

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

NICHOLAS WISNIEWSKI SETTER

SÍNDROME DE APLANAMENTO CORNEANO PÓS-CROSSLINKING: UMA  
COMPLICAÇÃO ASSOCIADA AO PROTOCOLO ACELERADO

CURITIBA

2025

NICHOLAS WISNIEWSKI SETTER

SÍNDROME DE APLANAMENTO CORNEANO PÓS-CROSSLINKING: UMA  
COMPLICAÇÃO ASSOCIADA AO PROTOCOLO ACELERADO

TCC apresentada ao curso de Pós-Graduação em Segmento Anterior Ocular, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Segmento Anterior.

Orientador: Prof. Dr. Glauco R. Mello

CURITIBA

2025

**TERMO DE APROVAÇÃO**

NICHOLAS WISNIEWSKI SETTER

**SÍNDROME DE APLANAMENTO CORNEANO PÓS-CROSSLINKING: UMA  
COMPLICAÇÃO ASSOCIADA AO PROTOCOLO ACELERADO**

TCC apresentada ao curso de Especialização em Segmento Anterior Ocular, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Segmento Anterior Ocular.

---

Prof. Dr Glauco R. Mello

Orientador(a) – Departamento Oftalmo-Otorrinolaringologia, Universidade Federal do Paraná

---

Profa. Dra. Crislaine Caroline Serpe

Departamento Departamento Oftalmo-Otorrinolaringologia, Universidade Federal do Paraná

Cidade, 28 de Fevereiro de 2025.

## RESUMO

Desde o início dos anos 2000, o crosslinking corneano (CXL) tem sido empregado com sucesso para estabilizar a progressão de ectasias corneanas, como o ceratocone. Protocolos acelerados têm ganhado popularidade por reduzirem o tempo de procedimento, mantendo a mesma fluência total do protocolo tradicional. No entanto, relatos recentes apontam complicações como o aplanamento corneano progressivo, ainda pouco reconhecido pela literatura.

Este trabalho tem como objetivo descrever a Síndrome de Aplanamento Corneano Pós-CXL (PCFS), uma entidade caracterizada por aplanamento e afinamento progressivos da córnea, com potencial impacto refrativo tardio. Trata-se de uma série de casos retrospectiva e multicêntrica conduzida em Curitiba, Paraná, que incluiu 9 olhos de 9 pacientes submetidos ao protocolo FAST-CXL. A média de aplanamento foi de 7,5 dioptrias, correlacionando-se com o tempo de acompanhamento. Também observou-se redução significativa da paquimetria corneana.

**Palavras-chave:** crosslinking corneano; ceratocone; afinamento corneano; protocolo acelerado.

Palavras-chave: crosslinking; córnea; ceratocone; aplanamento; paquimetria

Key words: crosslinking; cornea; keratoconus; flattening; pachymetry

## ABSTRACT

Since the early 2000s, corneal cross-linking (CXL) has been successfully used to halt the progression of corneal ectasias such as keratoconus. Accelerated protocols have become popular due to their shorter duration while maintaining the same energy fluence as the traditional protocol. However, complications such as progressive corneal flattening remain underrecognized.

This study aims to describe Post-CXL Corneal Flattening Syndrome (PCFS), a condition involving progressive corneal flattening and thinning with potential long-term refractive consequences. This retrospective multicenter case series in Curitiba, Brazil, analyzed 9 eyes of 9 patients treated with FAST-CXL. Mean corneal flattening was 7.5 D, correlating with follow-up duration. A significant reduction in pachymetry was also noted. This discussion explores pathophysiological hypotheses, clinical implications, and long-term follow-up strategies.

**Keywords:** corneal crosslinking; keratoconus; corneal thinning; accelerated protocol.

**LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1 – Scatter Plot mostrando uma tendência de maior aplanamento corneano conforme seguimento mais longo	15
--	----

**LISTA DE TABELAS**

TABELA 1 – Dados clínicos e tomográficos dos pacientes

14

**LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS**

CXL	- <i>Cross-linking</i>
FAST-CXL	- <i>Fast cross-linking</i>
A-CXL	- <i>Cross-linking</i> acelerado
PCFS	- Síndrome de Aplanamento Corneano Pós-CXL
D	- Dioptria

**SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>Crosslinking corneano e evolução dos protocolos</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Delineamento do estudo</b>	<b>12</b>
<b>3.2</b>	<b>Crítérios de inclusão e exclusão</b>	<b>12</b>
<b>3.3</b>	<b>Técnica cirúrgica</b>	<b>12</b>
<b>3.4</b>	<b>Coleta de dados e desfechos</b>	<b>13</b>
<b>3.5</b>	<b>Análise estatística</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>15</b>
<b>5.1</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>16</b>
<b>5.2</b>	<b>RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS</b>	<b>17</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>18</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Desde sua introdução, o crosslinking corneano (CXL) revolucionou o tratamento das ectasias corneanas, como o ceratocone. O protocolo clássico de Dresden baseia-se na aplicação de radiação UVA a  $3 \text{ mW/cm}^2$  por 30 minutos, totalizando uma fluência de  $5,4 \text{ J/cm}^2$ . Este protocolo demonstrou eficácia na estabilização biomecânica da córnea por meio da indução de ligações covalentes entre as fibras de colágeno, promovidas pela fotossensibilização com riboflavina.

Nos últimos anos, protocolos acelerados (A-CXL) foram desenvolvidos para reduzir o tempo de exposição sem comprometer a fluência total. O protocolo mais utilizado aplica  $9 \text{ mW/cm}^2$  por 10 minutos. Apesar da eficácia clínica semelhante em muitos casos, existem preocupações quanto à disponibilidade de oxigênio durante o procedimento, dado seu papel fundamental na geração de espécies reativas de oxigênio responsáveis pelo crosslinking.

Enquanto um leve aplanamento corneano (1–2 D) é um achado esperado após o CXL, casos de aplanamento extremo ( $>10 \text{ D}$ ) têm sido relatados, com potencial repercussão visual significativa. Entretanto, a maioria desses relatos concentra-se no protocolo de Dresden, sendo escassos os estudos que descrevem esse fenômeno no contexto do protocolo acelerado (FAST-CXL).

O presente estudo tem como objetivo relatar a primeira série de casos da Síndrome de Aplanamento Corneano Pós-CXL (PCFS), uma entidade caracterizada por remodelação progressiva da curvatura e espessura corneanas, com possível impacto refrativo tardio. Por meio da análise tomográfica de 9 pacientes submetidos ao protocolo FAST-CXL, busca-se avaliar se este representa um padrão de complicação até então pouco descrito.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### **Crosslinking corneano e evolução dos protocolos**

O crosslinking corneano (CXL) é uma técnica consagrada para estabilizar o avanço do ceratocone e de outras ectasias. Consiste na indução de ligações covalentes entre as fibras de colágeno da córnea por meio de radiação ultravioleta tipo A (UVA) na presença de riboflavina como fotossensibilizador. A técnica padrão, descrita em Dresden, aplica 3 mW/cm<sup>2</sup> por 30 minutos (fluência total de 5,4 J/cm<sup>2</sup>). Novos protocolos acelerados surgiram com o objetivo de reduzir o tempo cirúrgico mantendo a mesma fluência. O protocolo mais utilizado é o de 9 mW/cm<sup>2</sup> por 10 minutos. Estudos têm demonstrado eficácia semelhante na estabilização do ceratocone com os protocolos acelerados, embora haja menor penetração e menor geração de espécies reativas de oxigênio, elemento chave no processo de crosslinking (Webb et al., 2017).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma série de casos retrospectiva e multicêntrica, conduzida com pacientes atendidos em Curitiba, Paraná, Brasil. O estudo segue os princípios da Declaração de Helsinki. A coleta de dados foi baseada em prontuários médicos e exames tomográficos de rotina, com posterior anonimização das informações. Devido ao caráter retrospectivo e anônimo da pesquisa, não foi exigido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### 3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com ectasia corneana progressiva previamente documentada (ceratocone ou ectasia pós-cirurgia refrativa), submetidos ao protocolo acelerado de CXL (9 mW/cm<sup>2</sup> por 10 minutos, fluência total de 5,4 J/cm<sup>2</sup>) entre 2014 e 2023. A inclusão exigia tomografias corneanas confiáveis antes do procedimento e após pelo menos 6 meses de seguimento, com evidência de aplanamento corneano  $\geq 4$  D no mesmo ponto topográfico.

Critérios de exclusão: exames de baixa qualidade, seguimento clínico menor que seis meses e tomografias de córnea realizadas em equipamentos diferentes no pré e pós-operatório.

#### 3.3 Técnica cirúrgica

Todos os pacientes foram submetidos ao crosslinking *epi-off*, em ambiente estéril e sob anestesia tópica (proparacaína 0,5%). Após desepitelização central de 9 mm, a espessura corneana foi medida por paquimetria ultrassônica. Quando a espessura era  $\geq 400$   $\mu$ m, aplicava-se riboflavina iso-osmolar com metilcelulose (400 mOsm/L) a cada 2 minutos por 10 minutos. Em córneas  $< 400$   $\mu$ m, utilizava-se riboflavina hipo-osmolar (200 mOsm/L) até atingir a espessura mínima segura. A irradiação UVA foi realizada por 10 minutos com os aparelhos UVX 2000 (IROC Innocross AG, Suíça) ou X-Link (Opto, Brasil), com reaplicação de riboflavina a cada

2 minutos durante o procedimento. Ao final, uma lente de contato terapêutica foi posicionada até a reepitelização.

### **3.4 Coleta de dados e desfechos**

O desfecho primário foi o aplanamento corneano máximo após CXL, medido pela diferença axial de curvatura no mesmo ponto tomográfico anterior, utilizando mapas de sobreposição comparativa axial (anterior). A medida não necessariamente se restringiu ao Kmax. O desfecho secundário foi a redução da paquimetria no ponto de afinamento corneano máximo. Outros dados analisados incluíram: idade, sexo, tempo de seguimento, tipo de riboflavina, acuidade visual, complicações e histórico oftalmológico prévio.

### **3.5 Análise estatística**

A análise descritiva dos dados foi realizada utilizando média, desvio-padrão e intervalo de confiança (IC 95%). Para comparações pareadas de medidas de ceratometria e paquimetria, aplicou-se o teste t pareado. A correlação entre aplanamento e tempo de seguimento foi avaliada com coeficiente de correlação de Pearson. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas no software Python 3.11.5 com uso das bibliotecas Pandas e SciPy.

## 4 RESULTADOS

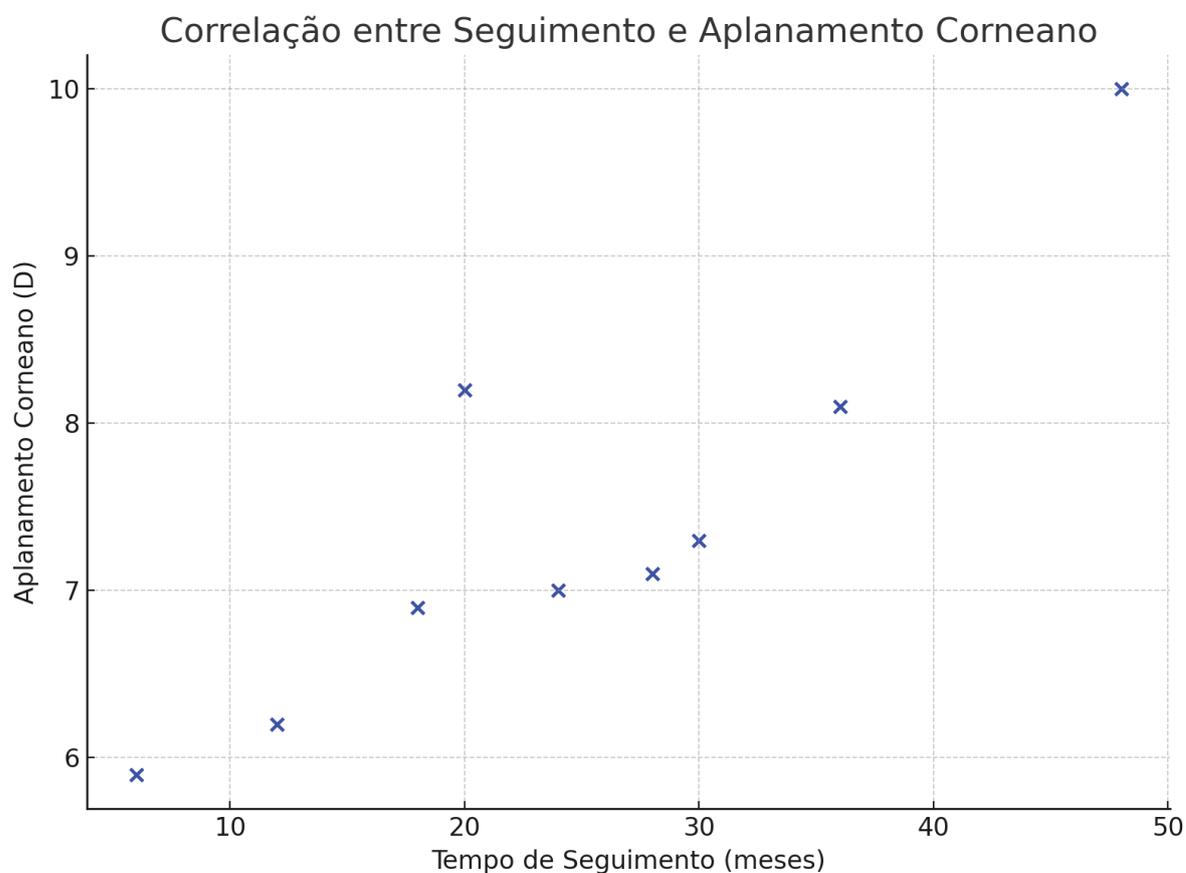
Foram incluídos nove olhos de nove pacientes com ectasia corneana progressiva submetidos ao protocolo acelerado de CXL (FAST-CXL). As características clínicas estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados clínicos e tomográficos dos pacientes

Paciente	Aplanamento (D)	Redução Paquimetria ( $\mu\text{m}$ )	Seguimento (meses)
#1	6.2	56	12
#2	7.0	102	24
#3	8.1	91	36
#4	6.9	34	18
#5	7.3	137	30
#6	10.0	162	48
#7	8.2	67	20
#8	5.9	15	6
#9	7.1	97	28

O aplanamento corneano médio foi de 7,5 D (desvio-padrão [DP] 1,92 D). O paciente #6 apresentou o maior aplanamento, com 10,0 D. Observou-se tendência de correlação entre tempo de seguimento e aplanamento (coeficiente de Pearson  $r = 0,70$ ;  $p = 0,051$ ; IC 95%: 0,13–0,94), demonstrado na Figura 1.

Figura 1: Scatter Plot mostrando uma tendência de maior aplanamento corneano conforme seguimento mais longo



A média da redução paquimétrica foi de 79,1  $\mu\text{m}$  (DP 70,3  $\mu\text{m}$ ; IC 95%: 20,4 a 137,9  $\mu\text{m}$ ), estatisticamente significativa ( $p = 0,015$ ).

O intervalo de confiança da média do aplanamento foi de 6,21 a 8,79 D (IC 95%), indicando uma variabilidade considerável entre os casos incluídos.

Foi observada uma tendência de correlação positiva entre o tempo de seguimento e o grau de aplanamento corneano ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,051$ ), sugerindo um comportamento potencialmente progressivo da síndrome. Essa tendência reforça a hipótese de remodelação estromal tardia após o FAST-CXL, mesmo em casos considerados estáveis nos primeiros meses de acompanhamento.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

## 5.1 DISCUSSÃO

Este trabalho apresenta a primeira descrição formal da Síndrome de Aplanamento Corneano Pós-CXL (PCFS), uma complicação progressiva após o protocolo acelerado de crosslinking (FAST-CXL). Embora a maioria dos estudos anteriores tenha focado na estabilização do ceratocone, nossos resultados evidenciam que, em um subconjunto de pacientes, o tratamento pode resultar em remodelação significativa da curvatura e espessura corneanas.

A média de aplanamento de 7,5 D encontrada nesta amostra está acima do esperado na literatura, que geralmente descreve um leve aplanamento de até 2 D como parte do processo fisiológico pós-CXL [3]. Casos extremos de até 14 D foram relatados anteriormente [4,5], mas em contextos diferentes do protocolo acelerado. Neste estudo, o aplanamento foi acompanhado de afinamento significativo da paquimetria corneana (média de 79,1  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,015$ ), indicando que o efeito da PCFS não é apenas refrativo, mas estrutural.

A análise demonstrou uma tendência de correlação entre o tempo de seguimento e o grau de aplanamento ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,051$ ), sugerindo um comportamento progressivo e não estacionário.

As possíveis explicações fisiopatológicas para esse fenômeno incluem a resposta individual ao estresse oxidativo, a penetração limitada do efeito de *crosslinking* nos protocolos acelerados, e fatores biomecânicos intrínsecos à córnea [2,8,9]. A remodelação exagerada pode estar associada a uma perda localizada de queratócitos e à degradação enzimática progressiva da matriz extracelular.

Clinicamente, a PCFS pode resultar em hipermetropização tardia, irregularidade óptica e perda de qualidade visual, exigindo reabilitação com lentes esclerais ou até indicação para transplante em casos extremos. Esses achados reforçam a importância da vigilância tomográfica contínua e da avaliação funcional da visão mesmo em casos inicialmente considerados “estabilizados”.

Entre as limitações do presente estudo estão o número reduzido de pacientes, a ausência de grupo controle e a natureza retrospectiva da análise. No entanto, a força do estudo reside na consistência dos achados tomográficos, no tempo de seguimento estendido e na análise estatística detalhada.

Conclui-se que a PCFS é uma entidade que merece reconhecimento clínico e científico. Propõe-se a adoção de novos critérios de vigilância pós-CXL e a

individualização da escolha do protocolo de tratamento conforme características corneanas específicas.

## 5.2 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Realizar estudos prospectivos com maior número de pacientes, incluindo avaliação biomecânica e de qualidade visual;
- Investigar fatores de risco individuais para o desenvolvimento da PCFS;
- Analisar comparativamente os efeitos de diferentes tipos de riboflavina e protocolos de fluência variável;
- Avaliar a reversibilidade ou estabilização da PCFS ao longo de longos períodos de acompanhamento (>5 anos).

## REFERÊNCIAS

- [1] Hafezi F, Kling S, Hafezi NL, et al. Corneal cross-linking. *Prog Retin Eye Res.* 2025;104:101322.
- [2] Webb JN, Su JP, Scarcelli G. Mechanical outcome of accelerated CXL. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(11):1458–1463.
- [3] Henriquez MA, Perez L, et al. Long-term corneal flattening after CXL. *Clin Ophthalmol.* 2023;17:1865–1875.
- [4] Santhiago MR, Giacomini NT, et al. Intense early flattening after CXL. *J Refract Surg.* 2015;31(6):419–422.
- [5] Padmanabhan P, Belin MW, et al. Extreme corneal flattening after CXL. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(4):1546–1552.
- [6] Kempen JH. Use of uncontrolled case series. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(1):7-10.e1.
- [7] Kymionis GD, et al. Long-term corneal remodeling after CXL. *J Cataract Refract Surg.* 2014.
- [8] Seiler TG, et al. Biomechanical and histologic findings post-CXL. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8(6):4.
- [9] Raiskup F, Spoerl E. CXL with hypotonic riboflavin in thin corneas. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(5):849–850.