

NATALIA GAERTNER CABRINI

TRATAMENTO DE CERATOCONE COM
CROSSLINKING ACELERADO
COMPARANDO USO DE RIBOFLAVINA
ISOTÔNICA E HIPOTÔNICA NO HC-UFPR

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Oftalmologia

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR)

Orientador Dr. Glauco Mello

Curitiba
2022

RESUMO:

Introdução: O ceratocone por definição, é o afinamento corneano (menor paquimetria) associado ao abaulamento corneano (aumento do K). Hoje em dia, uma das contraindicações do CXL é a paquimetria inferior a 400nm devido ao maior risco dos raios UV penetrarem mais profundamente na córnea e o paciente apresentar lesão de tecidos mais profundos, principalmente o endotélio. Nesse estudo, utilizamos dois tipos de riboflavina, a Isosmolar ou isotônica, em pacientes com paquimetria maior que 450um, e a riboflavina hiposmolar ou hipotônica, em pacientes com paquimetria menor que 450um.

Material e métodos: Foram avaliados 186 prontuários de pacientes que realizaram o CXL Acelerado, desses, foram incluídos 32 olhos submetidos ao Crosslinking de Colágeno Corneano – Protocolo Acelerado com riboflavina isosmolar. No segundo em que foi utilizado a riboflavina hiposmolar, 21 olhos foram submetidos ao Crosslinking de Colágeno Corneano – Protocolo Acelerado.

Resultados: Não houve diferença estatística entre os grupos de riboflavina isosmolar e riboflavina hiposmolar em se tratando de dados ceratométricos, como paquimetria, K médio, Kmáx, K2, coeficiente de asfericidade, índices I-S e COMA.

Conclusão: O Crosslinking Acelerado pode ser considerado uma boa opção de tratamento para o ceratocone tanto em pacientes com paquimetria fina quanto paquimetria normal. 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, riboflavina isosmolar, riboflavina isotônica, riboflavina hiposmolar, riboflavina hipotônica.

INTRODUÇÃO:

O ceratocone por definição, é o afinamento corneano (menor paquimetria) associado ao abaulamento corneano (aumento do K). Sua prevalência é 1 em cada 2000 indivíduos(1) e geralmente ocorre nos dois terços centrais com ápice paracentral inferior. 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).

Hoje em dia, uma das contraindicações do CXL é a paquimetria inferior a 400nm devido ao maior risco dos raios UV penetrarem mais profundamente na córnea e o paciente apresentar lesão de tecidos mais profundos, principalmente o endotélio. Já quando a paquimetria é inferior a 450 nm, utiliza-se a riboflavina hipotônica, ou hiposmolar, numa concentração de 200mOsm, ao invés de 400mOsm como na riboflavina isotônica, ou isosmolar, utilizada em pacientes com paquimetria normal.

Faltam ainda dados que permitam a comparação da eficácia do CXL utilizando-se riboflavina isosmolar versus riboflavina hiposmolar. 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 com uso de riboflavina isosmolar e hiposmolar.

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 tomografia de duplo Scheimpflug - Galilei, refração, ceratometria, exame com lâmpada de fenda, paquimetria e acuidade visual com e sem correção.

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 duplo Scheimpflug - Galilei.

O procedimento foi realizado sob condições estéreis em centro cirúrgico no setor de oftalmologia do CHC-UFPR. 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 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.

Foram avaliados: equivalente esférico da melhor acuidade visual corrigida; tipo de riboflavina usada no procedimento cirúrgico e dados ceratométricos, como paquimetria, K médio, K_{máx}, K₂, coeficiente de asfericidade, índices I-S e COMA. Os dados utilizados pré CXL foram aqueles correspondentes ao último exame prévio do paciente ao procedimento cirúrgico e o dados pós CXL foram entre 12 meses e 30 meses após o CXL, sendo considerado o mais tardio em cada caso.

Foram comparados entre os dois grupos os valores pré crosslinking e pós crosslinking. Comparou-se também a variação entre o respectivo dado pré crosslinking e pós crosslinking (Delta) entre os grupos para 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. Também foi realizada busca ativa de complicações relacionadas ao procedimento a fim de avaliar a segurança do mesmo.

RESULTADOS:

No primeiro grupo em que foi utilizado a riboflavina isosmolar, 32 olhos submetidos ao Crosslinking de Colágeno Corneano – Protocolo Acelerado. No segundo em que foi utilizado a riboflavina hiposmolar, 21 olhos foram submetidos ao Crosslinking de Colágeno Corneano – Protocolo Acelerado.

Medidas Refracionais

Com relação às medidas refracionais de ambos os grupos, apesar da acuidade visual com correção (AVCC) pré operatória no grupo isosmolar ser 0,25 logmar e pós ser 0,2 logmar ($p = 0,324$) no grupo hiposmolar a pré foi de 0,27 logmar e a pós de 0,27 ($p = 0,73$), não havendo diferença estatística entre as medidas nos dois grupos.

Em ambos os grupos os EE foram similares tanto no pré quanto no pós cirúrgico ($p = 0,11$), sendo a média no grupo hiposmolar $-5,14$ e a pós $-6,61$ e no grupo isosmolar pré foi de $-3,34$ e no pós $-3,27$.

Dados Ceratométricos

Paquimetria

A paquimetria do ponto mais fino foi comparada entre os grupos e houve diferença estatística na variação após o procedimento ($p < 0,001$). No grupo isosmolar a paquimetria média foi de 492,21 um pré operatória e 473,42 um pós, enquanto no grupo hiposmolar o pré operatório foi de 447,52um e pós 428,0 um. Havendo redução de aproximadamente 20um em ambos os grupos.

Kmax

No pré operatório, o valor médio de maior curvatura corneana (Kmax) do grupo isosmolar foi de 52,67D com mínima de 46,05 D, máximo de 67,59D; no grupo hiposmolar o valor médio foi de 56,39D, com mínima de 48,24D, máxima de 66,44D. No pós operatório do grupo isosmolar foi de 52,56D e no grupo hiposmolar foi de 56,24D. Em ambos os grupos não houve diferença estatística ao comparar a variação média após o procedimento ($p = 0,68$), com uma pequena diminuição no grupo isosmolar.

K2

Também se avaliou os valores do meridiano mais curvo corneano (K2) de ambos os grupos. Ao diagnóstico e indicação cirúrgica, o grupo isosmolar apresentava um K2 médio de 51,28D, enquanto o grupo hiposmolar tinha o K2 médio de 51,88D. No pós operatório a média era de 49,35D no grupo isosmolar enquanto no grupo hiposmolar foi de 51,62D. Nessa análise também não houve diferença entre os grupos ($p = 0,49$).

IS

O Índice Inverso Superior (S) não houve diferença entre os grupos, no pré e no pós operatório ($p = 0,53$), sendo no isosmolar a média pré 6,14 e pós 5,67 ($p = 0,39$); já no grupo hiposmolar a média pré foi de 10,42 e pós de 10,64 ($p = 0,87$).

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. Embora não haja 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 isosmolar, em nosso estudo o protocolo acelerado do crosslinking de colágeno corneano foi igualmente eficaz em retardar a progressão da doença tanto na população de paquimetria fina quanto no grupo de paquimetria normal 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, K médio, 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.

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 de ambos os grupos. (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, 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 pacientes com paquimetria menor que 450um e pacientes com paquimetria normal. 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 nas mais variedades paquimétricas.

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, Gökteş 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, Diakonou 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.