórios, enquanto a HC sofreu uma diminuição. No entanto, estas diferenças não são estatisticamente significativas (tabela 2).

Tabela 2 | Avaliação com ORA (PIOcc, HC e FRC).

	Pré-Operatório (n=15)			6 meses (n=15)		
	HC	FRC	PIOcc	HC	FRC	PIOcc
Média	7.37	6.35	14.97	7.2	6.55	16.11
± DP	± 1.25	± 1.35	± 2.64	± 0.98	± 1.65	± 1.90
Valor p				0.56	0.55	0.24

No que diz respeito ao processo de cicatrização, em todos os doentes verificou-se uma cicatrização completa ao fim de 10 dias após o procedimento e a persistência de haze foi observada em 8 doentes aos 3 meses, em 3 doentes aos 6 meses e em 1 doente aos 12 meses (figura 9 e 10).

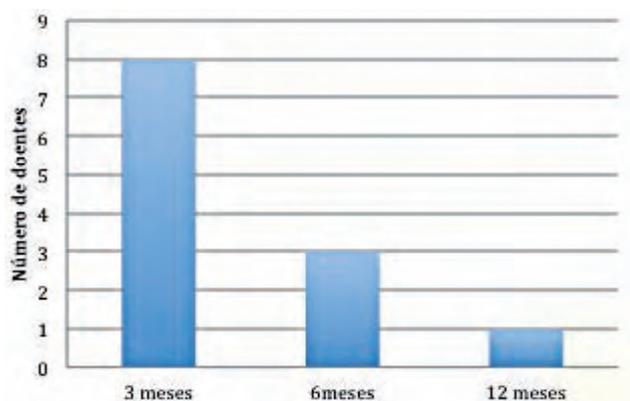


Fig. 9 | Evolução do haze.

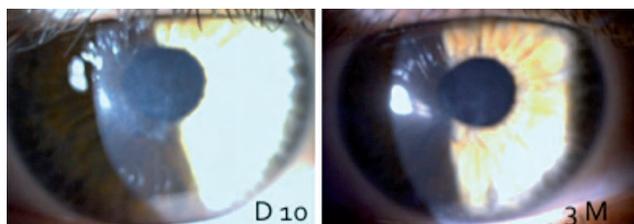


Fig. 10 | Doente com haze aos 10 dias e desaparecimento aos 3 meses.

DISCUSSÃO

Durante o nosso ano de experiência com CXL corneano em doentes com QC, verificámos uma diminuição da queratometria mínima e máxima, do EE e CR após o tratamento, que se traduziu numa melhoria da AV. Assim, com este tratamento, foi possível uma estabilização da curvatura corneana e uma paragem de progressão do QC, que na verdade constituem o objetivo primordial do tratamento, ainda que adicionalmente tenha sido possível melhorar a AV.

Os nossos resultados são coincidentes com os de outros estudos que corroboram o potencial do CXL na paragem da progressão do queratocone. Hersh PS et al¹¹ mostraram, num estudo em 72 olhos com 12 meses de seguimento, uma diminuição do Kmax em 6.16 D após CXL e um aumento da MAVC em 0.14. Também Coskunseven et al¹² seguiram 19 pacientes (19 olhos) por 5 a 9 meses, verificando diminuição do Kmax em 1.57 D e um aumento da MAVC em 0.10. Raiskup-Wolf et al¹³, num estudo mais alargado, de 241 olhos, com follow-up máximo de 6 anos, obteve uma diminuição do K max de 2.57 D e um aumento de 58% da MAVC relativamente ao estado pré procedimento.

O sucesso deste tratamento não surpreende se tivermos em conta as alterações biomecânicas que o QC acarreta e o aumento da rigidez medido em córneas de ratos e porcos tratados com CXL de riboflavina UVA⁷.

O tratamento mostrou-se seguro. Apenas um doente apresentava haze persistente aos 12 meses de tratamento, com redução de duas linhas de visão relativamente ao valor pré operatório. Em 3 doentes, verificou-se a presença de haze aos 6 meses, dois dos quais com resolução aos 12 meses e sem interferência na acuidade visual, enquanto o terceiro doente, apenas com 6 meses de seguimento final, apresentava redução de uma linha de visão relativamente ao pré-operatório. Tendo em conta que estes dois doentes apresentaram perda de linhas de visão, apesar de não existir um agravamento nos valores queratométricos, a presença de haze poderá ser a explicação para esta situação.

Greenstein et al¹⁸ estudaram a evolução natural do haze após CXL, mostrando um pico entre o 1º e 3º mês com diminuição ao longo do tempo até ao 1º ano.

O haze após CXL difere do que surge após PRK. Enquanto o primeiro pode estender-se até 60% da profundidade do estroma anterior, aparecendo como uma linha de demarcação ou aspeto empoeirado, no PRK o atingimento meramente subepitelial. O haze parece estar relacionado com a profundidade do CXL no estroma, bem como com a perda de queratócitos. Devemos, no entanto, diferenciar a cicatrização permanente tardia, que se parece relacionar mais com o processo da doença em si e com a remodelação da córnea, do haze que surge no pós-operatório precoce, que é geralmente paracentral e compatível com bons resultados visuais^{22,23}.

Tem-se demonstrado que este tratamento provoca a apoptose de queratócitos, atingindo 300 µm de profundidade com repopulação em cerca de 1 mês, voltando ao nível pré-operatório em cerca de 6 meses⁸. O nível de toxicidade para o endotélio após tratamento de UVA/riboflavina é 0.36mW/cm², o que pode ocorrer nas córneas com menos de 400 µm de espessura no caso de irradiação padrão de 3mW/cm². Respeitando o limite de 400 µm, não há evidências de danos ao endotélio, epitélio ou retina, e daí decorre a importância da medição adequada da paquimetria⁹.

Verificámos uma diminuição da espessura da córnea, com significado estatístico, comparativamente ao valor pré-operatório. Vários estudos reportaram alterações na espessura corneana após CXL, o que se deve ao facto de o tratamento induzir alterações estruturais nas fibras de colagénio, tornando o estroma corneano mais comprimido pelo fortalecimento das ligações cruzadas¹⁹. A maioria dos estudos mostra uma redução da espessura corneana ao 1.º mês com

recuperação entre os 3 e os 12 meses, o que não se verificou no nosso caso²⁰. A remodelação epitelial é um possível factor precoce nas alterações da espessura corneana. Apesar da reepitelização após CXL estar geralmente concluída em 5 dias, a remodelação epitelial contínua pode influenciar a manutenção das alterações da espessura corneana ao longo do tempo²¹.

No que toca à avaliação com ORA, verificámos que PIO cc e CRF sofreram um aumento aos 6 meses, quando comparados com os valores pré-operatórios, enquanto a HC sofreu uma diminuição. No entanto, estas diferenças não são estatisticamente significativas (tabela 2). (*Paolo Vinciguerra, MD. Intra and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic Eyes After Corneal Cross-linking, Journal of Refractive Surgery, Vol. 26, No. 9, 2010 - verificou-se um aumento transitório da PIOcc no 1º mês normalização posterior. Já as propriedades biomecânicas CH e CRF: aumento no primeiro mês após CXL. Aos 3 meses sem diferenças estatisticamente significativas*).

O facto de se tratar de uma amostra reduzida e em que nem todos os doentes completaram 12 meses de tratamento acarreta algumas limitações à análise destes dados.

Em conclusão, o aparecimento do CXL colagénio corneano foi um dos desenvolvimentos mais promissores dos últimos anos na abordagem de doentes com QC dado que, ao atrasar a progressão da doença, pode evitar a necessidade de um procedimento mais invasivo e com maior custo como uma queratoplastia penetrante. Tendo em conta o baixo custo e a simplicidade deste novo método, é grande o potencial da sua aplicação, mesmo em países em desenvolvimento, onde o acesso a queratoplastia ou mesmo ao uso de lentes de contacto pode ser um problema. Ao contrário de outros tratamentos disponíveis, como anéis intra-estromais, este tratamento tem como fim estabilizar a doença. A duração dos resultados é ainda incerta e, uma vez que o turnover do colagénio corneano é estimado entre 2 a 3 anos, poderá ser necessário repetir o tratamento¹⁴. A publicação de resultados de ensaios clínicos randomizados em curso permitirá uma avaliação mais segura da eficácia deste procedimento. Têm surgido novos protocolos e equipamento de forma a reduzir a duração e aprimorar a técnica. A utilização de maior potência de UVA pode levar a um menor tempo de procedimento, e têm surgido também alternativas à remoção do epitélio. Continua por definir qual o melhor método para fazer chegar a riboflavina à córnea, qual a dose ideal de radiação e qual a duração indicada do tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Kenney M.C., Chwa M., Atilano S.R., Tran A., Carballo M., Saghizadeh M., Vasiliou V., Adachi W., Brown D.J. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:823–832
2. Maruyama Y, Wang X, Li Y, et al. Involvement of Sp1 elements in the promoter activity of genes affected in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 August; 42(9): 1980–5.
3. Karseras AG, Ruben M. Aetiology of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 1976;60:522-5
4. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *AM J Ophthalmol* 1986; 101:267-273
5. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1138: 222–8.
6. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, et al. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one- year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:691–700
7. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66:97-103
8. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea.* 2004;23(1):43-9.
9. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(9):1786-90.
10. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis, *J Refract Surg.* 1998 May-Jun; 14(3): 312–317.
11. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL J. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *Cataract Refract Surg* 2011, 37(1):149-60
12. Coskunseven E., Jankov M, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2009 April; 25(4): 371–376.
13. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:796–801
14. Smelser GK, Polack FM, Ozanics V. Persistence of donor collagen in corneal transplants. *Exp Eye Res.*

- 1965 Dec;4(4):349-54. PubMed PMID: 5325830.
15. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol* 2010; 149:585–593
 16. Vinciguerra P, Albe_ E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009; 116:369–378
 17. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. In press, *J Cataract Refract Surg*
 18. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:2105–2114(19) Kymionis GD, Kounis GA, Portaliou DM, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Coskunseven E, Jankov MR, Pallikaris IG. Intra- operative pachymetric measurements during corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation. *Ophthalmology* 2009; 116:2336–2339
 20. Corbett MC, Prydal JI, Verma S, Oliver KM, Pande M, Marshall J. An in vivo investigation of the structures responsible for corneal haze after photorefractive keratectomy and their effect on visual function. *Ophthalmology* 1996; 103:1366–1380
 21. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, Balestrazzi A, Caporossi A. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:527–533
 22. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation [letter]. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35:580–582
 23. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25:S824–S828

Trabalho apresentado no 55º Congresso Português de Oftalmologia

Nenhum dos autores tem interesse comercial.

Este artigo trata-se de um artigo original não tendo sido publicado previamente.

Os autores declaram a cedência e dos direitos de autor à SPO.

CONTACTO

Serviço de Oftalmologia do CHEDV
Rua Doutor Cândido de Pinho
4520-211 Santa Maria da Feira
E-mail: teresapainhas@gmail.com