

CAPÍTULO 25

DOI: 10.4322/978-65-995353-8-3-025

CROSSLINKING: TRATAMENTO EFICAZ PARA O CERATOCONO?

Fernanda Santiago¹, Gêssica Silva Cazagrande², Lucas Pereira da Silva Cavalieri³, Livia Oliveira Delgado Mota⁴

¹Universidade de Vassouras/UV (fefesanti@hotmail.com)

²Universidade de Vassouras/UV (gessica_cazao@hotmail.com)

³Universidade de Vassouras/UV (lucaspascalieri@gmail.com)

⁴Universidade de Vassouras/UV (livia.motaoftalmo@gmail.com)

Resumo

Objetivo: Esta revisão objetivou analisar a capacidade do crosslinking (CXL), independente da sua variabilidade de execução, em desacelerar a progressão do ceratocone (KC). **Método:** Foi realizada uma busca nas plataformas PubMed, LILACS e SciELO e um total de 24 artigos científicos foram selecionados e incluídos após a aplicação dos critérios. **Resultados e Discussão:** Através dos artigos analisados foi observado que o CXL obteve eficácia na totalidade dos estudos em que foi utilizado como tratamento. O mesmo obteve boa segurança na circulação sistêmica, diminuiu a exposição dos pacientes, apresentou-se viável e de baixo custo e diminui a necessidade de transplantes corneanos, além de ter melhorado parâmetros como a curvatura da córnea e a acuidade visual. **Conclusão:** Conclui-se que o crosslinking se mostrou eficaz em frear o ceratocone progressivo, o que resulta na melhora na qualidade de vida e bem estar do paciente.

Palavras-chave: Ceratocone; Crosslinking; Tratamento.

Área Temática: Temas Transversais.

E-mail do autor principal: fefesanti@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A córnea é uma membrana fibrosa e transparente presa à esclera (SRIDHAR, 2018), estando anteriormente à câmara anterior, íris e pupila. Seus principais constituintes estão o epitélio, a membrana de Bowman, o estroma, a camada de DUA (DUA et al., 2013; KHALED et al., 2017) - a membrana de Descemet e o endotélio, seguindo do exterior para o interior ocular. Além da refração da luz, a função da córnea é basicamente proteger o olho de agentes externos e da radiação ultravioleta (LUDWIG; LOPEZ; SEVENSMA, 2017).

O termo ceratocone (KC) vem do grego *kerato-idis* (córnea) e *konos* (cone) (ANDREANOS et al., 2017), é uma doença com uma incidência de 1 em 2.000 na população geral, tendo seu início ainda desconhecido e afetando jovens (WOLLENSAK, 2006) e podendo progredir até a terceira ou quarta década de vida (ANDREANOS et al., 2017; SHARIF; FOWLER; KARAMICHOS, 2018). Esta advém de uma ectasia ocular, ocorrendo uma protusão corneana, que a transforma em formato de cone, associado ao afinamento de sua espessura e a uma fibrose da córnea com posterior deterioração visual (SORKIN e VARSSANO, 2014).

O KC é uma doença não inflamatória progressiva e bilateral, apesar da maioria dos casos na literatura serem relatados como unilateral. Tal patologia é multifatorial e influenciada por agentes bioquímicos, fatores genéticos e ambientais (KHALED et al., 2017). Prevalece em ambos os sexos, porém a incidência é mais comumente encontrada no sexo masculino (MOHAMMADPOUR et al., 2017a).

No início da doença, as manifestações apresentam-se como astigmatismo miópico corneano, visão flutuante, visão reduzida e aberrações de ordem superior crescentes. Já em estágios avançados, há uma redução significativa da visão devido à alta miopia, às cicatrizes presentes na córnea, devido a rupturas da membrana de Descemet associado à hidropsia, e um astigmatismo irregular (LOUKOVITIS et al., 2019).

As melhorias da acuidade visual do KC incluem métodos atuais de tratamento, como os segmentos de anéis intracorneanos, ceratectomia fotorrefrativa e o uso de lentes de contato, que corrigem o erro refrativo que a patologia causa, não impedindo a progressão da doença (WOLLENSAK, 2006). Ao final do século XX, houve a introdução do crosslinking da córnea (CXL) nos meios de tratamento para o KC (MOHAMMADPOUR et al., 2017). Pela primeira vez, um novo método baseado nas ligações cruzadas de colágeno com a ajuda da irradiação ultravioleta A e o fotossintetizador riboflavina foi introduzido. Este tem como objetivo interferir no colágeno corneano de pacientes com ceratocone e mudar suas propriedades biomecânicas intrínsecas, impedindo de fato a progressão da doença (WOLLENSAK, 2006).

O CXL apresentou-se como uma inovação para combater a progressão do KC, utilizando como técnica a associação entre riboflavina (vitamina B2) e irradiação ultravioleta A (UV-A). A riboflavina desempenha um papel de fotossensibilizador, enquanto a UV-A é usada para elevar a formação de ligações químicas à base de colágeno, ou seja, ambas em associação visam promover fortalecimento do tecido corneano (ANDREANOS et al., 2017). Com os avanços da ciência e tecnologia, novas modificações no protocolo inicial de CXL foram adotadas a fim de fornecer resultados tão bons quanto os iniciais. Como exemplo de novas

perspectivas de CXL, o crosslinking acelerado (A-CXL) (VASTARDIS *et al.*, 2017) e o crosslinking personalizado (PiXL) (SHAJARI *et al.*, 2019 e MIRANDA *et al.*, 2016).

Desta forma, esse estudo visa questionar se o crosslinking cumpre sua funcionalidade no tratamento para o ceratocone progressivo analisando sua eficácia no manejo da doença e se houve alguma melhora da qualidade de vida dos pacientes, independente das variações de métodos em sua utilização.

2 MÉTODO

O uso das técnicas de crosslinking corneano se mostrou um tratamento eficaz para frear o ceratocone progressivo de forma a melhorar a qualidade de vida do paciente?

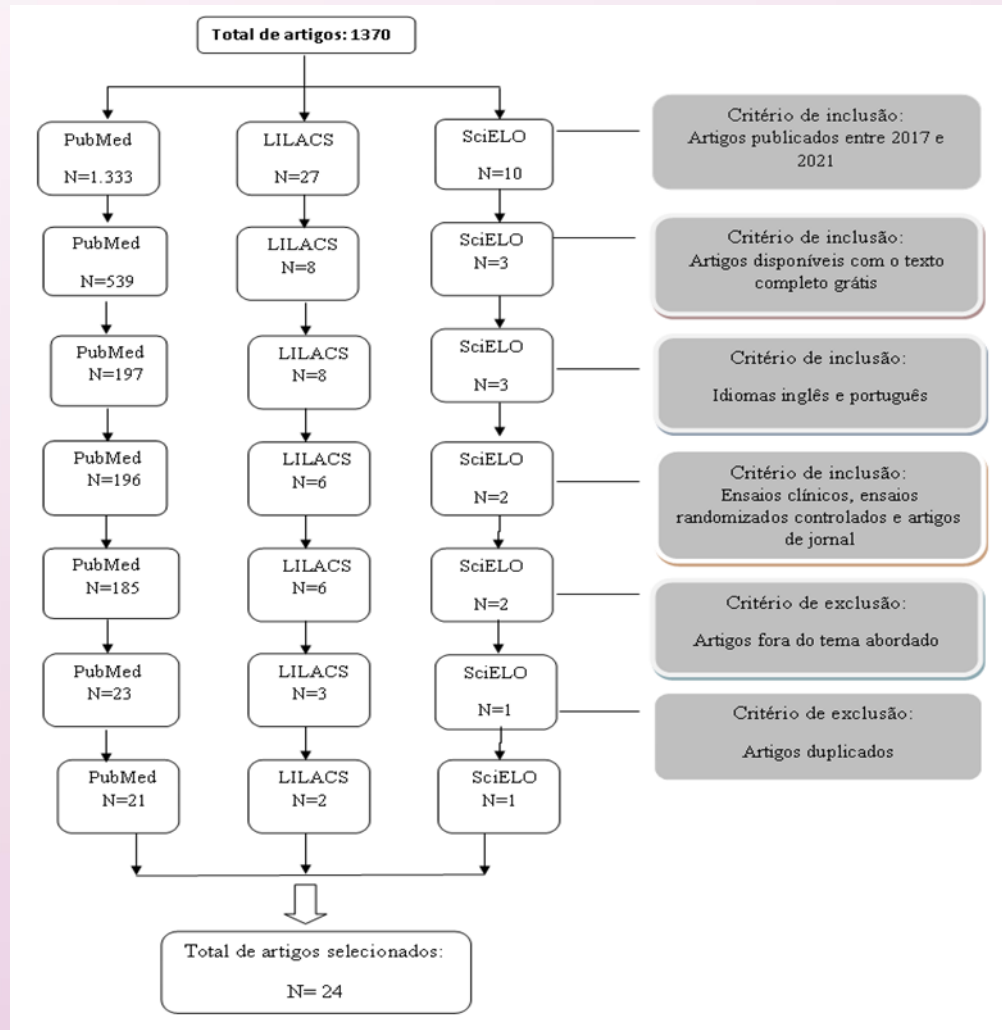
Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL), de abordagem qualitativa, utilizando como bases de dados o National Library of Medicine (PubMed), LILACS e Scientific Eletronic Library Online (SciELO). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: “Keratoconus”, “Crosslinking” e “Treatment”, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. Seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (SACHDEV; RAMAMURTHY, 2018).

Foram incluídos artigos publicados de 2017 até abril de 2021, no idioma inglês e português, de acesso livre e gratuito, e artigos cujos estudos eram classificados artigo de jornal, ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Excluindo trabalhos que não abordavam diretamente a temática ou não analisaram os efeitos do crosslinking no tratamento do ceratocone.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas, a busca resultou em um total de 1370 trabalhos analisados, 1333 selecionados da base de dados PubMed, 27 na base de dados LILACS e 10 da base de dados SciELO. Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados um total de 23 artigos da base PubMed, 3 da base LILACS e 1 artigo da base SciELO, sendo que 3 artigos foram retirados por estarem duplicados, 2 deles na plataforma PubMed e LILACS e 1 nas plataformas LILACS e SciELO, assim totalizando 24 artigos selecionados conforme representado na figura 1.

Figura 1. Fluxograma de identificação/seleção dos artigos selecionados nas bases PubMed, LILACS e SciELO.



Fonte: Autores, 2022.

Dos 24 estudos selecionados, 11 seguem a linha temporal retrospectiva e 8 prospectiva. Ademais, 3 são ensaios clínicos e 2 relatos de caso (Tabela 1). A totalidade dos estudos concordou e expôs que o crosslinking – independente das suas variáveis de metodologia e execução – foi eficaz para o tratamento do KC. Além disso, alguns métodos diferentes citados, como o crosslinking acelerado (A-CXL), o crosslinking personalizado (PiXL) e o crosslinking transepitelial acelerada pulsada (t-ACXL) mostraram-se capazes de frear o KC progressivo. Diante das análises, considera-se que os métodos em geral de CXL, mesmo com as diferenças no tempo e energia, obtiveram resultados satisfatórios (BOZKURT *et al.*, 2017).

Tabela 1. Tabela com as principais conclusões referentes à eficácia do tratamento do ceratocone com a técnica de crosslinking.

Autor	Ano	Tipo de Estudo	Nº	Conclusão
-------	-----	----------------	----	-----------

Kamiya K, Kanayama S, Takahashi M, Shoji N	2020	Observacional prospectivo	42*	Sim, o método com CXL personalizado foi eficaz para o KC.
Huang JR, Liao HF, Wan CH, Gong LM, He LF, Jiang HJ, et al.	2020	Estudo clínico, prospectivo, não randomizado e controlado	70	Sim, os métodos de CXL foram eficazes.
Ozek D, Karaca EE, Kemer OE	2020	Retrospectivo não randomizado	24	Sim, o A-CXL se mostrou eficaz em interromper a progressão do KC em córneas finas.
Tasçi YY, Taslipinar G, Eyidogan D, Saraç Ö, Çağil N	2020	Retrospectivo	27	Sim, o CXL se mostrou eficaz para interromper a progressão do KC.
Singh T, Taneja M, Murthy S, Vaddavalli PK	2020	Prospectivo e intervencionista	74*	Sim, o CXL é um método confiável para o tratamento do KC.
Stock RA, Brustollin G, Mergener RA, Bonamigo EL	2020	Retrospectivo	62	Sim, o A-CXL evidenciou ser mais eficaz do que o convencional.
Grisevic S, Gilevska F, Biscevic A, Ahmedbegovic-Pjano M, Bohac M, Pidro A	2020	Prospectivo	17	Sim, após o procedimento de CXL, não houve progressão do KC.
Grišević S, Gilevska F, Bišćević A, Ahmedbegović-Pjano M, Pidro A, Patel S, et al.	2020	Ensaio clínico	34	Sim, o CXL foi eficaz.
Ziaei M, Vellara H, Gokul A, Patel D, McGhee CNJ	2019	Prospectivo	40	Sim, o t-ACXL mostrou eficácia.
Marquez RL, Bueno LMP, Silva RSC, Ximenes RÁS, Salustiano LX, Marquez RL, et al.	2019	Transversal e retrospectivo	37	Sim, o CXL transepitelial foi eficaz. Houve melhora da acuidade visual e astigmatismo.
Bhattacharyya A, Sarma P, Das K, Agarwal B, Medhi J, Das Mohapatra SS	2019	Prospectivo	78*	Sim, o CXL com riboflavina se mostrou eficaz.
Shinzawa M, Kato N, Kasai K, Konomi K, Chai Y, Shimazaki J.	2019	Relato de caso	3	Sim, o CXL foi eficaz para a ST. Após o CXL não houve progressão do KC.
Kim CY, Kim MK	2019	Retrospectivo	18	Sim, o A-CXL demonstrou eficácia.
Moghadam RS, Akbari M, Alizadeh Y, Medghalchi A, Dalvandi R	2019	Prospectivo	27	Sim, o CXL padrão se mostrou eficaz estabilizando a acuidade visual e os parâmetros tomográficos da córnea.

Sachdev GS, Ramamurthy S	2018	Relato de caso	1	Sim, o PiXL (cross-linking personalizado) foi promissor no tratamento do KC.
Males JJ, Viswanathan D	2018	Comparativo, retrospectivo e não randomizado	21	Sim, os métodos de CXL convencional e acelerado foram eficazes.
Kortuem KU, Vounotrypdis E, Athanasiou A, Müller M, Babenko A, Kern C, et al.	2017	Monocêntrico, retrospectivo, não randomizado e não mascarado	241	Sim, o A-CXL foi tão eficaz quanto o convencional.
El-Massry AA-K, Dowidar AM, Massoud TH, Tadros BGD	2017	Prospectivo de intervenção	16	Houve eficácia dos parâmetros avaliados após o CXL.
Malik S, Humayun S, Nayyar S, Ishaq M	2017	Ensaio clínico randomizado	30	Sim, o CXL foi considerado eficaz.
Polat N, Gunduz A, Colak C	2017	Retrospectivo	32	Sim, o CXL foi eficaz na câmara anterior melhorando a acuidade visual nos portadores de KC.
Tiveron Jr MC, Pena CRK, Hida RY, Moreira LB, Branco FRE, Kara-Junior N	2017	Retrospectivo, analítico e observacional	74	Sim, o CXL promoveu estabilização do KC.
Tian M, Ma P, Zhou W, Feng J, Mu G	2017	Ensaio clínico	43	Sim, o CXL se mostrou mais eficaz para KC central.
Han Y, Xu Y, Zhu W, Liu Y, Liu Z, Dou X, et al.	2017	Coorte retrospectivo	101	Sim, o CXL se mostrou eficaz.
Bozkurt E, Ozgurhan EB, Akcay BIS, Kurt T, Yildirim Y, Günaydin ZK, et al.	2017	Retrospectivo	41	Sim, o CXL acelerado se mostrou eficaz.

*Número de olhos; CXL: crosslinking de córnea; KC: ceratocone; ST: Síndrome de Tourette; PiXL: crosslinking personalizado; A-CXL: crosslinking acelerado; t-ACXL: crosslinking transepitelial acelerada pulsada.

Fonte: Autores, 2022.

A investigação biomecânica de córneas humanas ectásicas iniciou-se a partir de 1980 revelando diferenças significantes na sua elasticidade comparada com córneas normais, indicando uma diminuição na rigidez em córneas com ceratocone (ANDREASSEN; SIMONSEN; OXLUND, 1980). A base microscópica destes achados ainda é desconhecida, mas acredita-se em uma redução das ligações cruzadas de colágeno corneano e também das ligações moleculares entre os proteoglicanos corneanos estromais (WOLLENSAK; IHME; SEILER, 1987).

Os primeiros estudos de CXL em olhos humanos iniciaram-se em 1998 na Universidade de Dresden, Alemanha, por Wollensak, Spoerl e Seiler (WOLLENSAK; SPOERL; SEILER, 2003). Até esse ano, nenhum tratamento conservador para ectasia corneana estava disponível. O princípio do crosslinking corneano pela combinação da irradiação ultravioleta A (UV-A) e o

fotossintetizador riboflavina é o aumento da rigidez corneana devido ao aumento das ligações intrafibrilares e interfibrilares entre as moléculas de colágeno da córnea levando à diminuição da progressão de ectasias corneanas (SPOERL; HUHLE; SEILER, 1998).

O crosslinking baseia-se em um procedimento usado para a estabilização mecânica e aumento da rigidez corneana em pacientes com o ceratocone a fim de reduzir a progressão, contribuindo para frear processos inflamatórios de afinamento da córnea. Entende-se que é um método minimamente invasivo que visa frear a progressão da doença, de modo a resgatar o amor próprio e o sentido da vida ao paciente (MIRANDA, 2016).

A técnica convencional baseia-se no desbridamento epitelial seguido de aplicação de riboflavina, que atua como fotoindutor e tem boa taxa de segurança na circulação sistêmica (PEREIRA *et al.*, 2018; MALES e VISWANATHAN, 2018), associada à luz ultravioleta (UVA) (EDWARDS, 2014). Com base nos estudos, inicialmente, o protocolo padrão ou “Protocolo de Dresden”, utiliza em torno de 3 mW/cm² de energia durante 30 minutos e obtém como resultado, uma dose luminosa ideal que faz do tratamento eficiente (SINGH *et al.*, 2020). A partir deste, surgiram variações como a diminuição do tempo e aumento da carga de energia, denominado CXL acelerado (A-CXL) (PEREIRA *et al.*, 2018). Tal alternativa foi bem aceita por diminuir a exposição do paciente, levando à redução de possíveis infecções oculares (SINGH *et al.*, 2020; SANTHIAGO, 2017).

Ao surgir os sintomas iniciais, as alterações refrativas podem ser corrigidas com o uso de óculos. Ao longo do tempo, se o astigmatismo passar a ser mais irregular, lentes de contato rígidas devem ser utilizadas na tentativa de melhorar a acuidade visual, porém, se mesmo assim tais lentes não puderem ser mais empregadas, o transplante de córnea torna-se a melhor opção para reabilitar a visão do doente (HOROVITZ; GARCIA; BECHARA, 2015). Destaca-se o surgimento do tratamento com o CXL, pois visa frear o KC que está progredindo e, consequentemente, diminuir os transplantes (MAIER; REINHARD; KOHLHAAS, 2019). Além disso, a técnica do CXL destaca-se, por ser de baixo custo, e uma alternativa viável em locais precários, nos quais não existem demandas suficientes de tecido corneano para a realização dos transplantes de córnea (KAMIYA *et al.*, 2020; MAIER; REINHARD; KOHLHAAS, 2019).

A eficácia do tratamento, considera se a progressão da doença foi interrompida, analisando longitudinalmente a curvatura da córnea (Kmáx) e parâmetros como acuidade visual e miopia (EDWARDS, 2014). Seu sucesso geralmente inicia-se em três meses após o CXL (GODEFROOIJ *et al.*, 2016), onde a melhora visual pode ser avaliada pela cartilha de Snellen, na qual após procedimento encontra-se, em média, entre 1 e 2 linhas, de 1 a 4 anos após o

tratamento (MAZZOTA, 2007). Ademais, uma progressão considerável nas leituras do Kmáx prova a eficácia em longo prazo e uma estabilidade significativa do avanço com a técnica do CXL, onde a curvatura obteve uma melhoria em 0,8 mm, 1,31 mm, 1,68 mm e 1,76 mm em 1, 2, 3 e 5 anos, respectivamente (CAPOROSSO *et al.*, 2010). Já a inclinação corneana obteve uma expressiva diminuição em 2,68 dioptrias (D) no primeiro ano, 2,21 D no segundo ano e após o terceiro ano reduziu em 4,84 D (IQBAL *et al.*, 2019).

Após o uso do CXL, o aperfeiçoamento visual pode ser atribuído também a uma melhoria na regularidade da simetria corneana e a entre os hemisférios da córnea, junto a melhora na estabilidade do filme lacrimal pré-corneano (CAPOROSSO *et al.*, 2010).

4 CONCLUSÃO

Por fim, conclui-se que o tratamento com o crosslinking e suas variáveis, é eficaz para frear a progressão do ceratocone. Ele deve ser considerado não só apenas para o fortalecimento da córnea, mas também para corrigir e melhorar a acuidade visual dos indivíduos portadores de KC, além de diminuir a necessidade de um método mais invasivo, como o transplante corneano. Tal melhoria a partir do tratamento com o CXL proporciona ao paciente o restabelecimento da autoestima, junto da autoconfiança, devido à melhora da visão e, consequentemente, resgatando a qualidade de vida tão sonhada pelos mesmos.

REFERÊNCIAS

ANDREANOS, K. D. *et al.* “Keratoconus Treatment Algorithm.” **Ophthalmology and therapy**, vol. 6, e.2. p.245-262, 2017.

ANDREASSEN, T. T.; SIMONSEN, A. H.; OXLUND, H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. **Experimental eye research**, v. 31, n. 4, p. 435-441, 1980.

BHATTACHARYYA, A. *et al.* Safety and efficacy of riboflavin-assisted collagen cross-linking of cornea in progressive keratoconus patients: A prospective study in North East India. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 51, n. 3, p. 157, 2019.

BOZKURT, Ercüment *et al.* Refractive, topographic, and aberrometric results at 2-year follow-up for accelerated corneal cross-link for progressive keratoconus. **Journal of Ophthalmology**, v. 2017, 2017.

CAPOROSSO, A. *et al.* Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. **American journal of ophthalmology**, v. 149, n. 4, p. 585-593, 2010.

DESHMUKH, R. *et al.* Current concepts in crosslinking thin corneas. **Indian journal of ophthalmology**, v. 67, n. 1, p. 8, 2019.

DUA, H. S. *et al.* Anatomia da córnea humana redefinida: uma nova camada pré-Descemet. **Oftalmologia**, v. 120, n. 9, pág. 1778-1785, 2013.

EDWARDS, A. M. Structure and general properties of flavins. **Methods in molecular biology**, vol. 1146, p.3-13, 2014.

EL-MASSRY, A. AK. *et al.* Evaluation of the effect of corneal collagen cross-linking for keratoconus on the ocular higher-order aberrations. **Clinical Ophthalmology** v. 11, p. 1461, 2017.

GASSEL, C. J. *et al.* Impact of Keratoconus Stage on Outcome After Corneal Crosslinking. **BMC Ophthalmology**, v. 22, n. 207, 2021.

GODEFROOIJ, D. A. *et al.* Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. **Acta ophthalmologica**, v. 94, n. 7, p. 675-678, 2016.

GRIŠEVIĆ, S. *et al.* Cross-linking treatment for better visual acuity. **Medicinski Glasnik**, v. 17, n.1, p.123-128, 2020.

GRISEVIC, S. *et al.* Keratoconus progression classification one year after performed crosslinking method based on ABCD keratoconus grading system. **Acta Informatica Medica**, v. 28, n. 1, p. 18, 2020.

HAN, Y. *et al.* Thinner corneas appear to have more striking effects of corneal collagen crosslinking in patients with progressive keratoconus. **Journal of Ophthalmology**, v. 2017, 2017.

HOROVITZ, R. N. C.; GARCIA, R.; BECHARA, S. J. Crosslinking: an updated and effective insight. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 74, p. 119-123, 2015.

HUANG, J.R. *et al.* Three-year clinical observation of the outcomes of transepithelial and epithelial-off accelerated corneal collagen crosslinking treatment for different types of progressive keratoconus. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 20, n. 2, p. 786-795, 2020.

IQBAL, M. *et al.* Visual and refractive long-term outcomes following standard cross-linking in progressive keratoconus management. **Clinical Ophthalmology**, v. 13, p. 2477, 2019.

KAMIYA, K. *et al.* Visual and topographic improvement with epithelium-on, oxygen-supplemented, customized corneal cross-linking for progressive keratoconus. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 10, p. 3222, 2020.

KHALED, M. L. *et al.* Molecular and histopathological changes associated with keratoconus. **BioMed research international**. **BioMed Research International**, v. 2017, 2017.

KIM, C. Y.; KIM, M. K. Effect of the retention ring-assisted continuous application of riboflavin in pulsed-light accelerated corneal collagen cross-linking on the progression of keratoconus. **BMC ophthalmology**, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2019.

KORTUEM, K. U. *et al.* Differences in corneal clinical findings after standard and accelerated cross-linking in patients with progressive keratoconus. *BMC ophthalmology*, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2017.

LOUKOVITIS, E. *et al.* The proteins of keratoconus: a literature review exploring their contribution to the pathophysiology of the disease. **Advances in Therapy**, v. 36, n. 9, p. 2205-2222, 2019.

LUDWIG, P. E.; LOPEZ, M. J.; SEVENSMA, K. E. Anatomy, head and neck, eye cornea. **Treasure Island**, 2017.

MAIER, P.; REINHARD, T.; KOHLHAAS, M. Corneal collagen cross-linking in the stabilization of keratoconus. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 116, n. 11, p. 184, 2019.

MALES, J. J.; VISWANATHAN, D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus. **Eye**, v. 32, n. 1, p. 32-38, 2018.

MALIK, S. *et al.* "Determining the efficacy of corneal crosslinking in progressive keratoconus." **Pakistan journal of medical sciences**, v. 33, n. 2, p.389-392, 2017.

MARQUEZ, R. L. *et al.* Analysis of the effectiveness of transepithelial crosslinking in patients with keratoconus. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 78, p. 287-292, 2019.

MAZZOTTA, C. *et al.* Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. **Clinical & experimental ophthalmology**, v. 35, n. 6, p. 580-582, 2007.

MIRANDA, A. L. C. *et al.* Percepção e qualidade de vida do paciente após cirurgia de ceratocone. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, p. 365-369, 2016.

MOGHADAM, R. S. *et al.* The outcome of corneal collagen cross-linking in patients with advanced progressive keratoconus: a 2-year follow-up study. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, v. 26, n. 1, p. 11, 2019.

MOHAMMADPOUR, M. *et al.* "Updates on Managements for Keratoconus." **Journal of current ophthalmology**, v. 30, e.2, p.110-124, 2017.

MOHAMMADPOUR, M. *et al.* Updates on corneal collagen cross-linking: Indications, techniques and clinical outcomes. **Journal of Current Ophthalmology**, v. 29, n. 4, p. 235-247, 2017.

OZEK, D.; KARACA, E. E.; KEMER, O. E. Accelerated corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin in thin keratoconic corneas: 2-year follow-up. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 83, n. 4, p. 277-82, 2020

PEREIRA, A. S. *et al.* **Metodologia da pesquisa científica**, 1. ed. Santa Maria, RS : UFSM, NTE, 2018.

POLAT, N.; GUNDUZ, A.; COLAK, C. The influence of corneal collagen cross-linking on anterior chamber in keratoconus. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 65, n. 4, p. 271, 2017.

RAISKUP-WOLF, F. *et al.* Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 34, n. 5, p. 796-801, 2008.

SACHDEV, G. S.; RAMAMURTHY, S. Corneal regularization following customized corneal collagen cross-linking. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 66, n. 9, p. 1310-1311, 2018.

SANTHIAGO, M. R. Cross-linking da córnea: protocolo padrão. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 76, p. 43-49, 2017.

SHAJARI, M. *et al.* Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. **Acta Ophthalmologica**, v. 97, n. 1, p. e22-e35, 2019.

SHARIF, R.; FOWLER, B.; KARAMICHOS, D. Collagen cross-linking impact on keratoconus extracellular matrix. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. e0200704, 2018.

SHINZAWA, Megumi *et al.* Corneal cross-linking for keratoconus caused by compulsive eye rubbing in patients with Tourette syndrome: Three case reports. **Medicine**, v. 98, n. 20, 2019.

SINGH, Tanu *et al.* Evaluation of safety and efficacy of different protocols of collagen cross linking for keratoconus. **Romanian Journal of Ophthalmology**, v. 64, n. 2, p. 158, 2020.

SORKIN, N.; VARSSANO, D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. **Ophthalmologica**, v. 232, n. 1, p. 10-27, 2014.

SPOERL, E.; HUHLE, M.; SEILER, T. Induction of cross-links in corneal tissue. **Experimental eye research**, v. 66, n. 1, p. 97-103, 1998.

SRIDHAR, M. S. Anatomia da córnea e superfície ocular. **Revista indiana de oftalmologia**, v. 66, n. 2, pág. 190, 2018.

STOCK, R. Al. *et al.* Efficacy of Standard and Accelerated (10 Minutes) Corneal Crosslinking in Keratoconus Stabilization. **Clinical Ophthalmology**, v. 14, p. 1735, 2020.

TAŞÇI, Y. Y. *et al.* Five-year long-term results of standard collagen cross-linking therapy in patients with keratoconus. **Turkish journal of ophthalmology**, v. 50, n. 4, p. 200, 2020.

TIAN, M. *et al.* Outcomes of corneal crosslinking for central and paracentral keratoconus. **Medicine**, v. 96, n. 10, 2017.

TIVERON, M. C. *et al.* Topographic outcomes after corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 1-year follow-up. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 80, p. 93-96, 2017.

VASTARDIS, I. *et al.* Recent Innovations in Collagen Corneal Cross-linking; a Mini Review.

The Open Ophthalmology Journal, v. 11, p. 217, 2017.

WOLLENSAK, G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. **Current opinion in ophthalmology**, v. 17, n. 4, p. 356-360, 2006.

WOLLENSAK, G.; SPOERL, E.; SEILER, T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. **American journal of ophthalmology**, v. 135, n. 5, p. 620-627, 2003.

WOLLENSAK, J.; IHME, A.; SEILER, T. New findings in keratoconus. Fortschritte der Ophthalmologie. **Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft**, v. 84, n. 1, p. 28-32, 1987.

ZIAEI, M. *et al.* Prospective 2-year study of accelerated pulsed transepithelial corneal crosslinking outcomes for Keratoconus. **Eye**, v. 33, n. 12, p. 1897-1903, 2019.