

Comparação entre crosslinking e anel intracorneano para tratamento de ceratocone em pacientes pediátricos

Comparison between crosslinking and intracorneal ring for treatment of keratoconus in pediatric patients

Comparación entre reticulación y anillo intracorneal para el tratamiento del queratocono en pacientes pediátricos

Bárbara Ellen Souza Rezende^{1*}, Andressa Menslin do Nascimento², Andreza da Silva Pontes³, Brenda Barreto dos Santos⁴, Bruna Cristina Silva Martins¹, Cibelle Maria Jacinta da Silva⁵, Deocárdio Cardoso Souto da Conceição⁶, Julia Gabriela Franck⁷, Thaynan Oliveira Nunes⁸, Henrique Moura Parreira⁹.

RESUMO

Objetivo: Comparar as técnicas crosslinking e segmento de anel intracorneano para tratamento de ceratocone na população pediátrica. **Revisão bibliográfica:** O ceratocone é uma doença que causa alteração da forma da córnea, que adquire o formato de cone, podendo causar miopia, astigmatismo e deficiências visuais no indivíduo acometido. A doença geralmente tem início na puberdade, e evolui até a idade adulta. Duas técnicas podem ser usadas na terapêutica do ceratocone nos pacientes pediátricos: crosslinking e segmento de anel intracorneano. O crosslinking é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo, que faz o uso de luz ultravioleta, e que tem como objetivo a estabilização da doença, evitando a sua progressão. O segmento de anel intracorneano, por sua vez, é uma técnica para remodelamento da córnea, na qual é implantado um anel, que diminui os erros de refração e causa a melhora da regularidade da superfície da córnea. **Considerações finais:** Pode-se inferir que o crosslinking é a melhor técnica para tratamento do ceratocone na população pediátrica, devido ao seu melhor prognóstico e segurança e às características negativas do uso do segmento de anel nesses indivíduos, tais como imprevisibilidade, agressividade e baixa adesão. Entretanto, mais estudos são necessários acerca do tema para uma conclusão mais fidedigna.

Palavras-chave: Ceratocone, Pediatria, Oftalmologia, Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos.

ABSTRACT

Objective: To compare crosslinking and intracorneal ring segment techniques for the treatment of keratoconus in the pediatric population. **Bibliographic review:** Keratoconus is a disease that causes changes in the shape of the cornea, which takes on the shape of a cone, which can cause myopia, astigmatism and visual impairments in the affected individual. The disease usually begins at puberty, and progresses into adulthood. Two techniques can be used in keratoconus therapy in pediatric patients: reticulation and intracorneal ring

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG), Betim - MG.

*E-mail: barbarahrezende53@hotmail.com

² Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville - SC.

³ Universidade Estadual do Amazonas (UEA), Manaus - AM.

⁴ Faculdade Estácio Alagoinhas (FEA), Alagoinhas - BA.

⁵ Universidade de Rio Verde (UniRV), Aparecida de Goiânia - GO.

⁶ Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo - SP.

⁷ Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel - PR.

⁸ Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Alfenas - MG.

⁹ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga - MG.

segment. Crosslinking is a minimally invasive surgical procedure, which uses ultraviolet light, and which aims to stabilize the disease, preventing its progression. The intracorneal ring segment, in turn, is a technique for remodeling the cornea, in which a ring is implanted, which refractive errors remain and causes an improvement in the regularity of the corneal surface. **Final considerations:** It can be inferred that crosslinking is the best technique for treating keratoconus in the pediatric population, due to its better prognosis and safety and the negative characteristics of the use of the ring segment, such as unpredictability, aggressiveness and low adherence. However, more studies are included on the topic for a more reliable conclusion.

Keywords: Keratoconus, Pediatrics, Ophthalmology, Ophthalmologic surgical procedures.

RESUMEN

Objetivo: Comparar las técnicas de reticulación y segmento de anillo intracorneal para tratamiento del queratocono en la población pediátrica. **Revisión bibliográfica:** El queratocono es una enfermedad que cambia forma de la córnea, que adquiere la forma de un cono, lo que puede provocar miopía, astigmatismo y alteraciones visuales en el individuo afectado. La enfermedad generalmente comienza en la pubertad y progresa hasta la edad adulta. Se pueden utilizar dos técnicas en la terapia del queratocono en pacientes pediátricos: reticulación y segmento de anillo intracorneal. La reticulación es un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo, que utiliza luz ultravioleta, y que tiene como objetivo estabilizar la enfermedad evitando su progresión. El segmento del anillo intracorneal, a su vez, es una técnica de remodelación de la córnea, en la que se implanta un anillo, cuyos errores refractivos persisten y provoca una mejora en la regularidad de la superficie corneal. **Consideraciones finales:** La reticulación es la mejor técnica para el tratamiento del queratocono en la población pediátrica, por su mejor pronóstico y seguridad y las características negativas del uso del segmento anular, como la imprevisibilidad, agresividad y baja adherencia. Sin embargo, se incluyen más estudios sobre el tema para una conclusión más confiable.

Palabras clave: Queratocono, Pediatría, Oftalmología, Procedimientos quirúrgicos oftalmológicos.

INTRODUÇÃO

O ceratocone é uma doença que consiste no afinamento do estroma resultando na alteração da forma da córnea, que passa a ter o formato de cone. Essa condição possui como possíveis causas a herança genética e o ato de esfregar os olhos. Além disso, pode estar mais presente na segunda década de vida, tendo como consequência a diminuição da acuidade visual de forma progressiva. O paciente acometido por ceratocone manifestará, além de deficiências visuais, miopia e astigmatismo, que tem sua gravidade aumentada com o passar do tempo (DINIZ ER, et al., 2021; PALIS FP, et al., 2016).

Estudos mostram que a doença possui prevalência variável entre as populações, ocorrendo em 1/2000 indivíduos. A patogênese do ceratocone pode sofrer influência genética devido às diferenças étnicas, sendo comprovado a presença de uma história familiar positiva em 10% dos pacientes pediátricos com ceratocone. Nesses pacientes, a doença propende a ser mais agressiva que no adulto, pois a córnea jovem possui ambiente mais dinâmico. Geralmente se inicia na puberdade e evolui até a terceira a quarta década de vida, quando normalmente para. Essa condição é mais debilitante e tem probabilidade maior de opacidade da córnea com subsequente ceratoplastia em jovens que em adultos. Isso provoca elevado impacto negativo na qualidade de vida da criança, já que a deficiência visual pode afetar o crescimento social e educacional (MUKHTAR S e AMBATI BK, 2018; ABOZAIID MA, 2017).

O Crosslinking (CXL) e o segmento de anel intracorneano têm sido usados como alternativas terapêuticas no tratamento do ceratocone na população pediátrica. O crosslinking tem se destacado por ser um procedimento cirúrgico minimamente invasivo que tem como finalidade estabilizar a doença, evitando assim a sua progressão. Essa técnica consiste na criação de ligações químicas adicionais, que tornam a córnea mais rígida, impossibilitando a evolução da patologia e consequente transplante de córnea (MARQUEZ RL, et al., 2019).

Outra opção de tratamento é o uso de segmento de anel intracorneano, que visa induzir o remodelamento da córnea, por meio de um efeito de encurtamento do arco na lamela. Isso possibilita mais uma opção de tratamento para pacientes com olhos claros e que são intolerantes a lente de contato. Essa técnica conta com as vantagens de ser um procedimento seguro, que objetiva a reversibilidade e estabilidade do quadro, proporcionando a recuperação da acuidade visual, pois diminui os erros de refração e melhora a regularidade da superfície da córnea, evitando assim a ceratoplastia (FERENCZY PAH, et al., 2015; BENIZ LAF, et al., 2016).

Diante disso, o objetivo deste estudo consiste em avaliar qual intervenção cirúrgica apresenta o melhor prognóstico, entre crosslinking e segmento de anel intracorneano, na população pediátrica, por meio de análise da literatura feita com cada técnica. A maior problemática é em razão da doença ser normalmente mais severa e de progressão mais rápida nesses pacientes.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Anatomia e fisiopatologia da doença

A ceratocone é caracterizada por uma alteração corneana de modo que o ápice corneano torna-se côncavo, afilado e tipicamente reduzido. Essa deformação resulta em perda visual, uma vez que compromete a refração habitual do processo fisiológico da visão e contribui para a opacificação da córnea. Além disso, a rigidez biomecânica da córnea também se torna reduzida nesta doença, provocando instabilidade mecânica em córneas com a condição. Esse quadro pode estar relacionado ao arranjo ortogonal alterado de fibrilas de colágeno e à redução dos níveis gerais de colágeno (CHOWDHURY K, et al., 2019; MCANENA L, et al., 2017).

A fricção crônica nos olhos facilita o desenvolvimento da doença, visto que induz ao remodelamento devido ao afinamento e perda da rigidez causado pelos microtraumas entre a conjuntiva palpebral e o epitélio corneano e o aumento da temperatura do epitélio palpebral. Além disso, ocorre também a elevação da pressão intra-ocular que resulta em uma maior curvatura corneana e um aumento da apoptose dos ceratócitos devido a um acúmulo de espécies reativas de oxigênio criados pela elevada secreção de mediadores inflamatórios (BEN-ELI H, et al., 2019).

Uma vez que a história familiar do ceratocone eleva o risco entre 15 a 67 vezes em crianças, recomenda-se que seja suspeitado em toda criança que possuir história positiva, astigmatismo que não pontue 20/20 na Tabela de Snellen, uma perda inexplicável da visão e um novo caso de astigmatismo. Portanto, é recomendado que seja feita a avaliação topográfica anual assim que possível, e caso tenha qualquer achado suspeito eleva-se a frequência do exame para cada 1 a 3 meses (EL-KHOURY S, et al., 2016).

Método Crosslinking

O crosslinking é o método terapêutico padrão ouro para a progressão do Ceratocone, o qual necessita do desbridamento da córnea de seu epitélio, removendo a barreira que impede a penetração total de riboflavina a 1%, que é administrada em gotas a cada 5 minutos, durante 30 minutos no estroma anterior. Após a absorção total da riboflavina pelo tecido corneano, ocorre a aplicação da luz ultravioleta- λ , gerando radicais livres responsáveis por reticular as moléculas de colágeno adjacentes, enrijecendo a córnea contra mais ectasia. Posteriormente, ocorre a instilação da riboflavina a cada 5 minutos, por 30 minutos adicionais. Essa técnica foi introduzida em 2003, dentro de diretrizes que se tornaram conhecidas como Protocolo de Dresden (BRASIL, 2016; PARKER J, et al., 2015; WOLLENSAK G, et al., 2003).

O primeiro procedimento proposto para o CXL foi o protocolo padrão (Dresden), o qual é o único aprovado atualmente pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos. Novos protocolos sugeridos teriam como finalidade diminuir o tempo do tratamento, mantendo ou aumentando a irradiância total. Um exemplo disso é o CXL Transepitelial, que tenta contornar a barreira do epitélio para aumentar a absorção da riboflavina, com a adição de dois agentes, o trometamol e ácido etilenodiaminotetracético de sódio. Entretanto, estudos demonstraram resultados opostos do esperado, diminuindo a penetração da riboflavina no estroma corneano (SYKAKIS E, et al., 2015; PEREZ-STRAZIOTA C, et al., 2018).

Método do anel intracorneano

O anel intracorneano é feito de material sintético e implantado na córnea provocando modificações refrativas e, também, na curvatura da córnea. Para evitar complicações e facilitar a colocação dos anéis, os implantes mudaram para uma forma segmentada, em formato de C, sendo chamados, atualmente, de segmentos de anel intracorneano. A forma de implantação do anel é pela criação de um túnel que pode ser feito de maneira manual ou por laser. Quando construída manualmente, pode gerar complicações como os defeitos epiteliais, perfuração e assimetria de profundidade. O uso do laser é benéfico, devido a técnica ser mais precisa pela programação do aparelho conforme profundidades predeterminadas. Além disso, há vários tamanhos e modelos a fim de se adequar da melhor forma para cada paciente (ABDELMASSIH Y, et al., 2017; FERENCZY PAH, et al., 2015).

Larco P, et al. (2021) ressalta que o implante é seguro, podendo ser realizado em crianças. Apesar disto, é preferível que se use em adolescentes com a fase terminal da doença pois crianças menores, além de apresentar tendências a esfregar os olhos, possuem um rápido desenvolvimento das córneas. Em adultos, a técnica necessita de uma córnea com pelo menos 400 μm , que não possui cicatriz e que nunca realizaram transplante (MUKHTAR S e AMBATI BK, 2018).

O resultado desta técnica depende da profundidade que o implante é colocado, sendo que para obter o efeito máximo os mesmos teriam que ser implantados entre 60 a 79% da espessura corneana obtida pelos exames do paciente pois se for mais profundo, ou seja, maior que 80% não se obtêm efeito e caso seja mais superficial, menor que 60%, além de ter efeito reduzido, possui uma taxa de complicações aumentada. Esta técnica é reversível, porém antes de se realizar outro procedimento deve-se esperar 3 meses após a retirada, uma vez que a córnea precisa voltar a sua forma original (PARKER J, et al., 2015).

Variáveis comparativas entre às técnicas de crosslinking

Após análise de resultados obtidos pela paquimetria corneana no ponto mais fino no pré, no pós-operatório e em um follow-up de um ano e em seguida aos cinco anos em pacientes que realizaram técnica de CXL, concluiu-se que apesar de ter uma redução, as córneas possuíam resultados comparáveis pois esse achado não era estatisticamente significativo ($p > 0.05$) (ZOTTA, et al., 2017). De acordo com Mcanena L, et al. (2017), em sua metanálise no follow-up de 2 anos a técnica do protocolo padrão obteve um aumento na espessura corneana, enquanto que a técnica transepitelial obteve em dois estudos uma redução significativa ($p < 0.03$) em uma média de -4 mm.

Mcanena L, et al. (2017) complementa ainda, a partir de 6 estudos que possuíam em conjunto 213 olhos operados com CXL de protocolo padrão, que havia melhora significativa na análise da acuidade visual não corrigida aos 6 meses e 1 ano. Todavia, ela perdia significância no follow-up de 2 anos. Há melhora da acuidade visual corrigida pela distância e da não corrigida pela distância em 30% para uma a duas linhas e 60% para 2 a 3 linhas no segundo ano, sendo que no final do quarto ano essa porcentagem alcançava 69% dos pacientes (PÉREZ-STRAZIOTA C, et al., 2018).

A densidade das células endoteliais se manteve estáveis no follow-up de 94 olhos em 6 meses e 1 ano, enquanto que o crosslinking transepitelial apresentou uma redução não significativa ($p = 0.07$). Em sua metanálise a taxa de progressão na técnica de CXL pode variar de 4 a 10% no 1, enquanto que no segundo ano ela pode chegar a até 10% (MCANENA L, et al., 2017). Este número é consistente na literatura da população adulta na qual aproximadamente 10% dos olhos vão desenvolver ceratocone recorrente em aproximadamente 20 anos após a ceratoplastia penetrante, uma das últimas linhas de tratamento para o ceratocone. O papel do crosslink seria arrastar a progressão da doença, que segundo as melhores evidências desde o seu surgimento em 2006, obtêm sucesso em mais de 90% dos casos (PARKER J, et al., 2015).

Os mais jovens aparentam ter uma maior taxa de progressão uma vez que 88% dos 59 olhos de crianças entre 9 e 19 anos progrediram nas visitas seguintes. Além disso, poderiam ser considerados fatores de risco para progressão, independentemente da Técnica, a espessura corneana mais fina que $< 450 \mu\text{m}$, uma elevação do centro posterior maior que $50 \mu\text{m}$, e uma ceratometria central maior que 50D, além disso é

considerado um fator de risco isolado bem estabelecido uma idade menor ($p < 0.0006$) (MUKHTAR S e AMBATI BK, 2018; LÉONI-MESPLIÉ SMB, et al., 2012; CHATZIS N, et al., 2012).

De acordo com Seiler T, et al. (2013), a incidência de complicações pela técnica de crosslinking em pacientes adultos não selecionados oscila entre 1 a 10%. Este achado corrobora com as taxas encontradas em pacientes pediátricos, entretanto, uma vez que envolve a retirada do epitélio, complicações como dor intensa, perda temporária da visão, infecções e neblina do estroma são as mais comumente associadas. A dor relatada no pós-operatório do crosslink é pior no 1º dia, sendo que 43% dos pacientes relatam dor 4 ou 5 de 5 cruces, reduzindo para apenas 24% dos pacientes no 2º, no entanto, é digno de nota que no estudo analisado houve a necessidade de se administrar paracetamol com codeína para alívio sintomático. A taxa de falha do tratamento pela técnica de crosslinking convencional em crianças foi de 23,1% quando comparada a técnica do protocolo acelerado que obteve 15,4% em um estudo com 78 olhos divididos em 2 grupos que não foram perdidos no follow-up (BAENNINGER P, et al., 2017; EVANGELISTA C e HATCH K, 2017; MCANENA L, et al., 2017; MUKHTAR S e AMBATI BK, 2017).

O CXL atua interrompendo a progressão do ceratocone comumente associado ao aumento da ceratometria em um valor de 2 dioptrias de acordo com os achados tomográficos. No que tange a ceratometria, vale ressaltar que se houver algum erro nessa medição o ceratocone pode se agravar. Diante desse cenário, outras variáveis foram utilizadas a fim de verificar tal progressão como a espessura da córnea, a idade do paciente e a curvatura posterior da córnea (OLIVO-PAYNE A, et al., 2019).

Técnica do implante de segmento de anel intracorneano

Olivo-Payne A, et al. (2019) ratifica quanto ao uso do implante de segmento de anel intracorneano (ICRS) que apesar de trazer bons resultados visuais e topográficos em pacientes pediátricos, não é muito utilizado devido a agressividade do ceratocone, a fricção ocular, a imprevisibilidade dos resultados e a baixa adesão dos pacientes além de não interromper sozinho a progressão do ceratocone. No entanto, a implantação de ICRS com CXL permitiu a reabilitação visual em crianças com ceratocone e baixa acuidade visual corrigida para longe, sendo, portanto, considerado um procedimento seguro e eficaz.

De acordo com Larco P, et al. (2021), a técnica de ICRS propicia uma uniformização da superfície da córnea e uma maior tolerância de lentes de contato, o que resulta em uma melhor qualidade visual e maior conforto do paciente. Embora o procedimento não tenha apresentado redução refrativa estatisticamente significativa, observou-se um relevante achatamento central da córnea, redução da magnitude do astigmatismo e melhora da acuidade visual corrigida à distância (CDVA).

As complicações por implante de anel intracorneano são raras, dentro deste espectro incluem-se extrusão do segmento do anel, neovascularização corneana, ceratite infecciosa, argolas noturnas, edema focal, migração do anel, embaçamento da córnea dentre outras. A colocação destes pode ocasionar perfurações em até 5% dos olhos, sendo que a curto prazo estas tendem a ocorrer em córneas finas e/ou íngremes e a longo prazo estas tendem a ocorrer pelo ato de esfregar os olhos (PARKER J, et al., 2015; MUKHTAR S e AMBATI BK, 2017).

Comparação entre prognósticos: CXL vs. ICRS

A progressão do ceratocone em pacientes pediátricos é agressiva, com aumento da taxa de hidropisia aguda da córnea, levando a uma maior necessidade de transplante de córnea para melhorar a visão, em comparação com o ceratocone em adultos. Em contrapartida, estudos mostraram que o CXL pode trazer benefícios no tratamento pediátrico melhorando o seu padrão topográfico e a sua acuidade visual (AMER I, et al., 2020).

Amer I, et al. (2020) aborda ainda que essa melhora da visão ocorre por meio de um mecanismo pelo qual o CXL reduz a inclinação da córnea e o astigmatismo. Diante disso, o CXL mostrou-se seguro e eficaz no tratamento do ceratocone pediátrico, de modo que, estudos adicionais ainda são necessários a fim de obter resultados duradouros. Realizar o implante dos anéis intracorneanos antes do crosslinking resulta em melhores resultados do que se realizar o inverso (MUKHTAR S e AMBATI BK, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão de literatura apresentada, é possível considerar que, entre crosslinking e segmento de anel intracorneano, o tratamento para ceratocone que apresenta melhor prognóstico em pacientes pediátricos é o cross-linking. Considerando-se que o implante de segmento de anel é mais imprevisível em crianças, que a progressão é mais agressiva nessa faixa etária, a adesão é baixa e a redução refrativa não se mostra significativa, o cross-linking mostra-se preferível ao retardar o avanço do ceratocone, ou seja, tem o prognóstico mais positivo. Apesar de que os estudos que tratam da comparação entre os dois métodos possuem rigor metodológico satisfatório e bons ensaios clínicos com pacientes pediátricos, ainda são escassos, sendo importantes mais pesquisas nesse campo a fim de obter resultados mais conclusivos e duradouros.

REFERÊNCIAS

1. ABDELMASSIH Y, et al. Safety and Efficacy of Sequential Intracorneal Ring Segment Implantation and Crosslinking in Pediatric Keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*, 2017; 178: 51-57.
2. ABOZAID MA. Sequential kerating implantation and corneal cross-linking for the treatment of keratoconus in children with vernal keratoconjunctivitis. *Clinical Ophthalmology*, 2017; 11: 1891 - 1895.
3. AMER I, et al. Long-Term Visual, Refractive and Topographic Outcomes of "Epi-off" Corneal Collagen Cross-Linking in Pediatric Keratoconus: Standard versus Accelerated Protocol. *Clin Ophthalmol*, 2020; 14: 3747-3754.
4. BAENNINGER P, et al. Pediatric Corneal Cross-linking: Comparison of Visual and Topographic Outcomes Between Conventional and Accelerated Treatment. *American Journal of Ophthalmology*, 2017; 183: 11-16.
5. BEN-ELI H, et al. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 2019; 19 (5): 526-534.
6. BENIZ LAF, et al. Intrastromal corneal ring segments delay corneal grafting in patients with keratoconus. *Arq Bras Oftalmol*, 2016; 79 (1): 30-2.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Crosslinking Corneano para Ceratocone. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS, 2016; 255:22.
8. CHOWDHURY K, et al. A randomised, controlled, observer-masked trial of corneal cross-linking for progressive keratoconus in children: the KERALINK protocol. *BMJ Open* 2019; 9: e028761.
9. DINIZ ER, et al. Corneal crosslinking efficacy in patients with keratoconus under 18 years of age. *Arq Bras Oftalmol*, 2021; 1- 6.
10. EL-KHOURY S, et al. Pediatric Keratoconus in a Tertiary Referral Center: Incidence, Presentation, Risk Factors, and Treatment. *Journal of Refractive Surgery*, 2016; 32 (8): 534-541.
11. EVANGELISTA C, HATCH K. Corneal Collagen Cross-Linking Complications. *Seminars in Ophthalmology*, 2017; 33 (1): 29-35.
12. FERENCZY PAVH, et al. Femtosecond-assisted intrastromal corneal ring implantation for keratoconus treatment: a comparison with crosslinking combination. *Arq Bras Oftalmol*, 2015; 78(2):76-81.
13. LARCO P, et. al. Intracorneal Ring Segment Implantation for the Management of Keratoconus in Children. *Vision*, 2021; 5(1).
14. MARQUEZ RL, et al. Análise da eficácia do crosslinking transepitelial em pacientes portadores de ceratocone. *Rev Bras Oftalmol*, 2019; 78 (5): 287- 92.
15. MCANENA L, et al. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*, 2016; 95(3): 229-239.
16. MUKHTAR S, AMBATI BK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int Ophthalmol*, 2018; 38 (5): 2257-2266.
17. OLIVO-PAYNE A, et al. Optimal management of pediatric keratoconus: challenges and solutions. *Clinical ophthalmology*, 2019; 13:1183-1191.
18. PALIS FP, et al. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in patients aged 9 to 14. *Rev Bras Oftalmol*, 2016; 75 (2): 84-8.
19. PARKER J, et al. Treatment options for advanced keratoconus: A review. *Survey of Ophthalmology*, 2015; 60 (5): 459-480.
20. PEREZ-STRAZIOTA C, et al. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratoconus Review. *Cornea*, 2018; 37 (6): 802-809.
21. SEILER T, et al. Komplikationen der Vernetzung der Hornhaut. *Der Ophthalmologe*, 2013; 110 (7): 639-644.
22. SYKAKIS E, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (3):CD010621.
23. ZOTTA P, et al. Long-term outcomes of corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2017; 21 (5): 397-401.
24. WOLLENSAK G, et al. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*, 2003; 135 (5): 620-627.