

Universidade Federal do Paraná

ANA CAROLINE MARTINELLI

TRATAMENTO DE CERATOCONE COM CROSSLINKING ACELERADO
ENTRE CRIANÇAS E ADULTOS NO HC-UFPR

Curitiba
2022

ANA CAROLINE MARTINELLI

TRATAMENTO DE CERATOCONE COM CROSSLINKING ACELERADO
ENTRE CRIANÇAS E ADULTOS NO HC-UFPR

Trabalho de Conclusão do Curso de
Especialização em Oftalmologia,
no setor de Oftalmologia, na Universidade
Federal do Paraná,
como requisito à conclusão do curso de
especialização.

Orientador: Prof. Dr. Glauco Reggiani Mello

CURITIBA

2022

Universidade Federal do Paraná
Sistema de Bibliotecas
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

Martinelli, Ana Caroline
Tratamento de Ceratocone com Crosslinking Acelerado entre crianças e adultos no HC-UFPR [recurso eletrônico] / Ana Caroline Martinelli – Curitiba, 2022
Tese (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal do Paraná, setor de saúde, Programa de Conclusão de Curso de Especialização em Oftalmologia, 2022.
Orientador: Glauco Reggiani Mello
1. Ceratocone 2. Crosslinking Acelerado 3. Crosslinking pediátrico 4. Crosslinking adulto

Ana Caroline Martinelli
CRM PR 41.499

RESUMO:

Introdução: Atualmente, sabe-se que o ceratocone possui evolução mais agressiva em pacientes pediátricos comparativamente aos adultos. O tratamento instituído atualmente é por meio do Crosslinking de Colágeno Corneano (CXL) o qual promove reticulação das fibras colágenas corneanas com riboflavina e ultravioleta A (UV-A), impedindo a progressão da doença. Atualmente, há duas modalidades do CXL corneano: Protocolo padrão e o acelerado. Nosso estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do crosslinking acelerado em pacientes pediátricos versus adultos.

Material e métodos: Estudo retrospectivo observacional sendo analisados 186 prontuários de pacientes que realizaram o CXL Acelerado, sendo incluídos 49 olhos de 49 pacientes, separados em vinte pacientes pediátricos e vinte e nove adultos. A pesquisa foi realizada no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), localizado em Curitiba-PR-BR, no período de janeiro de 2017 a junho de 2021.

Resultados: Na avaliação pré operatória houve diferença estatística entre ambos os grupos com relação ao equivalente esférico (-4.11D grupo pediátrico versus -2.51 grupo adulto) e ao Kmédio (49.17D grupo pediátrico versus 46.91D grupo adulto). Ao se avaliar a variação após o crosslinking acelerado não se encontrou diferença estatística entre ambos os grupos nos parâmetros avaliados: Acuidade visual variou 0.02 LogMar crianças versus 0 nos adultos; Equivalente esférico diminuiu -1.47D no grupo pediátrico versus -1.17 no grupo adulto; As variações dos valores ceratométricos no grupo pediátrico foram de -0.44D no Kmáximo, 0.06D Kmédio, 0.2D K2, -0.07 no Coeficiente de asfericidade, -18.75 um na paquimetria do ponto mais fino e -0.81 no índice I-S enquanto que no grupo adulto esses valores foram -0.33D no Kmáximo, 0.13D Kmédio, -0.3D K2, 0.11 No Coeficiente de Asfericidade, -11.15 um na paquimetria do ponto mais fino e -0.23 no índice I-S. A única variação média após o CXL que demonstrou diferença estatística significativa entre os grupos foi a aberração comática, variando de -0.11 no grupo pediátrico versus 0 no grupo adulto.

Conclusão: O Crosslinking Acelerado pode ser considerado uma boa opção de tratamento para o ceratocone tanto em pacientes pediátricos quanto adultos. Houve uma estabilização da doença em ambos os grupos em que foi realizado o CXL acelerado, não mostrando-se prejudicial ou ineficaz aos pacientes.

Palavras-Chave: Crosslinking acelerado; ceratocone pediátrico; ceratocone adulto; ceratocone; crosslinking de colágeno corneano

INTRODUÇÃO:

O ceratocone é uma desordem corneana que afeta mais comumente crianças e adolescentes na segunda década de vida, cuja prevalência é estimada em 1 a cada 2000 indivíduos(1). É caracterizada por um afinamento e protrusão corneana em formato de cone, mais tipicamente localizado em região para-central inferior(2). Essa ectasia corneana costuma causar uma diminuição da acuidade visual devido ao astigmatismo irregular resultante, e costuma progredir até a terceira e quarta década de vida, quando tipicamente tem seu curso estabilizado(3).

Inicialmente caracterizada como uma desordem não inflamatória, muito ainda se discute a respeito da fisiopatologia do ceratocone(1). Estudos mais recentes apontam para o envolvimento de marcadores inflamatórios e citocinas (interleucinas IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-alfa) no curso da doença(4). Outros, ainda, sugerem um menor teor de proteína em olhos ceratocônicos ao detectarem níveis mais baixos de cistatina e inibidores de proteases da cisteína nas lágrimas desses pacientes(5). Dessa forma, acredita-se que é o balanço inadequado entre citocinas pró e anti-inflamatórias que altera a estrutura e função corneana, levando à apoptose de queratócitos(6).

Em 1997, Spöerl et al. mostraram que a reticulação corneana (CXL) com riboflavina e ultravioleta A (UV-A) poderia impedir a progressão da doença do ceratocone e reduzir a necessidade de ceratoplastia. Desde então, vários estudos têm demonstrado o crosslinking corneano de colágeno (CXL) como um tratamento efetivo em estacionar a progressão do ceratocone, especialmente na população pediátrica, que costuma ter o curso da doença mais severo(7). Esse procedimento tem como objetivo fortalecer as ligações entre as fibras de colágeno do estroma corneano através de uma reação fotoquímica utilizando um fotossensibilizador riboflavina (vitamina B2) e radiação UVA, o que aumenta a rigidez e resistência biomecânica da córnea(8)(9).

Atualmente, há duas modalidades de crosslinking corneano. O Protocolo Padrão, também chamado de Protocolo de Dresden, consiste em 30 minutos de riboflavina e 30 minutos de administração de UVA por um total de 1 hora na intensidade de 3.0mW/cm² chegando a potência de 5.4J/cm²(6). O protocolo acelerado, mais recentemente publicado, se baseia na lei de Bunsen-Roscoe da reciprocidade fotoquímica: fornecer o mesmo valor total de irradiação de 5.4J/cm² (onde 1J = 1 watt x 1 segundo) ao reduzir o tempo de irradiação e aumentar proporcionalmente a intensidade da luz, usando assim irradiação de 3 minutos de 30W/cm², 5 minutos de 18.0mW/cm² e 10 minutos de 9.0mW/cm² (6)(10).

Sabe-se hoje que o ceratocone se comporta de maneira diferente em crianças e adolescentes menores de 18 anos se comparado a pacientes adultos. Córneas jovens possuem um ambiente estrutural mais dinâmico e por isso exigem acompanhamento mais frequente devido ao maior risco de deteriorização(11). Pacientes pediátricos tendem a ter progressão mais rápida, maior probabilidade de desenvolver opacidades corneanas e um risco até sete vezes maior de necessitar de transplante de córnea (12)(13). O ceratocone apresenta-se, ainda, como causa de cerca de 15% a 20% de todos os transplantes de córnea na população pediátrica(14). Isso é particularmente relevante, pois pacientes pediátricos têm maior risco de rejeição de transplante de córnea. Além disso, as crianças são mais propensas a serem do

sexo masculino, a terem doenças alérgicas, e 10% delas tem histórico familiar positivo(15).

Devido ao sucesso do CXL em pacientes adultos com ceratocone, essa técnica tem sido estudada como uma terapia para diminuir a progressão de ceratocone pediátrico. A maioria dos estudos na população pediátrica utilizaram o protocolo padrão de CXL e demonstraram, no geral, melhora significativa da acuidade visual, da progressão da doença e de parâmetros topográficos durante seguimento de até dois anos(16), com outros estudos demonstrando perda de significância da redução do Kmáx em seguimento no período de 3 anos, sugerindo um efeito não tão efetivo a longo termo quando comparado aos adultos (14)(17).

Faltam ainda dados que permitam a comparação da eficácia do CXL entre pacientes pediátricos e adultos. Essa escassez de dados é ainda maior quando nos referimos à aplicação do protocolo Cross-linking acelerado. O presente estudo tem o objetivo de avaliar a eficácia do cross-linking de colágeno corneano, protocolo acelerado, na população pediátrica e adulta.

MÉTODOS:

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPR sob CAAE 37536620.0.0000.0096. Crianças de 10-18 anos e adultos de 19-45 anos que realizaram crosslinking de colágeno corneano (CXL) - Protocolo acelerado para tratamento de ceratocone foram selecionados em estudo retrospectivo observacional durante o período de janeiro de 2017 a julho de 2021 no Complexo Hospitalar das Clínicas do Paraná (HC-UFPR) em Curitiba - Paraná, Brasil. A coleta e análise de dados foi realizada respeitando-se os princípios éticos de confidencialidade.

Foram avaliados 186 prontuários de pacientes que realizaram o CXL Acelerado, desses, foram incluídos 49 olhos de 49 pacientes: 20 olhos no Grupo Pediátrico e 29 olhos no grupo de faixa etária adulta. Os critérios para exclusão no estudo foram: Realização de outro procedimento oftalmológico cirúrgico após crosslinking, perda de seguimento e dados refracionais ou ceratométricos incompletos em prontuário.

A indicação cirúrgica dos pacientes foi determinada conforme propedêutica do serviço através de consultas ambulatoriais verificando a evolução da ectasia corneana no período de 6 meses. Foram avaliados através de Tomografia de Coerência Óptica da córnea (OCT), refração, ceratometria, exame com lâmpada de fenda, paquimetria, tomografia da córnea e acuidade visual com e sem correção, bem como contagem de células endoteliais.

A indicação para o Crosslinking foi baseada nos critérios de progressão do ceratocone, caracterizada por: aumento de pelo menos 1 dioptria (D) nos parâmetros ceratométricos em 12 meses; aumento de pelo menos 0.75 D nos parâmetros ceratométricos em 6 meses; aumento da miopia de 0.75 D em 12 meses em refração sob cicloplegia; perda de pelo menos duas linhas de visão na melhor visão corrigida em 12 meses. Os dados ceratométricos e astigmatismo foram medidos na topografia/tomografia de coerência óptica (OCT).

O procedimento foi realizado conforme regulamentação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária sob condições estéreis em centro cirúrgico no setor de oftalmologia do HC-PR. O procedimento foi conduzido sob anestesia tópica (cloridrato de tetracaína a 0,5%) uma gota de 5/5 minutos, 3 vezes. Após, o epitélio corneano foi removido mecanicamente em seus 8 mm centrais e solução de riboflavina a isotônica ou hipotônica, a depender da paquimetria corneana), foi instilada a cada 2 minutos, por 10, 12 ou 16 minutos. Em seguida, a luz UVA é emitida por 10 minutos, sob potência de 9mw / cm² (para um total dose de 5,4J / cm²), fazendo última instilação de riboflavina no quinto minuto. O limbo foi protegido da exposição UV inadvertida e a superfície da córnea foi irrigada com solução salina balanceada após irradiação. Ao final do procedimento, foram administrados antibióticos e esteróides tópicos. Uma lente de contato gelatinosa de silicone com bandagem de hidrogel (Pure Vision, Bausch e Lomb) foi aplicada após o tratamento e foi removida após 5-7 dias. deixado para os participantes dexametasona 0,1% quatro vezes por dia por 1 semana e diminuindo no decorrer de 4 semanas, moxifloxacina tópica (Vigamox, Alcon Laboratories) quatro vezes por dia durante uma semana e lágrimas artificiais sem conservantes, conforme necessário.

Os dados pós operatórios avaliados foram: equivalente esférico da melhor acuidade visual corrigida pré crosslinking e pós crosslinking; tipo de riboflavina usada

no procedimento cirúrgico; e dados ceratométricos pré e pós crosslinking, como paquimetria, K médio, K_{máx}, K₂, coeficiente de asfericidade, índices I-S e COMA. Os dados foram analisados a fim de se avaliar a eficácia do protocolo acelerado no tratamento do ceratocone, bem como explorar se existem diferenças estatísticas significativas deste tratamento entre a população pediátrica e adulta.

RESULTADOS:

No grupo pediátrico, 20 olhos foram submetidos ao Crosslinking de Colágeno Corneano - Protocolo Acelerado. A idade mínima do grupo no período do procedimento foi de 10 anos, com máximo de 17 anos e média de 14,85 anos +- 1,90 anos. O grupo da faixa etária adulta foi composto por 29 olhos, com idade mínima de 18 anos, máxima de 31 e média de 21,62 +- 3,29 anos. Os pacientes tiveram o tempo de follow-up pós cirúrgico em média 12.46 meses no grupo adulto e 17.05 meses no grupo pediátrico (p valor = 0.26). Os dados ceratométricos utilizados foram entre 12 meses e 30 meses após o CXL.

Medidas refracionais

Com relação às medidas refracionais de ambos os grupos, apesar da acuidade visual com correção (AVCC) pré operatória ter sido semelhante em ambos os grupos, com média de 0.28 LogMar no grupo pediátrico e 0.23 LogMar no grupo adulto (p = 0.62), houve diferença estatística ao se comparar o equivalente esférico na melhor correção pré-operatório. No grupo pediátrico o equivalente esférico médio foi -4,11D +- 2,60D, mínimo de -7,87D e máximo de 0,17D enquanto que no grupo adulto o equivalente esférico médio encontrado foi de -2,51D +- 1,97D com mínimo de -7,75D e máximo de 0,25D (teste p.valor Mann-Whitney = 0,0332).

Ambos os grupos apresentaram variações semelhantes do equivalente esférico na melhor correção, com o grupo pediátrico apresentando uma variação média pós procedimento de -1,47D e o grupo adulto, -1,17D (p = 0.52). Também não houve diferença estatística significativa entre os grupos ao comparar o equivalente esférico melhor corrigido pós cirúrgico (p = 0.12). A variação e o valor final da AVCC no pós operatório também foi semelhante em ambos os grupos, encontrou-se o valor médio pós operatório no grupo pediátrico de 0.30 LogMar e 0.23 LogMar no grupo adulto (p = 0.11). O dados refracionais pré e pós operatórios de ambos os grupos estão ilustrados na Tabela 1.

Tabela 1: Dados refracionais médios pré-operatórios e variação média pós-CXL com valor de p

	Grupo Pediátrico	Grupo Adulto	p valor
AVCC			
Média pré-CXL	0.28LogMar	0.23LogMar	0.62
Variação pós-CXL	0.02	0	0.7078
EE			
Média pré-CXL	-4.11	-2.51	0.0332
Variação pós-CXL	-1.47	-1.17	0.5275

Dados Ceratométricos: Paquimetria

A paquimetria do ponto mais fino corneano foi comparada entre os grupos. Não houve diferenças estatísticas significativas ao comparar-se este dado no pré-

operatório ($p = 0.17$), sua variação após procedimento ($p = 0.30$) ou este dado no pós operatório ($p = 0.11$). No pré-operatório o grupo pediátrico apresentou um valor médio de $467.10 \mu\text{m} \pm 63.01 \mu\text{m}$, com variação média de $-18.75 \mu\text{m}$ e valor médio após procedimento de $448.38 \mu\text{m}$; enquanto que no grupo adulto constatou-se um valor médio de $488.54 \mu\text{m} \pm 31.12 \mu\text{m}$ no pré-operatório, variação média de $-11.15 \mu\text{m}$ e valor médio após procedimento de $477.38 \mu\text{m}$.

Dados Ceratométricos: Valores de K, asfericidade corneana, índice I-S e COMA

No pré-operatório, o valor médio de maior curvatura corneana ($K_{\text{máx}}$) do grupo pediátrico foi de 54.40D , com mínima de 47.03D , máximo de 67.59 e desvio padrão de 6.06D ; já no grupo de faixa etária adulta o valor médio encontrado foi de 53.29D , mínimo de 46.05D , máximo de 62.17D e desvio padrão de 4.49D , não apresentando diferença estatística significativa entre ambos ($p = 0.49$). Também não houve diferença estatística ao comparar a variação média após procedimento ($p = 1$) e valor pós-operatório ($p = 0.39$) com ambos os grupos apresentando redução desse parâmetro após o procedimento: O grupo pediátrico apresentou variação média de -0.04D e $K_{\text{máx}}$ médio após procedimento 54.36D versus variação média do grupo adulto de -0.33D e $K_{\text{máx}}$ médio pós-operatório de 52.96D , respectivamente.

Também avaliou-se os valores do meridiano mais curvo corneano (K_2) de ambos os grupos. Ao diagnóstico e indicação cirúrgica, o grupo pediátrico apresentava K_2 médio de $51.01\text{D} \pm 4.54\text{D}$ sem diferença estatística significativa com relação ao grupo adulto: K_2 médio de $49.40\text{D} \pm 3.52\text{D}$ ($p = 0.36$). A variação após procedimento também não foi significativa ($p = 0.65$) quando comparada as duas populações, com o grupo pediátrico apresentando variação média de 0.2D e o grupo adulto -0.3D . Os valores médios após o procedimento também foram semelhantes entre os grupos ($p = 0.28$): Média de 51.21D no grupo pediátrico versus 49.10D nos adultos.

O valor da ceratometria média (K_m) também foi avaliado no pré-operatório e pós operatório com diferença estatística entre ambos os grupos ($p=0,02$ e $p=0.05$, respectivamente). No grupo pediátrico o K_m pré-procedimento cirúrgico foi de $49,17\text{D}$, mínimo de $44,02\text{D}$, máximo de $56,96\text{D}$ e desvio padrão de $3,66\text{D}$. O grupo da faixa etária adulta apresentou valor de K médio antes do Crosslinking de $46,91\text{D}$, mínimo de $40,59\text{D}$, máximo de $53,58\text{D}$ e desvio padrão de $2,77\text{D}$. Apesar da diferença estatísticas entre os grupos no pré e pós operatório, quando avaliou-se a variação do $K_{\text{médio}}$, não houve diferença estatística significativa ($p=0.87$). Com o crosslinking houve variação em média de $0,13\text{D}$ na faixa etária adulta versus $0,06\text{D}$ na faixa etária pediátrica.

Avaliou-se o coeficiente de asfericidade da superfície corneana (Q) em ambos os grupos. O grupo pediátrico apresentou valor médio pré-operatório de $0,97$, muito semelhante ao encontrado no grupo adulto: 0.96 ($p=0.96$). Ao analisar a variação após procedimento, não foi encontrada significância estatística entre os grupos ($p=0.12$). Enquanto que no grupo pediátrico houve uma variação média de $-0,07$, no grupo adulto esse valor foi de $0,11$.

O Índice Inferior-Superior (S) no pré operatório não apresentou diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p=0.23$). No grupo pediátrico esse valor médio foi de 6.87 versus 8.42 encontrado no grupo de faixa etária adulta. Ao se avaliar o delta após o procedimento, ambos os grupos também apresentaram resultados semelhantes: O grupo pediátrico apresentou variação média de -0.81 e o grupo adulto, -0.23 ($p=0.59$)

O coma pré e pós cirúrgico mostrou-se semelhante entre ambos os grupos ($p=0.73$ e $p=0.43$, respectivamente). À indicação do CXL, o grupo pediátrico apresentava um valor medio de coma de 1.58 e o grupo adulto, 1.67. A variação média desse dado após o procedimento cirurgico foi de -0.11 no grupo pediátrico e 0 no grupo adulto, com diferença estatística significativa entre ambos ($p=0.03$). Todos os dados ceratométricos pré e pós operatórios de ambos os grupos se encontram na Tabela 2.

Tabela 2: Dados ceratométricos médios pré-operatórios e variação média pós-CXL com valor de p

	Grupo Pediátrico	Grupo Adulto	p valor
Kmax			
Média pré-CXL	54.40D	53.29D	0.4987
Variação pós-CXL	-0.44D	-0.33D	1
Kmédio			
Média pré-CXL	49.17D	46.91D	0.0276
Variação pós-CXL	0.06D	0.13D	0.8767
K2			
Média pré-CXL	51.01D	49.40D	0.3613
Variação pós-CXL	0.2D	-0.3D	0.6576
Coeficiente Q			
Média pré-CXL	0.97	0.96	0.9613
Variação pós-CXL	-0.07	0.11	0.1208
COMA			
Média pré-CXL	1.58	1.67	0.7332
Variação pós-CXL	-0.11	0	0.0362
Paquimetria			
Média pré-CXL	467.10	488.54	0.1744
Variação pós-CXL	-18.75	-11.15	0.3078
Índice I-S			
Média pré-CXL	6.87	8.42	0.2347
Variação pós-CXL	-0.81	-0.23	0.5949

DISCUSSÃO:

O principal objetivo do crosslinking é estabilizar as ligações corneanas fazendo com que não haja progressão do ceratocone. Os critérios para diagnosticar a progressão do ceratocone após o CXL ainda não estão definidos, o que dificulta essa interpretação categórica. Algumas formas de mensurar esta estabilidade pode ser através de dados refracionais, como acuidade visual na melhor correção e equivalente esférico correlacionados com os parâmetros ceratométricos, principalmente K máximo e paquimetria mais fina (18).

Em nosso estudo, encontrou-se diferença estatística pré-operatória entre os grupos quando se avaliou o equivalente esférico e a ceratometria média, ambos os dados piores na população infantil, corroborando dados já encontrados em literatura de que ao diagnóstico a doença tende a ser mais avançada neste grupo, com período de evolução mais curto e evolução mais agressiva quando comparado aos adultos. Sabe-se que pacientes mais jovens têm uma progressão mais debilitante e deterioração mais rápida, exigindo um acompanhamento mais frequente e intervenção mais precoce do que os pacientes adultos(17). Além disso, esses pacientes de menor idade, particularmente aqueles com condições atópicas, são mais propícios a desenvolver quadro de hidropsia aguda e necessidade de transplante corneano(19).

Apesar da tendência dos dados médios ceratométricos e refracionais pré operatórios mais avançados no grupo pediátrico, em nosso estudo o protocolo acelerado do crosslinking de colágeno corneano foi igualmente eficaz em retardar a progressão da doença tanto na população pediátrica quanto na população adulta entre 1 ano e 3 anos após o procedimento. Ao se comparar com a linha de base, tanto a acuidade visual quanto os índices ceratométricos obtidos por tomografia corneana como K máximo, K2, Kmédio, paquimetria, coeficiente de asfericidade, índice I-S e coma não mostraram progressão. Também não houve diferença estatística significativa entre ambos os grupos ao avaliar a variação dos parâmetros quando comparados aos seus valores de base. A progressão no K máximo foi notada em apenas um paciente pediátrico (5%) e em nenhum paciente adulto. Ambos os grupos apresentaram discreta diminuição da paquimetria corneana mais fina: O grupo pediátrico apresentou um afinamento médio de 4% versus 2% do grupo adulto. Este dado não isoladamente não infere em progressão, visto que já se sabe que o próprio crosslinking causa diminuição no espaçamento interlamelar e compactação do estroma (18).

Muito se discute sobre a eficácia a longo prazo do Crosslinking de colágeno corneano na população pediátrica. Um estudo que acompanhou 3 anos de follow up de pacientes pediátricos após crosslinking convencional relatou que a melhora inicial de Kmax não era mais significativa após 2 anos de acompanhamento, revelando uma tendência estatisticamente não significativa de deterioração aos 3 anos (20). Nos estudos de maior tempo de follow-up os resultados nessa população foram contraditórios, com alguns estudos mostrando estabilização da progressão e outros com taxas de recidivas de até 24% entre 4 e 10 anos de seguimento (21) (22)(18) (23). Infere-se que apesar do efeito biomecânico e bioquímico do crosslinking nas fibras colágenas e do aumento natural do enrijecimento da córnea relacionado à idade, devido a renovação do colágeno corneano, pacientes mais jovens podem apresentar perda da duração do efeito do CXL com nova instabilidade ou progressão de valores

ceratométricos e necessidade de retratamento em quase 25% dos pacientes entre 5 a 10 anos após o protocolo padrão do CXL (22).

Ao se avaliar protocolos acelerados de CXL, os resultados clínicos da maioria dos estudos demonstraram segurança e eficácia, embora nem todos os protocolos acelerados tenham resultados equivalentes. Em dois estudos de 12 meses de follow-up esse protocolo se mostrou eficaz em estabilizar parâmetros ceratométricos e demonstrou melhora da acuidade visual corrigida nos pacientes pediátricos (7)(24). Outro estudos, que não tiveram a idade dos pacientes especificada, comparam o CXL padrão com protocolo acelerado de 5 minutos e 10 minutos em 1 ano de follow up (25)(26). O primeiro revelou que apesar do achatamento topográfico ter sido mais eficaz no CXL convencional, não houve diferença estatística entre os protocolos ao se avaliar a melhora da acuidade visual e do equivalente esférico (25). O segundo mostrou eficácia sem diferença estatística entre ambos os protocolos na estabilização dos parâmetros ceratométricos (26). Uma revisão bibliográfica demonstrou que embora em alguns estudos o CXL acelerado de alta irradiância pareceu ter resultados inferiores em comparação com o CXL convencional em termos de profundidade da linha de demarcação estromal e resultados laboratoriais, não está comprovado que a inferioridade dessas medidas se traduza em eficácia clínica inferior no que diz respeito à estabilidade da doença(3).

A literatura sobre o CXL acelerado está em constante expansão e apesar de nem todos os protocolos acelerados apresentarem resultados equivalentes, os resultados clínicos da maioria dos estudos demonstram segurança e eficácia do procedimento (3). Os protocolos modificados com aumento de energia ou energia pulsada podem superar as desvantagens do CXL de alta intensidades. O CXL acelerado é uma alternativa válida ao protocolo convencional, ainda mais na população pediátrica ao permitir um procedimento mais rápido e ao minimizar efeitos colaterais, porém a variabilidade dos protocolos acelerados torna difícil conclusões definitivas sobre a segurança e a eficácia dos mesmos.

CONCLUSÃO:

Na presente data, não encontramos outros trabalhos científicos que avaliem e comparem a eficácia do protocolo acelerado entre a população adulta e pediátrica. Nossos resultados demonstram não haver diferença estatística entre ambos os grupos, sendo este protocolo igualmente eficaz e seguro em estabilizar a doença no período avaliado. Porém, por ser um protocolo relativamente novo, e, considerando que a renovação do colágeno na córnea humana é estimada em cerca de 6 a 7 anos pode ser retardada pelo CXL em até 10 anos, mais estudos prospectivos com maior amostra de pacientes e acompanhamento mais longo são necessário para estabelecer a eficácia do Crosslinking Protocolo Acelerado nos grupos de idade pediátrica versus adulta.

REFERÊNCIAS:

1. el Rami H, Chelala E, Dirani A, Fadlallah A, Fakhoury H, Cherfan C, et al. An Update on the Safety and Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking in Pediatric Keratoconus. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–7.
2. McAnena L, Doyle F, O’Keefe M. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*. 2016 May 1;1–11.
3. Kymionis GD, Kontadakis GA, Hashemi KK. Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractive instability: An update. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2017 Jul 1;28(4):343–7.
4. Lema I, Durán JA, Ruiz C, Díez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory Response to Contact Lenses in Patients With Keratoconus Compared With Myopic Subjects. *Cornea*. 2008;27(7):758–63.
5. Balasubramanian Sivaraman A., Wasinger VC, Pye DC, Willcox MDP. Preliminary identification of differentially expressed tear proteins in keratoconus. *Molecular Vision*. 2013;19:2124–34.
6. Wojcik KA, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Biochimica Polonica [Internet]*. 2014;61(1):55–62. Available from: www.actabp.pl
7. Ulusoy DM, Göktaş E, Duru N, Özköse A, Ataş M, Yuvacı İ, et al. Accelerated corneal crosslinking for treatment of progressive keratoconus in pediatric patients. *European Journal of Ophthalmology*. 2016 May 1;1–7.
8. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ. Outcome of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in paediatric patients. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–5.
9. O’Brart DPS. Corneal collagen crosslinking for corneal ectasias: A review. *European Journal of Ophthalmology*. 2016 May 1;27(3):253–69.
10. Medeiros CS, Giacomini NT, Bueno RL, Ghanem RC, Moraes H v., Santhiago MR. Accelerated corneal collagen crosslinking: Technique, efficacy, safety, and applications. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2016 Dec 1;42(12):1826–35.
11. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Survey Of Ophthalmology*. 1998;42(4):297–319.
12. Caputo R, Versaci F, Pucci N, de Libero C, Danti G, de Masi S, et al. Very Low Prevalence of Keratoconus in a Large Series of Vernal Keratoconjunctivitis Patients. *American Journal of Ophthalmology*. 2016 Dec 1;1–12.
13. Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, Afshari NA. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140:607–11.
14. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: Ten-year results. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015 Jan 1;41:41–6.

15. Mukhtar S, Ambati BK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. Vol. 38, *International Ophthalmology*. Springer Netherlands; 2018. p. 2257–66.
16. Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2012 Sep;154(3):520–6.
17. Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonis VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus - Evolving role of corneal collagen cross-linking: An update. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2013 Aug;61(8):435–40.
18. Padmanabhan P, Ophthal M, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, Natarajan R, Iyer G, et al. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus in Pediatric Patients-Long-Term Results. *Cornea* [Internet]. 2017;36(2):138–43. Available from: www.corneajrnl.com
19. Anitha V, Vanathi M, Raghavan A, Rajaraman R, Ravindran M, Tandon R. Pediatric keratoconus - Current perspectives and clinical challenges. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021 Feb 1;69(2):214–25.
20. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *Journal of Refractive Surgery*. 2012 Nov;28(11):753–8.
21. Uçakhan ÖÖ, Bayraktutar BN, Saglik A. Pediatric Corneal Collagen Cross-Linking: Long-Term Follow-Up of Visual, Refractive, and Topographic Outcomes. *Cornea* [Internet]. 2015;35(2):162–8. Available from: www.corneajrnl.com
22. Or L, Rozenberg A, Abulafia A, Avni I, Zadok D. Corneal Cross-Linking in Pediatric Patients: Evaluating Treated and Untreated Eyes-5-Year Follow-Up Results. *Cornea* [Internet]. 2018;0(0):1–5. Available from: www.corneajrnl.com
23. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Bagaglia S, Caporossi O, Villano A, et al. Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and Ultraviolet A Light for Pediatric Keratoconus: Ten-Year Results. *Cornea* [Internet]. 2018;0(0):1–7. Available from: www.corneajrnl.com|1
24. Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: One year study. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2017 Jan 1;1–8.
25. Chow VWS, Chan TCY, Yu M, Wong VWY, Jhanji V. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Scientific Reports*. 2015 Sep 25;5:1–7.
26. Stock RA, Brustollin G, Mergener RA, Bonamigo EL. Efficacy of standard and accelerated (10 minutes) corneal crosslinking in keratoconus stabilization. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:1735–40.