

Ceratocone: Quebra de paradigmas e contradições de uma nova subespecialidade

Keratoconus: Breaking paradigms and contradictions of a new subspecialty

Renato Ambrósio Jr.^{1,2,3,4,5} <https://orcid.org/0000-0001-6919-4606>

Bernardo Lopes^{4,6} <https://orcid.org/0000-0002-8489-3621>

Joana Amaral⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2795-152X>

Fernando Faria Correia^{4,7,8,9} <https://orcid.org/0000-0002-8824-7862>

Ana Laura Caiado Canedo⁴ <https://orcid.org/0000-0002-1752-7779>

Marcella Salomão^{2,3,4} <https://orcid.org/0000-0001-8330-6432>

Renata Siqueira da Silva⁴ <https://orcid.org/0000-0001-9565-5680>

Nelson Sena Jr.^{1,4,5} <https://orcid.org/0000-0003-4031-017X>

A primeira publicação válida sobre ceratocone na literatura médica veio da Inglaterra em 1854, sob autoria do Dr. John Nottingham, com o título “CONICAL CORNEA”. Esta publicação já cobria diversos aspectos da doença que ainda são relativamente relevantes e atuais apesar das inexoráveis limitações do conhecimento científico no século XIX.⁽¹⁾ O ceratocone e as doenças ectásicas da córnea se mantiveram entre os temas de maior interesse em Córnea e Doenças Externas por estarem entra as indicações mais importantes para o transplante de córnea e também para adaptação de lentes de contato especiais, como destacam-se as revisões prospectivas de Rabinowitz e McGuee.^(2,3) Entretanto, com o surgimento da Cirurgia Refrativa como subespecialidade, se iniciou um rápido e acelerado desenvolvimento.⁽³⁻⁶⁾ De fato, o advento de cirurgias eletivas para tratar os erros de refração com o objetivo de reduzir a necessidade de correção visual determinou a necessidade de maior conhecimento científico para aumentar os patamares de segurança e eficácia destes procedimentos que são realizados em córneas tipicamente normais. Com toda esta evolução científica, houve benefício para o manejo de diversas doenças, destacando-se o ceratocone e as doenças ectásicas da córnea.⁽⁵⁾

Dois fatores distintos podem ser destacados nas relações entre a cirurgia refrativa e as doenças ectásicas da córnea: I. O desenvolvimento de tecnologias oriundas da cirurgia refrativa servem para o manejo destas doenças^(4,7) e II. A necessidade de identificar casos subclínicos, com alto risco para desenvolver ectasia iatrogênica progressiva.⁽⁸⁻¹¹⁾ Entre as técnicas cirúrgicas, destacam-se o crosslinking, descrito por Wollensak et al. e da Paz et al.^(12,13) com o objetivo de estabilizar a progressão da ectasia. O crosslinking abriu um novo horizonte para o manejo cirúrgico do ceratocone, pois até então, a cirurgia seria indicada exclusivamente para reabilitação visual em pacientes com formas avançadas. Além do crosslinking, destaca-se o implante de segmentos de anel intraestromal, descrito independente para o manejo de ceratocone por Ferrara et al.⁽¹⁴⁾ e Colin et al.,^(15,16) com o objetivo de regularizar a córnea. As técnicas de fotoablação de superfície com excimer laser também podem ser indicadas em casos de ceratocone de forma isolada,⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ ou em associação com o crosslinking, como no protocolo de Atenas (PRK topo-guiado terapêutico e crosslinking) descrito por Kanellopoulos⁽²⁰⁾ e o protocolo de Creta (PTK para debridar o epitélio e crosslinking) descrito por Kymionis et al.,⁽²¹⁾ além de outros. A ablação de superfície também pode ser realizada após implante de segmento de anel, como descrito por Ertan et al. e Coskunseven et al.^(22,23) Adicionalmente, as lentes fálicas podem ser indicadas em casos de ceratocone.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Ainda nos avanços da Cirurgia Refrativa que são aplicados no manejo do ceratocone, destacam-se as melhorias no excimer laser para fazer planejamentos personalizados com base em exames de topografia ou tomografia de córnea ou aberrometria ocular e o revolucionário laser de femtossegundo com diferentes aplicações em cirurgias para ceratocone.⁽²⁷⁾ Para o implante de segmento de anel, a confecção do túnel com laser representa maior previsibilidade na profundidade do implante e conseqüente maior previsibilidade e

¹ Departamento de Oftalmologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Oftalmologia e Ciências Visuais, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³ Córnea e Cirurgia Refrativa, Instituto de Olhos Renato Ambrósio, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; VisareRIO Refracta Personal Laser; Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴ Grupo de Estudos em Tomografia e Biomecânica de Córnea do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁵ Departamento de Oftalmologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁶ School of Engineering, University of Liverpool, Liverpool, UK.

⁷ Instituto CUF Porto, Portugal.

⁸ Oftalconde, Porto, Portugal.

⁹ Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal.

também redução significativa nas complicações, como a extrusão.⁽²⁸⁻³⁰⁾ Também pode ser usado para criar pockets⁽³¹⁾ ou túneis⁽³²⁾ para injeção de riboflavina em técnicas alternativas de crosslinking sem remover o epitélio e, finalmente mas não com menos importância, o laser de femtossegundo pode ser usado para técnicas de ceratoplastia lamelar profunda⁽³³⁾ ou penetrante.⁽³⁴⁾

De fato, o desenvolvimento determinou que diversos paradigmas fossem quebrados, mas também que controvérsias e paradoxos fossem estabelecidos.⁽³⁵⁾ Por exemplo, transplante ou ceratoplastia penetrante de córnea era reservado para casos avançados com intolerância à adaptação de lentes de contato e seria a única cirurgia eficaz para o ceratocone. O transplante penetrante evoluiu para o transplante lamelar,⁽³⁶⁾ que com as técnicas para dissecação profunda, pôde apresentar resultados visuais similares e com menores chances de rejeição.^(36,37) Por outro lado, diferentes procedimentos podem ser indicados antes da ceratoplastia,⁽³⁸⁾ mas a indicação de quando, por que e qual procedimento deva ser realizado merece considerações individualizadas para cada caso.

Entretanto, não há consenso definido entre especialistas sobre alguns aspectos da indicação de cirurgias em todos casos de ceratocone.⁽⁶⁾ Muitas vezes podemos observar no mesmo paciente um olho com indicação para operar, o que deve ser feito o quanto antes, enquanto o outro olho não tem indicação e não deve ser operado, mas acompanhado criteriosamente.^(4,35,38) De forma geral, estes procedimentos alternativos ao transplante de córnea têm melhores chances de sucesso nos casos em que a doença não está muito avançada. Por outro lado, a indicação muito precoce não se justifica em relação ao risco-custo versus o benefício.⁽³⁵⁾ Por exemplo, enquanto Koller et al. apontaram que a acuidade visual corrigida pré-operatória melhor que 20/25 está associada a maior risco de complicações, a ceratometria máxima superior a 58D foi considerada um fator de risco significativo para a falência do tratamento.⁽³⁹⁾ Em outras palavras, podemos entender que se a indicação for muito precoce, há risco demasiadamente elevado, mas se a indicação for muito tardia, a cirurgia tem menos chance de sucesso. Enquanto outras formas de promover crosslinking como usando riboflavina em suplementação oral, ou mesmo com crosslinking sem remover o epitélio podem ser consideradas,⁽⁴⁰⁾ uma abordagem individualizada deve ser estabelecida. Esta deve ser de acordo com o quadro clínico de cada paciente e as possibilidades e disponibilidades terapêuticas de cada centro que se proponha a tratar ceratocone.

Neste contexto, destaca-se que os procedimentos refrativos eletivos devem ser diferenciados dos procedimentos terapêuticos.⁽⁷⁾ O objetivo da correção visual refrativa eletiva é reduzir a dependência de óculos ou lentes de contato, sendo a ametropia residual e a acuidade visual sem correção as métricas mais importantes para o sucesso, juntamente com a satisfação do paciente.⁽⁴¹⁾ Por outro lado, os procedimentos terapêuticos não devem visar primariamente a visão sem correção. Enquanto estes resultados são desejáveis, deve ser considerado sucesso o reestabelecimento da visão funcional corrigida por óculos ou mesmo lentes de contato. Dessa forma, um resultado considerado como de sucesso para um procedimento terapêutico pode representar um péssimo resultado ou mesmo um verdadeiro desastre em um paciente que se apresentou originalmente para cirurgia refrativa eletiva.

De forma simplificada, a cirurgia está indicada primariamente para os casos de ceratocone considerando-se os fins terapêuticos de evitar o agravamento da ectasia e para reabilitação visual. Com isso, é recomendada para casos com piora documentada da ectasia. Por também ser justificada quando se identifica um elevado risco para progressão, requer documentação detalhada do caso. Adicionalmente, a clássica indicação de melhorar a performance visual do paciente deve ser estabelecida quando a visão não é satisfatória apesar dos métodos de correção, tipicamente óculos e lentes de contato. Enquanto a insatisfação com a visão pode ser bastante variável entre pacientes, a orientação dos pacientes e de seus familiares ganha especial relevância. Com a educação adequada, é possível a tomada de decisões conscientes, maior adesão ou aderência ao tratamento (compliance), bem como as expectativas se tornam mais realistas. Além disso, o sofrimento com a doença pode ser minimizado, o que vai de acordo com os princípios mais básicos do trabalho do médico. De fato, a orientação dos pacientes é desafiadora pois, os pacientes podem ter dificuldades de entender termos e questões médicas, além de estarem emocionalmente abalados. Considerando estes aspectos, uma campanha de conscientização do paciente se iniciou no Brasil em 2018 e rapidamente tornou-se internacional - THE VIOLET JUNE. Esta foi estabelecida com o objetivo de promover conscientização sobre a doença, mas também para educar e divulgar a mensagem sobre os riscos associados com o ato de coçar, fazer fricção ou mesmo pressão contra os olhos (Figura 1). Destaca-se que um dos poucos pontos de concordância total com 100% no consenso foi que o ato de coçar os olhos pode causar e agravar a ectasia da córnea.⁽⁶⁾ Esta campanha corrobora com outras iniciativas como o dia 10 de novembro como Dia Mundial da Consciência do Ceratocone, patrocinado pela organização norte-americana National Keratoconus Foundation (NKCF - <https://www.nkcf.org/world-kc-day-2017>).



Figura 1: Campanha “Violet June” de conscientização sobre ceratocone

O manejo clínico do ceratocône inclui, além da orientação sobre a doença, o controle da alergia e da inflamação da superfície ocular. A prescrição de óculos deve ser ao menos tentada como a primeira linha para reabilitação visual.⁽⁶⁾ Um estudo retrospectivo demonstrou que a aberrometria ocular pode facilitar a refração manifesta, possibilitando melhora da acuidade visual em até 60% dos casos de ceratocône.⁽⁴²⁾ As novas abordagens refracionais com base em aberrometria com lentes feitas com precisão menor que 0,05D podem trazer benefício clínico, como a lente iScription da ZEISS e o sistema digital VISION R-800 da ESSILOR. Destaca-se, entretanto, que a adaptação de lentes de contato é a forma mais eficiente para reabilitação visual e deve ser considerada para os casos em que os óculos não foram satisfatórios. Por outro lado, foi consenso que o uso de lentes de contato não oferece o benefício de estabilizar a ectasia, bem como que lentes por motivos estéticos devem ser usadas com cautela se o paciente tem visão adequada com óculos.⁽⁶⁾ Entretanto, esta conformidade não significa, por exemplo, que pacientes com formas leves a moderadas de ceratocône não possam se beneficiar da adaptação adequada de lentes gelatinosas ou outros tipos de lentes que possibilitem boa correção visual. Os pacientes merecem entender sobre a doença e principalmente que não podem coçar os olhos e sobre a necessidade de acompanhamento com exames de imagem que permitam identificar progressão de forma sensível, antes de uma piora acentuada ocorrer.⁽³⁵⁾

Um dos pontos mais controversos é a eventual indicação de cirurgia refrativa em casos de ceratocône leve. Tipicamente, estes casos apresentam visão satisfatória com a correção esfero-cilíndrica das aberrações de baixa ordem. Nestes casos, a abordagem com implante de lente intraocular fática pode ser mais adequada.⁽⁴³⁾ Mas, principalmente em casos com baixa ametropia, podemos considerar técnicas de ablação de superfície de acordo com características clínicas.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ No tocante à indicação, a anisotropia e outros aspectos relacionados com a qualidade visual são importantes. Novamente, a adequada documentação clínica⁽¹¹⁾ e orientação do paciente são aspectos essenciais, principalmente quando a abordagem é refrativa e não terapêutica.⁽⁷⁾ Os pacientes devem entender que não podem coçar os olhos, sobre a necessidade de acompanhamento e da possível necessidade de fazer crosslinking. Por outro lado, a indicação de crosslinking associado ao procedimento refrativo de forma profilática ainda é controversa e não deve ser considerada como um “sinal verde” para indicar cirurgia refrativa em casos de ceratocône.

Outro fator que merece destaque é a quantidade elevada e possivelmente crescente de pacientes com ceratocône em nosso meio. Tanto a incidência (novos casos), como a prevalência (total de casos) da doença aumentaram, o que certamente tem relação com a maior sensibilidade diagnóstica decorrente dos avanços em exames de imagem em córnea,⁽¹¹⁾ mas também pode ter relação com outros fatores ambientais e ou genéticos.^(35,44) O clássico estudo de Kennedy, que se estendeu de 1935 a 1982 em Minnesota, encontrou incidência de 2 casos por 100.000 habitantes por ano e uma prevalência de 54,5 por 100.000 habitantes.⁽⁴⁵⁾ É fundamental reconhecer que este estudo contou com técnicas de exame limitadas para o diagnóstico, como a retinoscopia “em tesoura” e os reflexos irregulares da ceratometria, que são positivos apenas em estágios mais avançados de doença. O que explica 41% dos casos se apresentarem como “unilaterais” no diagnóstico inicial.⁽⁴⁵⁾ Enquanto foi estabelecido o consenso que ceratocône é uma doença bilateral, mas de apresentação assimétrica, existe possibilidade de ectasia unilateral ocorrer devido a causas mecânicas.⁽⁶⁾ Destaca-se que a caracterização de ectasia unilateral requer testes avançados de diagnóstico em estudos longitudinais com mais de um ano de seguimento.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ De fato, a prevalência da doença pode variar significativamente de acordo com o critério de diagnóstico. Por exemplo, um estudo feito na Índia mostrou uma redução de 2,3% para 0,6% ao se mudar simplesmente o critério ceratométrico de 48D para 49D.⁽⁴⁹⁾ Entretanto, com critérios bem estabelecidos e mais de um examinador para avaliar os resultados da tomografia com Scheimpflug rotacional (Pentacam HR; Oculus, Wetzlar, Alemanha), Torres-Netto et al., em um estudo prospectivo envolvendo 522 pacientes pediátricos (idade média de 16,8 +/- 4,2, variando entre 6 e 21 anos) em Riyadh, Arábia Saudita, encontraram uma prevalência de 4,79% de ceratocône. Enquanto não há dados em nosso país sobre a incidência ou prevalência de ceratocône, estas informações podem ser muito relevantes. Entretanto, é necessário e definitivamente possível realizarmos estudos no Brasil para conhecer a epidemiologia da doença em nosso meio. Tal conhecimento poderá determinar estratégias para programas de saúde pública com o objetivo de reduzir a baixa visual e consequentemente o impacto causados pelo ceratocône em nosso meio.

Todos estes fatores corroboram para o conceito de que estamos diante de uma nova subespecialidade quando tratamos de ceratocône e das doenças ectásicas da córnea.⁽⁵⁰⁾ Em 2013, um jornal internacional, o International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases (IJKECD; <http://www.ijkecd.com>) foi estabelecido com o objetivo de concentrar as publicações nesta área. O IJKECD reflete o aumento exponencial do número de publicações sobre o tema. Por exemplo, uma revisão no Pubmed sobre os artigos publicados com o termo “keratoconus” encontrou em dezembro de 2016, 5.588 publicações que aumentaram para 6.301 em julho de 2018 e para 6.572 em fevereiro de 2019. É relevante se destacar que o número de publicações indexadas apenas no ano de 2018 supera todos os artigos publicados até 1980 e também é superior ao total das publicações em toda a década de 1990.⁽³⁵⁾ De fato, esta profusão de publicações reflete claramente a relevância do ceratocône em nosso meio, sendo possível prever o contínuo e acelerado progresso. Destacam-se os avanços em diagnose com base em inteligência artificial para integrar técnicas de imagem,^(10,11,51-53) bem como as aplicações da genética e outras técnicas de biologia molecular conforme descrito por Shetty et al.⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾ Tais avanços aumentam a acurácia para o diagnóstico, bem como possibilitam dar informações prognósticas e fazer o planejamento personalizado para o tratamento, como os novos implantes de anel com espessura progressiva (Keraring AS; Mediphacos) e o crosslinking personalizado com base na tomografia.^(59,60) Todo este progresso definitivamente aumenta, cada vez mais, a nossa capacidade para ajudar os pacientes com ceratocône e doenças ectásicas da córnea.

REFERÊNCIAS

1. Gokul A, Patel DV, McGhee CN. Dr John Nottingham's 1854 Landmark Treatise on Conical Cornea Considered in the Context of the Current Knowledge of Keratoconus. *Cornea*. 2016;35(5):673–8.
2. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297–319.
3. McGhee CN. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea—what have we learned? *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(2):160–76.
4. Seiler T. The paradigm change in keratoconus therapy. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):381.
5. McGhee CN, Kim BZ, Wilson PJ. Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. *Cornea*. 2015;34 Suppl 10:S16–23.
6. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, et al.; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359–69.
7. Ambrósio R Jr, Ambrósio Jr. R. Cirurgia refrativa terapêutica: por que diferenciar? *Rev Bras Oftalmol*. 2013;72(2):85–6.
8. Ambrósio R Jr, Randleman JB. Screening for ectasia risk: what are we screening for and how should we screen for it? *J Refract Surg*. 2013;29(4):230–2.
9. Ambrósio R Jr, Ramos I, Lopes B, Santhiago MR, Faria-Correia F, Belin M, et al. Ectasia susceptibility before laser vision correction. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1335–6.
10. Lopes BT, Ramos IC, Salomão MQ, Guerra FP, Schallhorn SC, Schallhorn JM, et al. Enhanced Tomographic Assessment to Detect Corneal Ectasia Based on Artificial Intelligence. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:223–32.
11. Salomão M, Hoffling-Lima AL, Lopes B, Belin MW, Sena N, Dawson DG, et al. Recent developments in keratoconus diagnosis. *Expert Rev Ophthalmol*. 2018;13(6):329–341.
12. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620–7.
13. da Paz AC, Bersanetti PA, Salomão MQ, Ambrósio R Jr, Schor P. Theoretical basis, laboratory evidence, and clinical research of chemical surgery of the cornea: cross-linking. *J Ophthalmol*. 2014;2014:890823.
14. Miranda D, Sartori M, Francesconi C, Allemann N, Ferrara P, Campos M. Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J Refract Surg*. 2003;19(6):645–53.
15. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(8):1117–22.
16. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(7):1303–14.
17. Doyle SJ, Hynes E, Naroo S, Shah S. PRK in patients with a keratoconic topography picture. The concept of a physiological 'displaced apex syndrome'. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(1):25–8.
18. Koller T, Iseli HP, Donitzky C, Ing D, Papadopoulos N, Seiler T. Topography-guided surface ablation for forme fruste keratoconus. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2198–202.
19. Guedj M, Saad A, Audureau E, Gatinel D. Photorefractive keratectomy in patients with suspected keratoconus: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(1):66–73.
20. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(9):S812–8.
21. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Pallikaris IG. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for ectatic disorders: cretan protocol. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(12):1939.
22. Ertan A, Karacal H, Kamburo lu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea*. 2009;28(7):719–23.
23. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Grentzelos MA, Plaka AD, Limnopoulou AN, Kymionis GD. Topography-guided transepithelial PRK after intracorneal ring segments implantation and corneal collagen CXL in a three-step procedure for keratoconus. *J Refract Surg*. 2013;29(1):54–8.
24. Budo C, Bartels MC, van Rij G. Implantation of Artisan toric phakic intraocular lenses for the correction of astigmatism and spherical errors in patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 2005;21(3):218–22.
25. Alfonso JF, Palacios A, Montés-Micó R. Myopic phakic STAAR collamer posterior chamber intraocular lenses for keratoconus. *J Refract Surg*. 2008;24(9):867–74.
26. Kato N, Toda I, Hori-Komai Y, Sakai C, Arai H, Tsubota K. Phakic intraocular lens for keratoconus. *Ophthalmology*. 2011;118(3):605–605 e602.
27. Ambrósio Júnior R, Ambrósio Júnior R. A revolução dos lasers de femtossegundo na oftalmologia. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70(4):207–10.
28. Monteiro T, Alfonso JF, Franqueira N, Faria-Correia F, Ambrósio R Jr, Madrid-Costa D. Predictability of tunnel depth for intrastromal corneal ring segments implantation between manual and femtosecond laser techniques. *J Refract Surg*. 2018;34(3):188–94.
29. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Siganos CS, et al. Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1):54–7.
30. Park J, Gritz DC. Evolution in the use of intrastromal corneal ring segments for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(4):296–301.
31. Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg*. 2009;25(11):1034–7.
32. Seiler TG, Fischinger I, Senft T, Schmidinger G, Seiler T. Intrastromal application of riboflavin for corneal crosslinking. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4261–5.
33. Farid M, Steinert RF. Deep anterior lamellar keratoplasty performed with the femtosecond laser zigzag incision for the treatment of stromal corneal pathology and ectatic disease. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(5):809–13.
34. Price FW Jr, Price MO, Jordan CS. Safety of incomplete incision patterns in femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(12):2099–103.

35. Ambrosio R Jr, Faria-Correia F, Silva-Lopes I, Azevedo-Wagner A, Tanos FW, Lopes B, et al. Paradigms, paradoxes, and controversies on keratoconus and corneal ectatic diseases. *Int J Kerat Ectatic Corneal Dis.* 2018;7(1):35–49.
36. Luz A, Barbosa L, Fontes BM, Ramos I, Schor P, Ambrosio Jr R. Deep anterior lamellar keratoplasty for ectatic disease. *Int J Kerat Ectatic Corneal Dis.* 2013;2(1):20–17.
37. Silva CA, Schweitzer de Oliveira E, Souza de Sena Júnior MP, Barbosa de Sousa L. Contrast sensitivity in deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty. *Clinics (São Paulo).* 2007;62(6):705–8.
38. Faria-Correia F, Luz A, Ambrósio R Jr, Ambrósio R Jr. Managing corneal ectasia prior to keratoplasty. *Expert Rev Ophthalmol.* 2015;10(1):22–48.
39. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(8):1358–62.
40. Stulting RD, Trattler WB, Woolfson JM, Rubinfeld RS. Corneal crosslinking without epithelial removal. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(11):1363–70.
41. Mannis MJ, Segal WA, Darlington JK. Making sense of refractive surgery in 2001: why, when, for whom, and by whom? *Mayo Clin Proc.* 2001;76(8):823–9.
42. Ambrosio R Jr, Caldas DL, Silva RS, Pimentel LN, Valbon BF. Impacto da análise do “wavefront” na refractometria de pacientes com ceratocône. *Rev Bras Oftalmol.* 2010;29(5):294–300.
43. Alió JL, Peña-García P, Abdulla G F, Zein G, Abu-Mustafa SK. Comparison of iris-claw and posterior chamber collagen copolymer phakic intraocular lenses in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(3):383–94.
44. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):382–3.
45. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986;101(3):267–73.
46. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology.* 2004 Mar;111(3):440–6.
47. Ramos IC, Reinstein DZ, Archer TJ, et al. Unilateral Ectasia characterized by Advanced Diagnostic Tests. *Int J Ker Ect Cor Dis.* 2016;5(1):40–51.
48. Imbornoni LM, Padmanabhan P, Belin MW, Deepa M. Long-Term Tomographic Evaluation of Unilateral Keratoconus. *Cornea.* 2017;36(11):1316–24.
49. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(5):760–5.
50. Ambrósio Jr R, Ramos I. Avanços no diagnóstico e tratamento do Ceratocône: Temos uma nova sub-especialidade? Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=Eu1JDTqoVV0>
51. Ferreira-Mendes J, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomão MQ, Rodrigues-Barros S, Ambrósio R Jr. Enhanced Ectasia Detection Using Corneal Tomography and Biomechanics. *Am J Ophthalmol.* 2019;197:7–16.
52. Ambrósio R Jr, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomão MQ, Bühren J, Roberts CJ, et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg.* 2017;33(7):434–43.
53. Vinciguerra R, Ambrósio R Jr, Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morengi E, et al. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *J Refract Surg.* 2016;32(12):803–10.
54. Pahuja N, Kumar NR, Shroff R, Shetty R, Nuijts RM, Ghosh A, et al. Differential Molecular Expression of Extracellular Matrix and Inflammatory Genes at the Corneal Cone Apex Drives Focal Weakening in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5372–82.
55. Pahuja N, Kumar NR, Francis M, Shanbagh S, Shetty R, Ghosh A, et al. Correlation of Clinical and Biomechanical Outcomes of Accelerated Crosslinking (9 mW/cm² in 10 minutes) in Keratoconus with Molecular Expression of Ectasia-Related Genes. *Curr Eye Res.* 2016;41(11):1419–23.
56. Shetty R, Sathyanarayananmoorthy A, Ramachandra RA, Arora V, Ghosh A, Srivatsa PR, et al. Attenuation of lysyl oxidase and collagen gene expression in keratoconus patient corneal epithelium corresponds to disease severity. *Mol Vis.* 2015;21:12–25.
57. Shetty R, Nuijts RM, Nanaiah SG, Anandula VR, Ghosh A, Jayadev C, et al. Two novel missense substitutions in the VSX1 gene: clinical and genetic analysis of families with Keratoconus from India. *BMC Med Genet.* 2015;16(1):33.
58. Shetty R, Ghosh A, Lim RR, Subramani M, Mihir K, Reshma AR, et al. Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):738–50.
59. Seiler TG, Frueh BE, Seiler T, Cassagne M, Pierné K, Galiacy SD, et al. Tomography-Guided Customized CXL. *J Refract Surg.* 2017;33(8):571.
60. Seiler TG, Fischinger I, Koller T, Zapp D, Frueh BE, Seiler T. Customized Corneal Cross-linking: One-Year Results. *Am J Ophthalmol.* 2016;166:14–21.

Autor correspondente:

Renato Ambrósio Jr.

Prof. R. Ambrósio é consultor da OCULUS; Alcon; ZEISS; Essilor e Mediphacos.

Rua Conde de Bonfim 211/712 – Rio de Janeiro, RJ – 20.520-050, Brasil

Fone/fax: +55 21 2234-4233

E-mail: dr.renatoambrosio@gmail.com