

**Edilana Sá Ribeiro Campêlo**

**EFEITO DA RIBOFLAVINA ORAL ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO  
SOLAR EM PACIENTES COM CERATOCONE EM PROGRESSÃO**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo – Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do Título de  
Doutor em Ciências

São Paulo  
2025

**Edilana Sá Ribeiro Campêlo**

**EFEITO DA RIBOFLAVINA ORAL ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO  
SOLAR EM PACIENTES COM CERATOCONE EM PROGRESSÃO**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo – Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do Título de  
Doutor em Ciências

**Orientador(a):**

Prof. Dr. Walton Nosé

**Coorientador(a):**

Profa. Dra. Bruna Vieira Oliveira Carvalho  
Ventura

Prof. Dr. José Alvaro Pereira Gomes

São Paulo

2025

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Antonio Rubino de Azevedo,  
Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

**Campêlo, Edilana Sá Ribeiro**

Efeito da riboflavina oral associada à exposição solar em pacientes com ceratocone em progressão / Edilana Sá Ribeiro Campêlo. - São Paulo, 2025.

xx, 96f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Oftalmologia e Ciências Visuais .

Título em inglês: Effect of oral riboflavin associated with sunlight exposure in patients with progressive keratoconus.

1. Ceratocone. 2. Riboflavina oral. 3. Exposição solar. 4. Topografia corneana. 5. Qualidade de vida. 6. Crosslinking corneano.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM OFTALMOLOGIA E**  
**CIÊNCIAS VISUAIS**

**Chefe do Departamento:**

Prof. Dr. Ivan Maynard Tavares

**Coordenador(a) do Curso de Pós-graduação:**

Prof(a). Dr(a). Denise de Freitas

**Edilana Sá Ribeiro Campêlo**

**EFEITO DA RIBOFLAVINA ORAL ASSOCIADA À EXPOSIÇÃO  
SOLAR EM PACIENTES COM CERATOCONE EM PROGRESSÃO**

Presidente da Banca:

Prof. Dr. Walton Nosé

---

Banca Examinadora:

Prof(a). Dr(a). Adriana dos Santos Forseto

---

Prof. Dr. Milton Ruiz Alves

---

Prof. Dr. Nicolas Cesário Pereira

---

Prof. Dr. Pablo Felipe Rodrigues

---

Data de aprovação: 23/01/2025

## **Dedicatória**

À maior conquista da minha vida: minha família! Ao meu querido esposo Fernando e ao amado filho Murilo, por todo o amor, paciência, sabedoria, compreensão e apoio incondicional ao longo da nossa caminhada. Vocês são minha força e inspiração!

Aos meus amados pais, Ana Elita e Edilson, aos saudosos avós (*in memoriam*) e aos queridos familiares e amigos, por me incentivarem, acreditarem em mim e vibrarem com minhas vitórias.

## **Agradecimentos**

Ao **DINTER** – Doutorado Interinstitucional entre a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e a Fundação Altino Ventura (FAV), duas renomadas instituições que, ao unirem forças, encurtaram distâncias e tornaram possível esta conquista ímpar.

Ao orientador, **Prof. Dr. Walton Nosé**, pela sua valiosa orientação, paciência e generosidade. Sou imensamente grata pela confiança que depositou em mim.

Aos coorientadores, **Profa. Dra. Bruna V. Ventura e Prof. Dr. José Alvaro Pereira Gomes**, pelo exemplo, incentivo e encorajamento à pesquisa. Agradeço por todo o conhecimento compartilhado.

À **Fundação Altino Ventura (FAV)**, em especial ao Departamento de Pesquisa, que acreditou no meu potencial e não mediu esforços para me apoiar. Essa conquista também é de vocês! Minha eterna gratidão por todo o suporte, incentivo e dedicação ao longo da minha trajetória profissional.

Ao **Hospital de Olhos de Pernambuco (HOPE - Recife e Caruaru)**, pelo acolhimento e apoio tão importantes ao longo dessa jornada.

Aos **colegas, preceptores, residentes, funcionários e diretores da FAV**, pelos ensinamentos e aprendizados, pela amizade, convivência e ajuda em incontáveis situações.

Aos **pacientes**, que ao serem ajudados, ajudaram-me a crescer como profissional e como pessoa. Agradeço por confiarem em nosso trabalho e nos permitirem contribuir com a ciência.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Altino Ventura (FAV), Recife/PE - Brasil.

*“Para tudo há uma ocasião certa;  
há um tempo certo para cada propósito debaixo do céu.”*

*(Eclesiastes 3:1)*

*“Pois dele, por ele e para ele são todas as coisas.*

*A ele seja a glória para sempre!*

*Amém.”*

*(Romanos 11:36)*

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar os efeitos da riboflavina oral associada à exposição solar nas alterações topográficas corneanas e na qualidade de vida relacionada à visão (QV) de pacientes com ceratocone (KCN) em progressão. **Métodos:** Estudo prospectivo, longitudinal, intervencionista, não randomizado e não mascarado, no qual os pacientes foram instruídos a ingerir 60 mg/dia ou 200 mg/dia de riboflavina oral e, duas horas depois, a se exporem à luz solar por 30 minutos/dia, entre 6 e 10 horas da manhã, sem óculos escuros, por três meses. Pacientes em fila de espera para *cross-linking* corneano (CXL) ou transplante de córnea, com características demográficas e topográficas semelhantes ao grupo de tratamento, foram incluídos no grupo controle, cujos dados foram coletados retrospectivamente. Pacientes com KCN em progressão, ambos os sexos,  $\geq 11$  anos de idade foram incluídos no estudo; já aqueles com antecedentes de CXL, implante de anel intraestromal, transplante de córnea, alergia não controlada foram excluídos. Os pacientes foram submetidos à avaliação oftalmológica completa e topografia de córnea no pré-tratamento, 6 e 12 meses pós-tratamento com riboflavina oral e exposição solar; os mesmos dados oftalmológicos foram obtidos do grupo controle a partir do prontuário eletrônico. O questionário NEI-VFQ-25, que avalia 12 domínios relacionados à QV, foi aplicado no pré e 12 meses pós-tratamento; os escores foram comparados ao grupo controle. **Resultados:** O estudo incluiu 127 participantes (212 olhos), distribuídos entre 50 pacientes (91 olhos) no grupo tratado com riboflavina 60 mg, 20 pacientes (30 olhos) no grupo tratado com riboflavina 200 mg e 57 participantes (91 olhos) no grupo controle. O tratamento com riboflavina 60 mg associado à exposição solar mostrou-se eficaz na estabilização do KCN, com melhora significativa nos parâmetros topográficos ( $K_{max}$ ,  $K_2$  e astigmatismo) após 12 meses de acompanhamento. O grupo controle apresentou um risco de progressão 1,8 vezes maior em comparação ao grupo tratado, que alcançou estabilização da doença em 72,5% dos olhos ( $p = 0,002$ ). O tratamento mostrou-se especialmente eficaz em participantes com córneas  $\geq 400 \mu m$ , onde o grupo controle apresentou um risco de progressão 3,85 vezes maior. Não foram observadas diferenças significativas entre as doses de 60 mg e 200 mg de riboflavina nesse subgrupo. Além disso, os pacientes tratados relataram melhora em 8/12 domínios

avaliados pelo NEI-VFQ-25, apresentando um escore global significativamente melhor ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** O tratamento com riboflavina oral associada à exposição solar pode ser uma alternativa promissora para o tratamento de ceratocone em progressão, trazendo uma melhor qualidade de vida relacionada à visão para o paciente.

**Descritores:** Ceratocone; Topografia corneana; Riboflavina oral; *Cross-linking*; Qualidade de vida.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the effects of oral riboflavin and sunlight exposure on corneal topographic changes and vision-related quality of life (QoL) in patients with progressive keratoconus (KCN). **Methods:** In this prospective, longitudinal, interventional, non-randomized, and unmasked study, patients received either 60 mg/day or 200 mg/day of oral riboflavin, followed two hours later by 30 minutes/day of sunlight exposure, between 6 and 10 a.m., without sunglasses, for three months. The control group included patients awaiting cross-linking (CXL) or keratoplasty with similar demographic and topographic characteristics; data for the control group were retrospectively collected. Patients aged 11 years or older with documented progressive keratoconus were eligible, while those with prior keratoplasty, CXL, or intrastromal ring, uncontrolled ocular allergy were excluded. Ophthalmological exams and corneal topography were conducted at baseline, 6, and 12-months post-treatment. The NEI-VFQ-25 questionnaire, which assesses 12 domains related to QoL, was applied at baseline and at 12-months post-treatment; the scores were compared to a control group. **Results:** A total of 127 participants (212 eyes) were included in the study. The riboflavin 60 mg group consisted of 50 patients (91 eyes), the riboflavin 200 mg group included 20 patients (30 eyes) and 57 participants (91 eyes) composed the control group. Treatment with 60 mg of riboflavin associated with sunlight exposure demonstrated efficacy in stabilizing KCN, with significant improvements in topographic parameters ( $K_{max}$ ,  $K_2$ , and astigmatism) after 12 months of follow-up. The control group had a 1.8 times higher risk of KCN progression compared to the treated group, which achieved disease stabilization in 72.5% of eyes ( $p = 0.002$ ). The treatment was particularly effective in participants with corneal stromal thickness  $\geq 400 \mu\text{m}$ , in whom the control group exhibited a 3.85 times higher risk of progression. No significant differences were observed between the 60 mg and 200 mg riboflavin doses in this subgroup. Additionally, treated patients reported improvements in 8 out of 12 domains evaluated by the NEI-VFQ-25, with a significantly better overall score ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Oral riboflavin treatment combined with sunlight exposure may be a promising alternative for treating progressive keratoconus, leading to improved quality of life for patients.

**Keywords:** Keratoconus; Corneal topography; Oral riboflavin; Cross-linking; Quality of life.

## Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
Lista de figuras.....	xvi
Lista de tabelas.....	xvii
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....	xviii
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>3</b>
2.1 Objetivo geral.....	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>4</b>
3.1 Função, estrutura e composição da córnea.....	4
3.1.1 Epitélio.....	5
3.1.2 Camada de Bowman.....	5
3.1.3 Estroma.....	6
3.1.4 Camada pré-Descemet ou camada de Dua.....	8
3.1.5 Membrana de Descemet.....	8
3.1.6 Endotélio.....	9
3.2 Ceratocone.....	11
3.2.1 Breve histórico.....	11
3.2.2 Aspectos epidemiológicos.....	13
3.2.3 Etiologia e fatores de risco.....	15
3.2.3.1 Fatores genéticos.....	15
3.2.3.2 Fatores ambientais.....	18
3.2.4 Alterações biomecânicas da estrutura da córnea relacionadas ao ceratocone.....	19
3.2.5 Detecção e avaliação da progressão do ceratocone - Principais métodos de diagnóstico para o ceratocone.....	21
3.2.6 Tratamentos adotados para o ceratocone.....	24
3.2.7 Qualidade de vida dos pacientes com ceratocone.....	28
3.3 Riboflavina.....	30
3.4 Irradiância corneana.....	33
3.5 Associação riboflavina oral e exposição solar.....	34

<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
4.1 Desenho do estudo.....	37
4.2 Participantes.....	37
4.3 Tratamento com riboflavina 60 mg e 200 mg.....	38
4.4 Avaliação oftalmológica.....	39
4.5 Qualidade de vida dos pacientes antes e após tratamento com riboflavina e exposição solar.....	40
4.6 Análise estatística.....	40
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
5.1 Grupo riboflavina 60 mg versus grupo controle.....	43
5.1.1. Avaliação geral do grupo riboflavina oral (60 mg) e exposição solar e grupo controle.....	43
5.1.2 Subanálise dos participantes com espessura estromal da córnea $\geq 400 \mu\text{m}$ .....	46
5.1.3 Subanálise dos participantes com espessura estromal da córnea $< 400 \mu\text{m}$ .....	47
5.2 Grupo riboflavina 200 mg versus grupo riboflavina 60 mg versus grupo controle.....	51
5.2.1 Avaliação geral dos grupos de tratamento com riboflavina oral (200 mg ou 60 mg) e exposição solar e grupo controle.....	51
5.2.2 Subanálise dos participantes com espessura estromal da córnea $\geq 400 \mu\text{m}$ .....	54
5.2.3 Subanálise dos participantes com espessura estromal da córnea $< 400 \mu\text{m}$ .....	56
5.3 Qualidade de vida dos participantes tratados com riboflavina 60 mg e grupo controle.....	58
5.4 Qualidade de vida dos participantes do grupo riboflavina 60 mg no pré- e pós-tratamento.....	59
5.5. Qualidade de vida dos participantes do grupo riboflavina 200 mg no pré- e pós-tratamento.....	59
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>67</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>79</b>
ANEXO 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Altino Ventura.....	79
ANEXO 2 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo.....	82

ANEXO 3 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.....	89
ANEXO 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	93

## Lista de Figuras

Figura 1. Anatomia da córnea. ....	4
Figura 2. Histomicrografia e esquema da organização estrutural do epitélio da córnea e da camada de Bowman. ....	5
Figura 3. Organização esquemática e histológica das camadas da córnea. ....	6
Figura 4. Imagens de microscopia eletrônica de transmissão do estroma anterior (A) e posterior (B) mostrando a organização lamelar das fibrilas de colágeno. ....	8
Figura 5. Estrutura da córnea e marcadores de suas células endoteliais. ....	10
Figura 6. Ilustrações da “córnea cônica” de Friedrich August von Ammon.....	11
Figura 7. Imagens de lâmpada de fenda mostrando protrusão da córnea. ....	12
Figura 8. Taxas de prevalência (A) e incidência (B) (por 100.000 pessoas) de ceratocone em todo o mundo. ....	14
Figura 9. Representação esquemática da córnea (seção transversal) mostrando as alterações microestruturais hipotéticas no estroma que podem levar ao início e à progressão do ceratocone. ....	21
Figura 10. Representação esquemática do protocolo de Dresden. ....	25
Figura 11. Esquema da estrutura química da riboflavina. ....	30
Figura 12. Fluxograma das etapas e distribuição dos participantes nos grupos de estudo.....	42
Figura 13. Fluxograma da evolução dos participantes tratados com riboflavina oral 60 mg e exposição solar durante os 12 meses de acompanhamento. ....	46
Figura 14. Topografias de dois casos, demonstrando ceratocone estável após riboflavina oral 60 mg e exposição à luz solar ....	49
Figura 15. Escores dos domínios do NEI-VQF-25 sobre a qualidade de vida relacionada à visão dos pacientes tratados com riboflavina 60 mg e exposição solar. *valores de $p < 0,05$ . ....	57

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Concentração de riboflavina em fluidos (mol/L) e órgãos do corpo humano (mol/Kg).....	31
Tabela 2. Concentrações máximas e tempo de máxima concentração de riboflavina no plasma sanguíneo.....	32
Tabela 3. Parâmetros utilizados para o cálculo da irradiância corneana.....	34
Tabela 4. Características demográficas e topográficas basais do grupo riboflavina 60 mg e grupo controle.....	43
Tabela 5. Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 60 mg (N = 91 olhos) e do grupo controle (N = 91 olhos) após 6 e 12 meses.....	45
Tabela 6. Pacientes com EEC $\geq 400 \mu\text{m}$ . Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 60 mg (N = 33 olhos) e grupo controle (N = 24 olhos) após 6 e 12 meses.....	47
Tabela 7. Pacientes com EEC $< 400 \mu\text{m}$ . Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 60 mg (N = 58 olhos) e grupo controle (N = 61 olhos) após 6 e 12 meses.....	48
Tabela 8. Características demográficas e topográficas basais dos grupos de tratamento (riboflavina 200 mg e 60 mg) e grupo controle.....	52
Tabela 9. Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 200 mg (N = 30 olhos), riboflavina 60 mg (N = 38 olhos) e do grupo controle (N = 31 olhos) após 6 e 12 meses.....	53
Tabela 10. Pacientes com EEC $\geq 400 \mu\text{m}$ . Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 200 mg (N = 14 olhos), riboflavina 60 mg (N = 14) e grupo controle (N = 11 olhos) após 6 e 12 meses.....	55
Tabela 11. Pacientes com EEC $< 400 \mu\text{m}$ . Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 200 mg (N = 16 olhos), riboflavina 60 mg (N = 24) e grupo controle (N = 20 olhos) após 6 e 12 meses.....	57
Tabela 12. Escores dos domínios do NEI-VFQ-25 sobre qualidade de vida relacionada à visão no pré e pós-tratamento com riboflavina 60mg e exposição solar (N = 46 participantes).....	59
Tabela 13. Escores dos domínios do NEI-VFQ-25 sobre qualidade de vida relacionada à visão no pré e pós-tratamento com riboflavina 200mg e exposição solar (N = 20 participantes).....	60

## Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

$\Delta$	Diferença
%	Porcentagem
$\mu\text{m}$	Micrômetro
AM	Antes do meio-dia (“ <i>ante meridiem</i> ”)
AS-OCT	Tomografia de coerência óptica do segmento anterior
AVD	Atividades de vida diária
BSCVA	Melhor acuidade visual corrigida com óculos, do inglês <i>best spectacle corrected visual acuity</i>
B2	Riboflavina (vitamina B2)
BPCDX	<i>Bioengineered porcine construct double crosslinked</i>
CAIRS	Segmentos de anel intraestromal alogênico da córnea, do inglês <i>corneal allogenic intrastromal ring segments</i>
cels/mm <sup>2</sup>	Células por milímetros quadrados
CXL	<i>Cross-linking</i> corneano
D	Dioptria
DALK	Ceratoplastia lamelar anterior profunda, do inglês <i>deep anterior lamellar keratoplasty</i>
dAc	Fator de acoplamento geométrico da córnea
dEc ( $\lambda$ )	Irradiância corneana
DP	Desvio Padrão
dPc ( $\lambda$ )	Irradiação global do céu ou do solo
ECD	Densidade de células endoteliais
EEC	Espessura estromal da córnea
et al.	e outros
FAD	Flavina adenina dinucleotídeo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

<b>FLABOLT</b>	Transplante da camada de Bowman assistido por laser de femtosegundo
<b>FMN</b>	Flavina mononucleotídeo
<b>h</b>	Hora
<b>HPLC</b>	Cromatografia líquida de alto desempenho
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICRS</b>	Segmento de anel corneano intraestromal, do inglês <i>intrastromal corneal ring segment</i>
<b>J/cm<sup>2</sup></b>	Jaules por centímetro quadrado
<b>KCN</b>	Ceratocone, do inglês <i>keratoconus</i>
<b>kg</b>	Quilograma
<b>Kmax</b>	Ceratometria máxima
<b>K<sub>2</sub></b>	Meridiano simulado mais curvo
<b>Máx.</b>	Máximo
<b>mg</b>	Miligrama
<b>Mín.</b>	Mínimo
<b>mm<sup>2</sup></b>	Milímetros quadrados
<b>mol/L</b>	Mols por litro
<b>mol/Kg</b>	Mols por quilo
<b>MPT</b>	Meses pós-tratamento
<b>mW/cm<sup>2</sup></b>	miliWatts por centímetro quadrado
<b>NEI-VFQ-25</b>	Questionário de função visual de 25 itens do <i>National Eye Institute</i>
<b>n.d</b>	Não datado
<b>nm</b>	Nanomêtro
<b>nmol/L</b>	Nanomol por litro
<b>PK</b>	Ceratoplastia penetrante, do inglês <i>penetrating keratoplasty</i>

<b>QV</b>	Qualidade de vida relacionada à visão, do inglês <i>vision-related quality of life</i> (QoL)
<b>S</b>	Sul
<b>SIMK</b>	Ceratometria simulada
<b>SRI</b>	Índice de regularidade de superfície
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral <i>alpha</i>
<b>TP</b>	Paquimetria mais fina, do inglês <i>thickness pachymetry</i>
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>UVA</b>	Ultravioleta A
<b>W</b>	Oeste

## 1 INTRODUÇÃO

Ceratocone (KCN) é uma doença degenerativa, geralmente bilateral e assimétrica, que começa na adolescência, caracterizada por encurvamento da córnea, afinamento estromal, astigmatismo irregular e perda da qualidade visual.<sup>(1)</sup> Trata-se de um distúrbio ectásico corneano progressivo, multifatorial, multigênico com padrões de herança complexa, em que fatores ambientais desempenham, eventualmente, um papel determinante na sua patogênese. Apesar de ser classicamente definida como uma doença não inflamatória, algumas pesquisas têm sugerido um componente inflamatório para o KCN.<sup>(2)</sup> É decorrente da instabilidade biomecânica entre as fibras de colágeno corneano e apresenta correlação com doenças atópicas, hereditárias e do colágeno, além do uso prolongado de lentes de contato e o hábito frequente de coçar os olhos.<sup>(3,4)</sup>

A promoção de ligações covalentes do colágeno corneano, pela técnica do *cross-linking* (CXL), introduziu um manejo cirúrgico para o KCN desde 1998,<sup>(5,6)</sup> com o objetivo de interromper a progressão da ectasia através de uma maior rigidez biomecânica da córnea.<sup>(7)</sup> A terapia se baseia na combinação de luz ultravioleta A (UVA), com irradiação total de 90 mW/cm<sup>2</sup>, associada à administração de riboflavina (vitamina B2) tópica, que atua como fotossensibilizador.<sup>(4,6)</sup> O CXL é o tratamento indicado para pacientes com doença em progressão documentada: aumento de pelo menos 1 dioptria (D) nos parâmetros ceratométricos em 12 meses; aumento de pelo menos 0,75 D nos parâmetros ceratométricos em 6 meses; aumento da miopia de 0,75 D em 12 meses em refração sob cicloplegia; perda de pelo menos duas linhas de visão, na melhor visão corrigida em 12 meses.<sup>(4)</sup>

A riboflavina apresenta como limitação a penetração inadequada no estroma corneano na presença de epitélio íntegro. O aumento da histerese corneana decorre da absorção da energia UVA, que gera radicais livres que induzem ligações entre as moléculas de colágeno, bem como ligações entre o colágeno e os proteoglicanos. A eficácia do procedimento e o grau de enrijecimento corneano são dependentes da variação da intensidade e da duração da irradiação da luz UVA.<sup>(1,4)</sup>

Reduzidas taxas de complicações foram descritas na literatura em relação ao tratamento com CXL. Dentre as principais complicações não infecciosas relatadas estão o aplanamento progressivo da córnea, o edema corneano e a opacidade

estromal, possivelmente decorrente da apoptose dos ceratócitos após desepitelização e alterações das fibras de colágeno que migram para o estroma anterior, no processo de cicatrização da córnea após procedimento.<sup>(8)</sup> Endotelite não infecciosa e infiltrados corneanos periféricos estéreis são também complicações não infecciosas possíveis de serem encontradas, causadas pela exposição direta dos raios UVA e reposta imune, respectivamente.<sup>(9)</sup> Dentre as complicações infecciosas do procedimento, acredita-se que a desepitelização corneana associada ao uso de lente de contato e corticosteroides tópicos após procedimento são fatores facilitadores para adquirir ceratite infecciosa após CXL.<sup>(2,8)</sup> O procedimento apresenta uma razão risco/benefício favorável, porém o CXL é um tratamento de custo elevado e pouco acessível a pacientes com menor poder aquisitivo, dificultando a sua incorporação em políticas públicas de saúde.<sup>(2,9-11)</sup>

A riboflavina é uma vitamina do complexo B (vitamina B2) solúvel em água, não permanecendo no corpo por longos períodos, importante em diversas reações enzimáticas.<sup>(12,13)</sup> Apresenta pico máximo de concentração plasmática duas horas após ingestão oral e administração intravenosa, e meia vida de 1,1 hora, sendo melhor absorvida quando ingerida juntamente com alimento.<sup>(13,14)</sup>

Neste sentido, o objetivo do estudo consiste em avaliar a eficácia do uso de riboflavina oral, associada à exposição solar, um tratamento de baixo custo, na estabilidade dos pacientes com ceratocone em progressão.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Investigar os efeitos da ingestão oral de riboflavina (vitamina B2) em combinação com a exposição solar nas alterações topográficas corneanas e qualidade de vida relacionada à visão de pacientes com KCN em progressão.

### **2.2 Objetivos específicos**

2.2.1 Avaliar o efeito da ingestão oral de riboflavina 60 mg ou 200 mg associado à exposição solar sobre a acuidade visual, a espessura corneana, a curvatura corneana e o astigmatismo corneano pré- e pós-tratamento (6 e 12 meses) e compará-los com o grupo controle;

2.2.2 Comparar a progressão do KCN no pré- e pós-tratamento entre o grupo que recebeu riboflavina oral 60 mg ou 200 mg e grupo controle;

2.2.3 Determinar o risco de progressão após tratamento com riboflavina oral 60 mg ou 200 mg e exposição solar em comparação com o grupo controle;

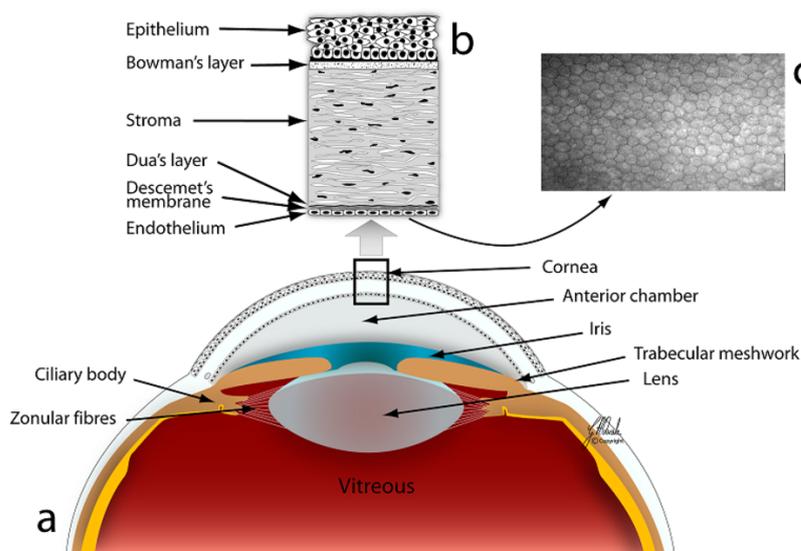
2.2.4 Identificar a repercussão da suplementação oral de riboflavina 60 mg ou 200 mg associada à exposição solar na qualidade de vida relacionada à visão dos pacientes pré- e pós-tratamento (12 meses) e compará-la com o grupo controle.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Função, estrutura e composição da córnea

O olho é uma estrutura biológica complexa, composta por múltiplos componentes inter-relacionados, cuja microestrutura é diretamente responsável por suas funções específicas dentro do sistema visual como um todo.<sup>(15-17)</sup> A córnea, junto com o filme lacrimal, é a primeira interface óptica do sistema visual.<sup>(16,18)</sup> Caracteristicamente avascular, a córnea possui como atributo principal a transparência, sendo a principal estrutura refrativa do olho responsável por direcionar a luz até a retina.<sup>(16,17,19)</sup> Além disso, a córnea também tem como funções proporcionar estabilidade mecânica e funcionar como uma barreira protetora contra traumas e agentes infecciosos.<sup>(15,17,19)</sup>

Normalmente, a córnea é mais fina na região central, com uma espessura que aumenta gradualmente em direção à periferia. Estima-se que em olhos saudáveis a espessura central média da córnea é de  $545 \pm 35 \mu\text{m}$  (variação, 440 - 650).<sup>(15,19)</sup> A córnea é constituída por seis camadas principais, organizadas da anterior para a posterior em: epitélio, camada de Bowman, estroma, camada pré-Descemet ou camada de Dua, membrana de Descemet e o endotélio (Figura 1).<sup>(18-21)</sup>

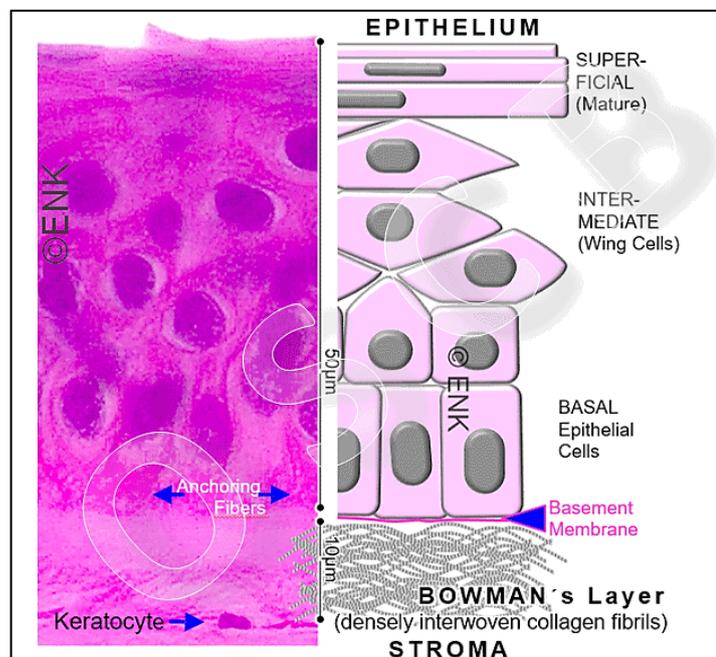


Fonte: Navaratnam et al. (2015).<sup>(22)</sup>

**Figura 1. Anatomia da córnea. (a) Secção da parte anterior do olho; (b) Secção da córnea ilustrando as seis camadas; (c) Imagem da microscopia confocal in vivo do endotélio da córnea**

### 3.1.1 Epitélio

O epitélio da córnea é composto por 5 a 7 camadas de células escamosas estratificadas, não queratinizadas e auto-renováveis, que estão sobrepostas a uma membrana basal constituída por laminina e fibrilas de colágeno do tipo IV (Figura 2).<sup>(18,23)</sup> É a estrutura responsável por suportar o filme lacrimal e manter a transparência para que a luz possa ser transmitida e manter o equilíbrio do microambiente da superfície ocular.<sup>(23,24)</sup> As ligações intercelulares entre as células epiteliais, como as junções estreitas e os desmossomos, formam uma barreira física contra agentes externos.<sup>(18)</sup>



Fonte: Knop, Knop (n.d).<sup>(25)</sup>

**Figura 2. Histomicrografia e esquema da organização estrutural do epitélio da córnea e da camada de Bowman.**

### 3.1.2 Camada de Bowman

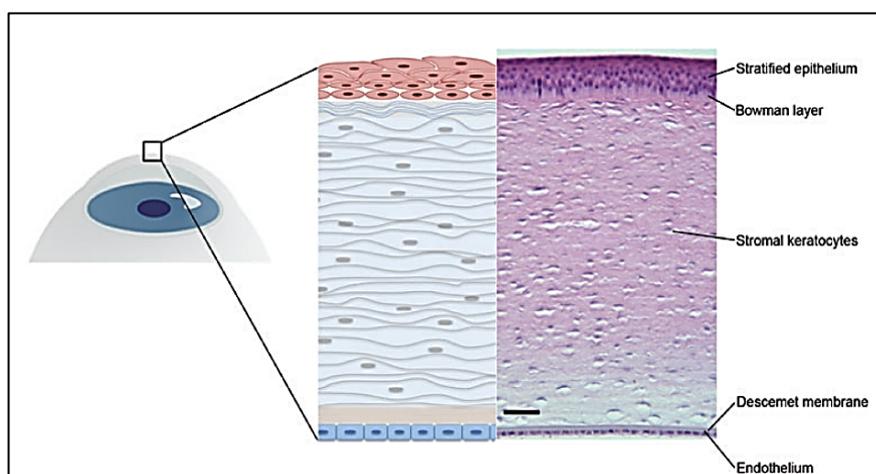
A camada de Bowman é um tecido conectivo com espessura de aproximadamente 8 a 12 µm, acelular, composta principalmente por fibrilas de colágeno tipo I e V (Figura 2). A camada está localizada entre o epitélio, em contato direto com a membrana basal epitelial na porção anterior, e o estroma.<sup>(18,19)</sup> Com relação ao estroma, a porção posterior da camada de Bowman torna-se contínua com

ele, sendo frequentemente descrita como uma região modificada da porção anterior do estroma.<sup>(19)</sup> No entanto, a camada de Bowman se diferencia pela orientação distinta das fibras de colágeno, que se entrelaçam de forma aleatória para formar uma lâmina densa, e pela constituição, já que o estroma é formado principalmente por colágeno do tipo I e as fibrilas são ligeiramente maiores do que as encontradas na camada de Bowman.<sup>(18)</sup>

A função exata da camada de Bowman na córnea ainda é incerta, porém estudos têm sugerido que ela pode desempenhar múltiplos papéis, incluindo proteção contra a radiação solar e contribuição para a estabilidade biomecânica da córnea. Sua função estrutural está associada à manutenção da forma e da integridade tectônica da córnea, como observado em casos de ectasia, em que a degeneração precoce dessa camada é um dos primeiros indicadores da doença. Além disso, a camada de Bowman pode atuar na regulação do processo de cicatrização, ajudando a preservar a transparência da córnea após traumas.<sup>(20,26–28)</sup>

### 3.1.3 Estroma

O estroma é a camada central da córnea com uma espessura de aproximadamente 470  $\mu\text{m}$ , o que corresponde a aproximadamente 90% da espessura corneana. A estrutura do estroma é composta por células chamadas queratócitos, responsáveis por produzir e decompor o colágeno, além de outros componentes da matriz extracelular (principalmente proteoglicanos e água) e por fibras de colágeno (Figura 3).<sup>(17,19)</sup>



Fonte: Ghezzi, Rnjak-Kovacina, Kaplan (2015).<sup>(29)</sup>

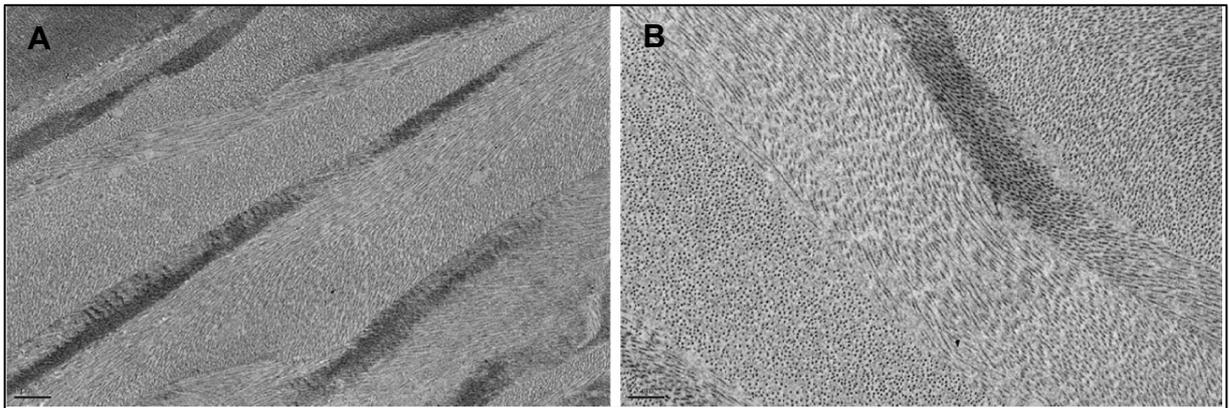
Figura 3. Organização esquemática e histológica das camadas da córnea.

O estroma pode ser separado em região anterior, média e posterior, que se diferenciam pela organização das fibras de colágeno, nível de hidratação, propriedades biomecânicas e densidade celular.<sup>(30)</sup> A porção anterior tem 30% mais queratócitos, com uma maior concentração na porção mais próxima à camada de Bowman. Além disso, a região é caracterizada por um maior cruzamento das fibras de colágeno e uma maior concentração de sulfato de dermatan, um glicosaminoglicano fundamental na fibrilogênese e no arranjo das fibras colágenas na matriz extracelular. Já a porção posterior é mais rica em sulfato de queratan, um mucopolissacarídeo mais hidrofílico que o sulfato de dermatan, que é responsável por regular processos celulares, como proliferação e migração.<sup>(17,18,20)</sup>

As fibrilas de colágeno do estroma são organizadas como fibras que formam lamelas, que variam entre 0,5 - 250  $\mu\text{m}$  de espessura e até 2,5  $\mu\text{m}$  de largura.<sup>(17)</sup> Estima-se que o número de lamelas no estroma humano central é de aproximadamente 300, destacando-se que nem todas são paralelas à curvatura da córnea. As fibrilas localizadas dentro da lamela estão organizadas paralelamente, enquanto na lamela adjacente as fibrilas são orientadas em uma direção perpendicular próximo a 90° (Figura 4).<sup>(30)</sup>

Na porção anterior do estroma, algumas lamelas são inseridas obliquamente na camada de Bowman e o tamanho varia entre 10 a 40  $\mu\text{m}$  e a espessura, entre 0,2 a 2,5  $\mu\text{m}$ . Por outro lado, a porção posterior apresenta mais lamelas com domínios organizados, com um tamanho de 60 a 120  $\mu\text{m}$ . De maneira geral, o diâmetro das fibrilas humanas está entre 25 e 35 nm e o espaço interfibrilar de cerca de 57 nm (centro a centro).<sup>(17,30,31)</sup>

As lamelas do estroma são compostas de heterofibrilas formadas por colágeno I e colágeno V, onde o colágeno tipo V, que está no centro, é circundado pelo colágeno tipo I.<sup>(26)</sup> O estroma da córnea também apresenta estrias, que correspondem às ondulações das lamelas e são compostas predominantemente por colágeno tipo VI, lumican e queratan.<sup>(17,30,31)</sup> Essas estrias geralmente se originam na membrana de Descemet, localizada no estroma posterior, e seguem um padrão oblíquo em forma de V em direção à camada de Bowman. Elas estão associadas a variações na rigidez do tecido e desempenham um papel importante no comportamento biomecânico da córnea, ajudando a absorver aumentos na pressão intraocular e choques externos.<sup>(30)</sup>



Fonte: Formisano et al. (2021).<sup>(31)</sup>

**Figura 4. Imagens de microscopia eletrônica de transmissão do estroma anterior (A) e posterior (B) mostrando a organização lamelar das fibrilas de colágeno. Em uma lamela, as fibrilas têm a mesma orientação e, em uma lamela adjacente, as fibrilas têm uma orientação diferente, aproximadamente perpendicular. Barra de escala: 0,5  $\mu\text{m}$ .**

Os arranjos em forma de redes de fibrilas de colágeno regulares e bem espaçadas dentro do estroma facilitam a claridade óptica ao promover a interferência destrutiva de todos os raios de luz dispersos, exceto aqueles na direção do feixe de luz incidente.<sup>(18)</sup>

### 3.1.4 Camada pré-Descemet ou camada de Dua

A face mais posterior do estroma forma uma fina camada acelular (15  $\mu\text{m}$  de espessura), composta principalmente por colágeno I, fortemente aderida à membrana de Descemet. Esta nova camada é chamada de camada pré-Descemet ou camada de Dua, formada por 5 a 8 lâminas finas de feixes de colágeno, firmemente compactados correndo em direções longitudinal, transversal e oblíqua. É importante na ceratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), pois é uma camada forte e resiste à dissecação do ar da membrana Descemet.<sup>(21)</sup>

### 3.1.5 Membrana de Descemet

A membrana de Descemet, que está localizada entre o endotélio e a camada de Dua, é uma matriz densa e espessa, relativamente transparente e acelular. A camada é formada principalmente por fibrilas de colágeno tipo IV e laminina, e tem como principal função fornecer suporte para a monocamada de células endoteliais da

córnea. Desta forma, a estrutura é responsável por permitir a passagem bidirecional de nutrientes e macromoléculas entre o estroma corneano e o humor aquoso.<sup>(18,32)</sup>

Como a córnea é um tecido avascular, a passagem de nutrientes através da membrana de Descemet é essencial para o metabolismo dos queratócitos, nervos e epitélio.<sup>(32)</sup> O colágeno tipo VIII, organizado em uma matriz de treliça hexagonal, cria uma estrutura porosa que mantém essa arquitetura aberta, permitindo a adequada difusão de nutrientes para o estroma.<sup>(26,30)</sup>

Outras funções desempenhadas pela membrana de Descemet incluem a manutenção da estrutura, homeostase e transparência da córnea. Com relação a sua função biomecânica, a membrana de Descemet auxilia na curvatura posterior da córnea, que é um importante fator no poder refrativo geral da córnea, embora seja difícil isolar seu efeito do estroma posterior. A membrana também apresenta propriedades elásticas, que desempenham uma função importante na manutenção geral da estrutura e da curvatura de toda a córnea.<sup>(26,33)</sup>

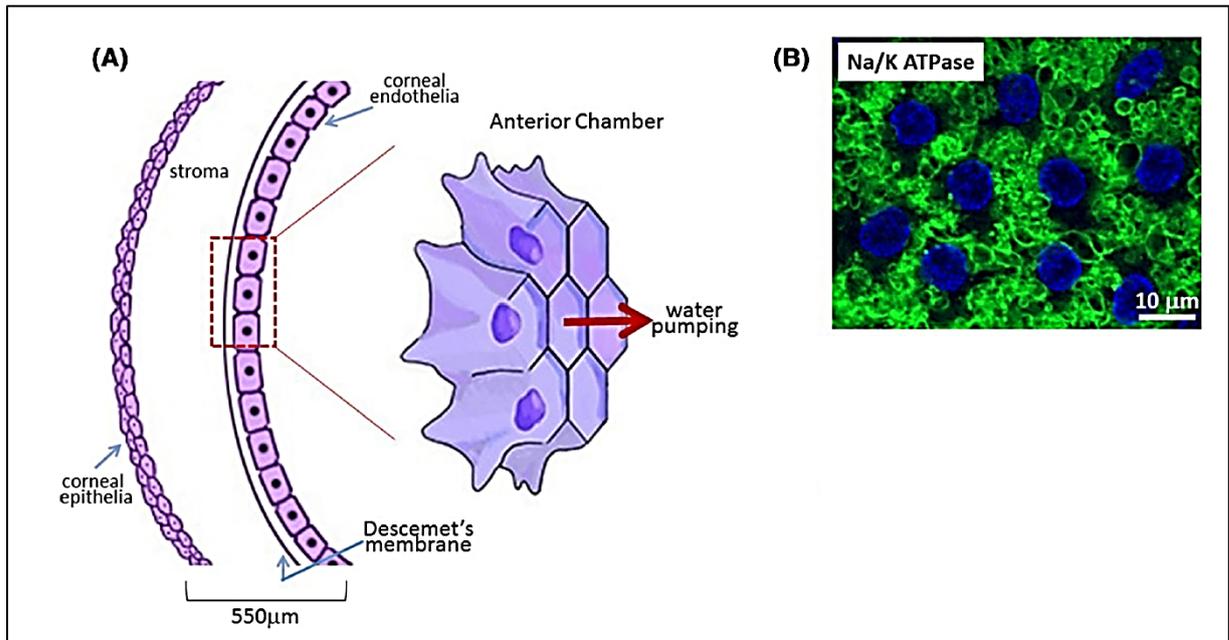
Danos ao endotélio e à membrana de Descemet podem levar a diferenciação dos fibroblastos (queratócitos ativados) e dos fibrócitos derivados da medula óssea em miofibroblastos. Essas células produzem grandes quantidades de matriz extracelular desorganizada, tendo como resultado a opacificação da córnea.<sup>(32)</sup>

### **3.1.6 Endotélio**

O endotélio é uma monocamada formada por células hexagonais estreitamente interdigitadas com junções apertadas apicais não contínuas. Os seres humanos nascem com cerca de 5.000 células endoteliais/mm<sup>2</sup>, que diminuem gradualmente com o tempo, atingindo em média 2.400 células/mm<sup>2</sup> na idade adulta, portanto, ao contrário do epitélio, as células mortas do endotélio não são renovadas (Figura 5).<sup>(19,33)</sup>

Essa camada apresenta junções estreitas, mas é relativamente mais permeável e descontínua. Como resultado, o humor aquoso, rico em nutrientes, consegue se difundir passivamente no estroma devido à pressão de embebição gerada pelos proteoglicanos hidrofílicos e pela barreira endotelial. Portanto, a principal função dessa estrutura é regular o nível de hidratação no estroma, assegurando tanto a transparência da córnea quanto o transporte adequado de nutrientes.<sup>(19,34)</sup>

O endotélio da córnea mantém a deturgescência do estroma por meio de dois mecanismos: um passivo, através da função de barreira proporcionada pelas junções apertadas entre as células endoteliais, e outro ativo, pela ação das bombas de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, que transportam solutos e água da córnea de volta para a câmara anterior.<sup>(18)</sup>



Fonte: Meir et al. (2020).<sup>(35)</sup>

**Figura 5. Estrutura da córnea e marcadores de suas células endoteliais. A - Esquema mostrando a estrutura da córnea e suas células endoteliais. B - Fotografia da imunocoloração *in situ* com vários marcadores na córnea humana. O painel superior exibe a distribuição lateral da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (verde). O núcleo é mostrado em azul. A barra de escala representa 10  $\mu\text{m}$ .**

Devido ao importante papel que a camada endotelial desempenha na homeostase da córnea, danos às células endoteliais podem levar ao aumento da sua permeabilidade. Consequentemente, a incapacidade de manter a deturgescência faz com que o estroma se torne espesso, inchado e turvo, levando à perda da visão.<sup>(33)</sup>

Sob o ponto de vista mecânico, a organização do tecido da córnea é complexa e está relacionada principalmente ao arranjo em forma de rede regulares e bem espaçadas de fibrilas e lamelas de colágeno no estroma, permitindo a claridade ótica.<sup>(15)</sup> Quanto a resistência à tração da córnea, estudos sugerem que o epitélio, a membrana de Descemet e o endotélio apresentam forças relativamente fracas, enquanto a contribuição da camada de Bowman ainda é controversa. O estroma seria a estrutura responsável pela maior parte da força da córnea. Além disso, 40% da parte anterior do estroma da córnea é a região mais forte, enquanto os 60% posteriores do

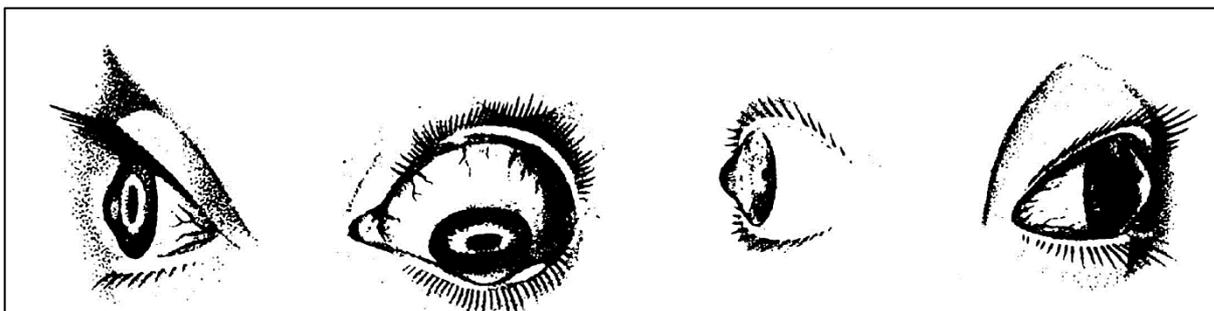
estroma é pelo menos 50% mais fraco, de acordo com estudos de resistência à tração em córneas de doadores humanos.<sup>(16)</sup>

Todavia, é importante destacar que é o conjunto dessas seis camadas que mantêm uma lente clara essencial para a visão.<sup>(18,26)</sup> Ademais, essa estrutura também é necessária para manter um equilíbrio delicado, complexo e contínuo entre rigidez, força, elasticidade e resistência ao estresse gerado por forças internas e externas, como manter a forma esférica do olho, absorver pequenos impactos e a variação da pressão intraocular.<sup>(16)</sup> A biomecânica da córnea desempenha um papel crucial na definição da forma e, conseqüentemente, do poder refrativo. Portanto, alterações na córnea, seja por doenças, traumas ou procedimentos cirúrgicos, podem impactar significativamente a visão.<sup>(36)</sup>

## 3.2 Ceratocone

### 3.2.1 Breve histórico

Após a primeira descrição do ceratocone (KCN) em 1736, por Benedic Duddell, diversas terminologias foram introduzidas na literatura, como prolapsos córneos, córnea cônica, córnea em forma de pão de açúcar e *procidencia corneae*.<sup>(37,38)</sup> Em 1841, Friedrich August von Ammon forneceu as primeiras ilustrações do que chamou de “córnea cônica” (Figura 6).<sup>(38)</sup> Pickford, em 1844, descreveu o KCN como uma condição intratável e devastadora para a visão e destacou o pouco conhecimento que havia sobre a doença.<sup>(38)</sup> Apenas em 1854, John Nottingham publicaria uma descrição detalhada da doença no artigo “*Practical Observations on Conical Cornea and on the Short Sight and Other Defects of Vision Connected with it*”.<sup>(37)</sup>



Fonte: Gokul et al. (2016).<sup>(37)</sup>

Figura 6. Ilustrações da “córnea cônica” de Friedrich August von Ammon - 1841.

Nesse artigo, Nottingham descreveu, mesmo com recursos limitados, já que na época as observações eram feitas a olho nu ou com uso de lentes de aumento, as características do KCN: protrusão da córnea, ápice excêntrico e o afinamento, bem como descreveu o que hoje se conhece como sinal de Rizzuti, em que a córnea apresenta brilho cintilante decorrente da sua curvatura peculiar à reflexão luminosa e refração associadas (Figura 7).<sup>(38)</sup> Com a invenção da lâmpada de fenda, o conhecimento sobre as características do KCN tornou-se mais detalhado e amplamente difundido. Além disso, avanços tecnológicos, como a tomografia de córnea, permitiram uma análise mais precisa do formato dessa estrutura, fornecendo informações essenciais para melhorar o manejo da doença.<sup>(37,38)</sup>



**Fonte:** Arquivo da autora (2024).

**Figura 7. Imagem mostrando protrusão da córnea.**

Com base no conhecimento adquirido desde as primeiras observações até o presente, o KCN pode ser definido como uma doença progressiva, caracterizada pelo afinamento e protrusão central e/ou paracentral da córnea, resultando em astigmatismo irregular e afinamento bilateral, frequentemente assimétrico, que pode levar à perda grave da visão.<sup>(38–40)</sup>

Por muito tempo, o KCN foi descrito como uma doença não inflamatória, já que não atende a todos os critérios clássicos de uma doença inflamatória, como neovascularização ou infiltração de células inflamatórias.<sup>(41)</sup> No entanto, estudos mostrando a presença de citocinas, radicais livres e enzimas proteolíticas na córnea de pacientes com KCN têm levantado questionamentos quanto à ausência de reposta inflamatória.<sup>(41,42)</sup>

### 3.2.2 Aspectos epidemiológicos

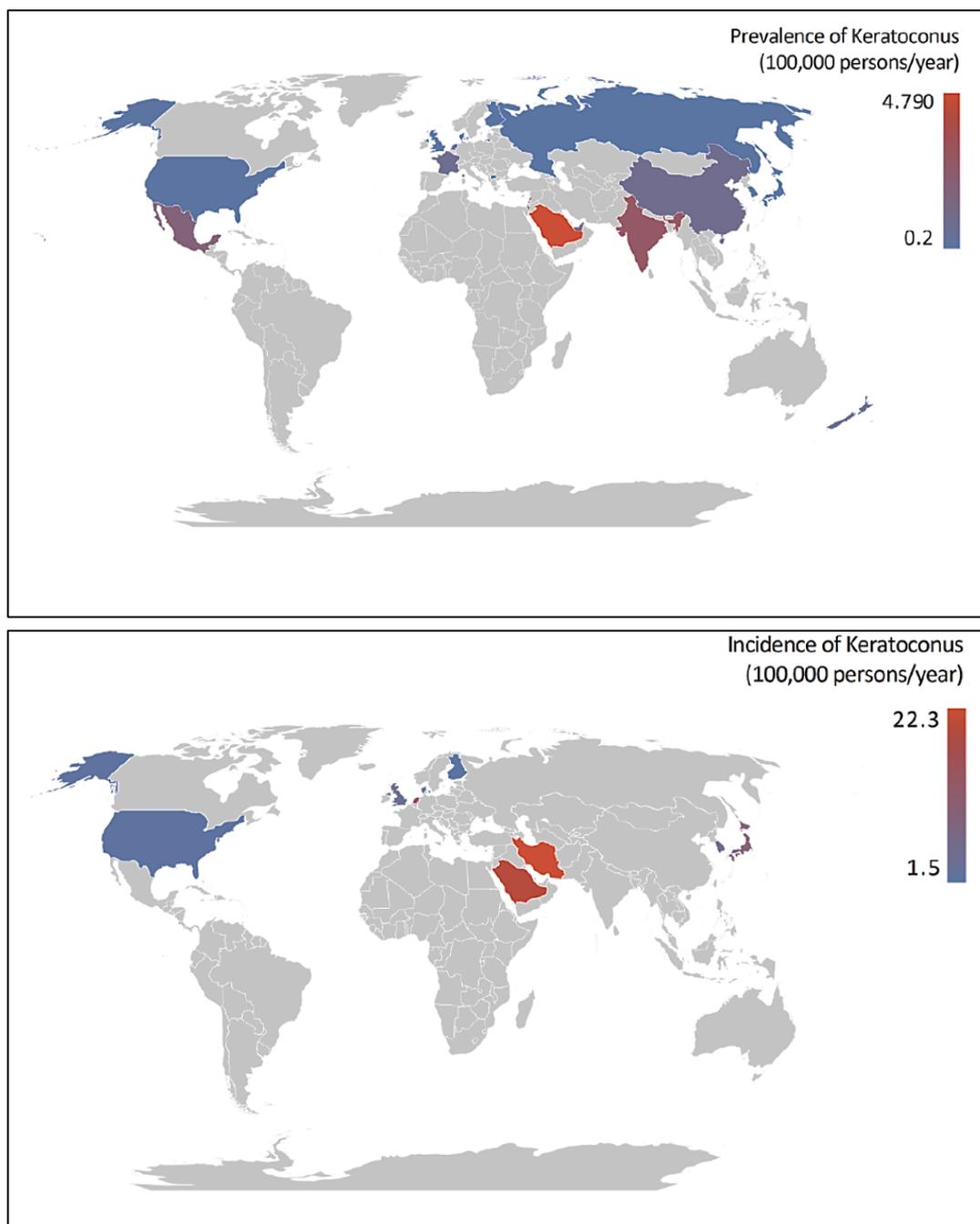
Nos primeiros anos de estudo sobre incidência/prevalência do KCN as ferramentas diagnósticas disponíveis, como retinoscopia “em tesoura” e reflexos irregulares da ceratometria, eram capazes de identificar apenas casos avançados da doença. Consequentemente, acreditava-se que o KCN fosse uma doença rara, e a estimativa de incidência era de menos de 1 caso para cada 2.000 pessoas.<sup>(38,43)</sup>

Os avanços em técnicas diagnósticas mais sofisticadas foram essenciais para traçar um perfil epidemiológico do KCN mais fidedigno. A ampla utilização de topógrafos e tomógrafos da córnea, junto com *softwares* mais avançados, que conseguem calcular parâmetros ceratométricos mais precisos, têm permitido a detecção do KCN nos estágios iniciais, aumentando os índices epidemiológicos nos últimos anos, e a introdução precoce de intervenções que estacionem a progressão da doença. Graças a esses estudos, sabe-se agora que o KCN é mais comum do que se pensava.<sup>(38,44)</sup>

Cabe ressaltar que, embora as ferramentas diagnósticas tenham melhorado significativamente a detecção do KCN, diferenças na metodologia e desenho dos estudos, fatores genéticos, localizações geográficas, exposições ambientais, critérios e instrumentos de diagnóstico podem influenciar as estimativas de incidência/prevalência da doença.<sup>(39)</sup> Dessa forma, a prevalência do KCN varia amplamente, dependendo da população e localização. A doença é particularmente prevalente em populações asiáticas e no Oriente Médio.<sup>(38)</sup>

Uma meta-análise publicada por Hashemi et al. em 2019, realizada com 29 estudos de 15 países, estimou uma prevalência global de 1,4 por 1.000.<sup>(39)</sup> As variações nas taxas de prevalência e incidência foram estimadas entre 0,2 e 4.790 por 100.000 pessoas e entre 1,5 e 25 por 100.000, respectivamente (Figura 8).<sup>(38,39)</sup>

No Brasil não existem estudos específicos sobre a incidência ou prevalência de KCN. Por isso, é necessário realizar estudos epidemiológicos no país para compreender melhor a ocorrência da doença nessa população. Esse conhecimento pode orientar a formulação de estratégias em programas de saúde pública, visando reduzir a perda visual e, conseqüentemente, o impacto socioeconômico causado pelo KCN.<sup>(5)</sup>



Fonte: Santodomingo-Rubido et al. (2022).<sup>(44)</sup>

Figura 8. Taxas de prevalência (A) e incidência (B) (por 100.000 pessoas) de ceratocone em todo o mundo.

Com relação ao sexo, a população masculina é a mais afetada com prevalência de 20,6 casos por 1.000 homens, enquanto a prevalência em mulheres é de 18,3 casos por 1.000.<sup>(39)</sup> Em populações pediátricas, a taxa de prevalência é ainda mais alta, variando de 5,2 por 1.000 na Nova Zelândia a 47,9 por 1.000 na Arábia Saudita.<sup>(38,45)</sup> Uma revisão da literatura publicada em 2020 mostrou que o KCN se inicia, geralmente, na puberdade e que a maior taxa e velocidade de progressão ocorrem em pacientes pediátricos.<sup>(45,46)</sup>

Cerca de 30% das crianças e adolescentes apresentam KCN no estágio 4 contra 8% dos adultos, indicando que quanto mais jovem o paciente, maior o risco de progressão rápida.<sup>(46)</sup> Essa diferença na progressão da doença poderia estar associada a fatores estruturais e biomecânicos da córnea: a rigidez da córnea aumenta de forma aproximadamente linear com a idade, enquanto a viscosidade diminui com a idade.<sup>(46,47)</sup>

### **3.2.3 Etiologia e fatores de risco**

A etiologia exata do KCN ainda permanece desconhecida, porém estudos sugerem que possa envolver fatores genéticos e ambientais.<sup>(48)</sup> A genética do KCN ainda não é completamente elucidada, e os estudos que a investigam são frequentemente influenciados por fatores como exposição a raios UV, localização geográfica, fricção ocular, atopia e uso de lentes de contato. De forma semelhante, pesquisas sobre o impacto da exposição aos raios UV também sofrem influência de variações na origem étnica e da consanguinidade, o que dificulta a compreensão clara dos mecanismos envolvidos.<sup>(49)</sup>

#### **3.2.3.1 Fatores genéticos**

O envolvimento de fatores genéticos se baseia em estudos que mostram um nível de concordância na expressão da doença em gêmeos monozigóticos, em comparação com gêmeos dizigóticos, e um histórico familiar positivo em 6% a 25% dos casos.<sup>(50)</sup> Uma revisão da literatura apontou que a maioria dos casos de KCN familiar segue um padrão de herança autossômica dominante com penetrância incompleta, embora, recentemente, alguns autores tenham passado a assumir o KCN

como uma doença complexa e multigênica.<sup>(42,48-51)</sup> O KCN também pode estar associado a mais de 20 síndromes genéticas, como a síndrome de Down, síndrome de Marfan e síndrome de Ehlers-Danlos.<sup>(52)</sup>

Os genes que têm sido mais consistentemente relacionados ao KCN incluem:<sup>(51,52)</sup>

- o sistema visual homeobox 1 (VSX1): A expressão do VSX1 é alterada apenas em ceratócitos durante a cicatrização de feridas, e não em condições normais, apoiando a hipótese recente de que o KCN pode ser uma distrofia inflamatória, diferente do que se pensava anteriormente. No entanto, faltam evidências sólidas ligando o VSX1 à patogênese do KCN;
- o gene superóxido dismutase 1 (SOD1): está relacionado aos efeitos de espécies reativas de oxigênio; foi encontrado expresso diferencialmente em córneas normais versus KCN. Localizado no cromossomo 21, a ligação SOD1 ao KCN foi proposta devido à associação com a Síndrome de Down;
- o gene da proteína dedo de zinco 469 (ZNF 469): é um fator de transcrição que regula a síntese de colágeno na córnea e está envolvido na síndrome da córnea quebradiça; mutações raras no ZNF469 foram observadas em 33% de uma população com KCN;
- a via do fator de crescimento transformador-8 (TGF8): participa da regulação da composição da matriz extracelular;
- o gene do fator de crescimento transformador  $\beta$ -induzido (TGFB1): desempenha um papel em interações entre células e proteínas de colágeno;
- o microRNA 184 (MIR184): abundante no epitélio da córnea; a mutação no gene MIR184, localizado no cromossomo 15, foi identificada em uma família da Irlanda do Norte afetada com catarata e KCN. O fato de a mesma mutação ter sido encontrada em pacientes afetados por síndromes complexas envolvendo não apenas KCN, mas também a íris e o endotélio, deixa incerteza se a mutação no MIR184 é relevante também para formas isoladas de KCN;
- os genes da família da lisil oxidase (LOX): enzima que catalisa a ligação cruzada covalente de colágeno e elastina no espaço extracelular, controlando as propriedades mecânicas do tecido conjuntivo, incluindo o estroma da córnea. Uma segunda mutação foi relatada em famílias equatorianas afetadas com KCN autossômico dominante. A genotipagem extensiva de diferentes

coortes de KCN ao redor do mundo, incluindo indivíduos iranianos, chineses e tchecos, reforçam a hipótese de que os polimorfismos da LOX estão associados ao KCN. A descoberta de que a alteração do gene LOX pode ser responsável pelo KCN é particularmente interessante porque representa um dos poucos casos em que as alterações genômicas estão associadas a uma hipótese patogênica plausível (ou seja, reticulação deficiente na córnea);

- o gene codificador de calpastatina (CAST): A calpastatina é um inibidor de calpaínas, que são proteases intracelulares. Os polimorfismos da CAST foram associados ao KCN em dois estudos e as calpastatinas também são expressas diferencialmente em córneas normais versus KCN;
- o gene DOCK9: está localizado no cromossomo 13129. O mecanismo patológico desencadeado por essa mutação não está claro e a relevância dessa mutação para o KCN não autossômico dominante permanece obscura.

Mais recentemente, 3 estudos de associação em todo o genoma usando grandes tamanhos de amostra sugeriram associação de RAB3GAP1 (subunidade 1 da proteína ativadora da RAB3 GTPase) e HGF (fator de crescimento de hepatócitos) ao KCN e encontraram uma associação significativa de PNPLA2 (domínio 2 de fosfolipase semelhante à patatina) ao KCN. Além disso, variações em mais de 30 genes foram descobertas como associados à espessura central da córnea, mostrando associação nominal com KCN. Portanto, a genética do KCN ainda é mal-entendida e requer estudos maiores, com técnicas genômicas avançadas.<sup>(49)</sup>

Estudos têm reportado também um maior risco de KCN em pacientes de descendência consanguínea. Um estudo realizado em Israel mostrou que filhos de pais consanguíneos de primeiro ou segundo grau tinham quatro vezes mais chances de desenvolver o KCN do que crianças de casais não consanguíneos.<sup>(53,54)</sup> Um estudo realizado com estudantes árabes mostrou que os filhos de pais consanguíneos tinham 5,1 vezes mais risco de desenvolver KCN do que filhos de pais não consanguíneos,<sup>(54)</sup> corroborando com a hipótese de que a consanguinidade é um fator de risco.

### 3.2.3.2 Fatores ambientais

Os fatores ambientais incluem esfregar os olhos, atopia, síndrome da pálpebra caída, uso de lentes de contato, gravidez e distúrbios do hormônio da tireoide, sendo o ato de esfregar os olhos, o principal. De fato, o risco de desenvolver KCN é cerca de 3 vezes maior em pessoas que habitualmente esfregam os olhos em comparação com pessoas que não esfregam os olhos.<sup>(39)</sup> Ao esfregar o olho, o paciente causa a liberação de fatores inflamatórios na córnea e alterações mecânicas na sua estrutura.<sup>(38,49)</sup>

Os principais fatores de risco identificados na revisão sistemática publicada por Hashimir et al. foram histórico familiar de KCN [6,42 (IC 95%: 2,59 - 10,24)], fricção ocular [3,09 (IC 95%: 2,17 - 4,00)], eczema [2,95 (IC 95%: 1,30 - 4,59)], asma [1,94 (IC 95%: 1,30 - 2,58)] e alergia [1,42 (IC 95%: 1,06 - 1,79)].<sup>(35)</sup> A associação do KCN com outras patologias, como doenças do tecido conjuntivo, atopia e obesidade, sugere que pode ser uma manifestação local de uma doença sistêmica.<sup>(39)</sup>

Embora o KCN seja conhecido por ser não-inflamatório, estudos recentes mostram que há altos níveis de fatores inflamatórios, incluindo TNF- $\alpha$ , Interleucina-1 alfa (IL-1 $\alpha$ ), Interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-6 (IL-6) e Metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9), bem como diminuição da Lisil Oxidase (LOX) e colágeno IVA1, na lágrima. Os níveis de TNF-alfa estão aumentados na lágrima, córnea e tecido epitelial em pacientes com KCN.<sup>(55)</sup>

Coçar os olhos é um fator comprovado que desencadeia o início e a progressão da doença, por meio de vários efeitos, incluindo estimulação da inflamação, bem como aumento nos níveis de TNF- $\alpha$ . Evidências crescentes apoiam o fato de que o afinamento e a ectasia da córnea estão relacionados a uma matriz extracelular degradada envolvendo eventos inflamatórios (principalmente níveis aumentados de MMP-9, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e aumento do estresse oxidativo. No entanto, o papel preciso de cada um dos fatores moleculares identificados ainda precisa ser definido em estudos posteriores.<sup>(41)</sup>

### 3.2.4 Alterações biomecânicas da estrutura da córnea relacionadas ao ceratocone

A arquitetura da córnea é composta por fibras de colágeno laminadas em uma matriz de polieletrólitos e água, na qual o principal alicerce é a rede de colágeno no estroma, responsável por determinar sua mecânica sólida. Quando ocorre um desequilíbrio, ocasionado pela desorganização das fibras de colágeno, temos como resultado a ectasia corneana conhecida como ceratocone.<sup>(54)</sup>

A desorganização das fibras do colágeno é uma consequência do estresse aplicado sobre essas fibras, seja por alterações genéticas, que podem levar a alterações na produção, estrutura e manutenção dos componentes do estroma corneano, ou por traumas mecânicos. De maneira geral, essas duas vias ativam as moléculas responsáveis pela patologia do KCN, que resultam em resposta inflamatória (liberação de interleucina-1 e enzima de degradação da matriz metaloproteinase-9) e estresse oxidativo, apoptose de ceratócitos e interações epitélio-estromais. A degradação, afinamento e ectasia da matriz extracelular também são sugeridos como um mecanismo de ação; no entanto, as evidências até o momento não são conclusivas.<sup>(41,42,49,55,56)</sup>

Quando a estrutura corneana é comprometida, seja pela remoção de material da porção anterior da córnea, como ocorre em cirurgias refrativas, ou pela desorganização das fibras de colágeno, ocorre a ectasia corneana. No caso do KCN, esta desorganização das fibras de colágeno é o principal fator característico.<sup>(57)</sup>

As principais alterações detectadas em avaliações histopatológicas ocorrem no epitélio da córnea, na camada de Bowman e no estroma, enquanto a membrana de Descemet e o endotélio parecem ser pouco afetados.<sup>(44)</sup> Acredita-se que o afinamento epitelial observado no KCN seja o resultado do processo de apoptose das células disparado por moléculas pró-apoptóticas liberadas por fatores de risco ambientais.<sup>(56)</sup>

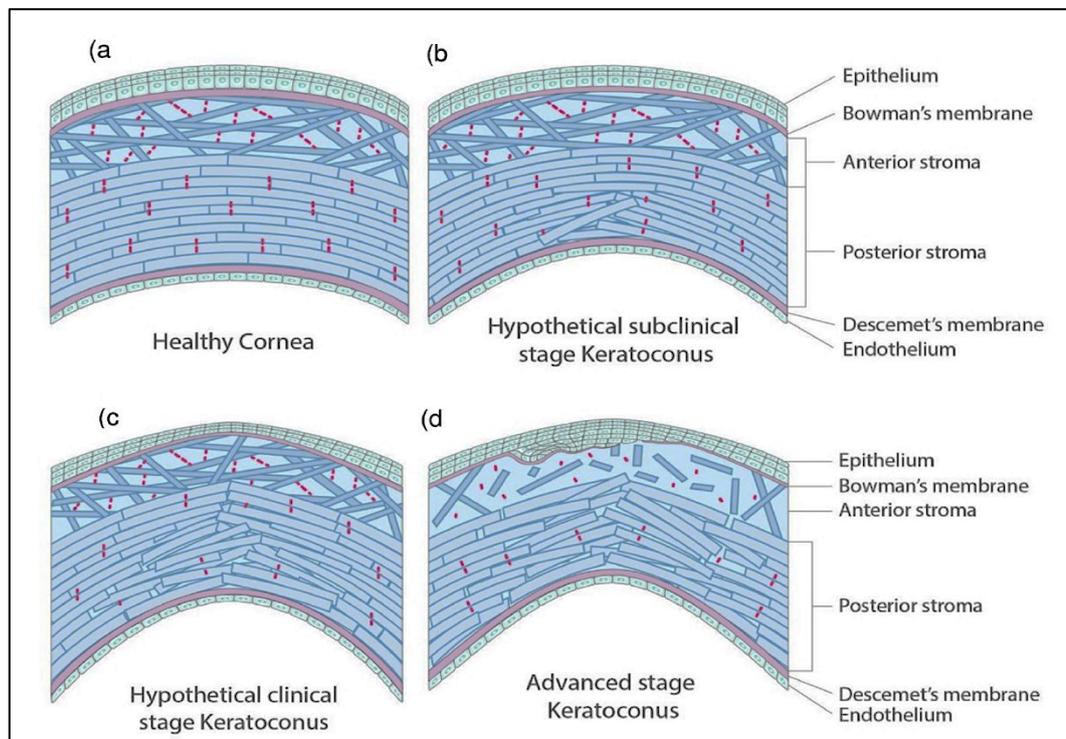
As quebras na lâmina limitante anterior do estroma, um achado histológico comum no KCN, normalmente mostram interrupções em forma de Z devido à separação dos feixes de colágeno, que são preenchidos com tecido colágeno proliferativo derivado do estroma anterior e nódulos positivos do ácido periódico de Schiff.<sup>(58)</sup> Apesar de serem acelular, foram observados componentes celulares na lâmina limitante anterior, incluindo células epiteliais e queratócitos do estroma<sup>(59)</sup> e foi

relatado que os núcleos dos ceratócitos hiperreflexivos observados no KCN indicam a presença de células fibroblásticas.<sup>(60)</sup>

A arquitetura do estroma corneano, principal responsável pela forma, sustentação e transparência da córnea, é comprometida no KCN.<sup>(59)</sup> Na córnea ceratocônica, o estroma apresenta uma redução no número de lamelas e uma desorganização dessas estruturas, caracterizadas por alterações nos ângulos de ligação entre as fibrilas e a distância interfibrilar das lâminas de colágeno, particularmente em regiões associadas ao desenvolvimento do cone; um aumento de proteoglicanos também foi observado.<sup>(44,59)</sup> A ectasia e o afinamento no KCN estão associados à divisão lamelar em múltiplos feixes de fibrilas de colágeno e perda das lamelas anteriores. Essas alterações estruturais, possivelmente além do deslocamento lateral das lamelas devido ao gradiente de pressão sobre a córnea, fornecem uma explicação possível para a perda central de massa que, em última análise, leva à redução da espessura do estroma.<sup>(44,61)</sup> Bandas alternadas claras e escuras, predominantemente localizadas no estroma posterior, foram observadas em pacientes com KCN por meio da microscopia confocal. Acredita-se que essas bandas representem lamelas de colágeno submetidas a estresse, correspondendo à aparência das estrias de Vogt observadas durante o exame de biomicroscopia com lâmpada de fenda. Rupturas e deformidades também podem ocorrer na região posterior da córnea, agravando o quadro clínico.<sup>(60)</sup>

Outros estudos de imagem revelam que nas córneas afetadas pelo KCN há uma interrupção da microestrutura estromal na região central inferior, conhecida como botão ceratocônico. Fora dessa região, a estrutura permanece relativamente preservada. A espessura estromal diminui significativamente na área do botão, o que parece ser causado pelo deslizamento das lamelas para fora do cone e por alterações estruturais dessas lamelas. No estroma anterior, observa-se uma menor adesão interlamelar, a perda do padrão entrelaçado das lamelas e uma redução na frequência de inserção dessas lamelas na camada de Bowman. O estroma posterior também exhibe afinamento, divisão e distorção, frequentemente acompanhados pelas estrias de Vogt, que são mais numerosas e longas em pacientes com KCN do que em córneas normais. Em estágios avançados da doença, pode ocorrer a ruptura da membrana de Descemet, levando ao desenvolvimento de hidropsia corneana (Figura

9). Essas alterações estruturais estão concentradas principalmente na região de formação do cone, refletindo a complexidade e a progressão da doença.<sup>(62–64)</sup>



Fonte: Falgayrettes et al.(2023).<sup>(57)</sup>

**Figura 9. Representação esquemática da córnea (seção transversal) mostrando as alterações microestruturais hipotéticas no estroma que podem levar ao início e à progressão do ceratocone. (a) Córnea saudável. (b) Ceratocone em estágio muito inicial, caracterizado por algumas quebras de ligações cruzadas no estroma posterior profundo que interrompem a organização lamelar local e induzem a elevação posterior. (c) Estágio posterior em que as quebras de ligações cruzadas se acumularam e se espalharam pelo estroma médio. A desorganização lamelar do estroma médio-posterior tornou-se mais pronunciada e o afinamento e a deformação epitelial são evidentes. (d) Ceratocone avançado exibindo falha crítica da microestrutura do estroma e quebras de fibras de colágeno na membrana de Bowman que resultam em crescimento epitelial. Barras/tijolos azuis = lamelas. Traços vermelhos = ligações cruzadas interlamelares geradas pela substância fundamental.**

### 3.2.5 Detecção e avaliação da progressão do ceratocone - Principais métodos de diagnóstico para o ceratocone

O desenvolvimento dos sinais e sintomas do KCN e sua relação com a gravidade da doença são altamente variáveis, tornando a classificação da gravidade desafiadora. Embora diversos sistemas de classificação tenham sido propostos, baseados principalmente na morfologia corneana ou em alterações como afinamento, curvatura da superfície anterior e posterior, posição e forma do cone, ainda não existe um sistema de classificação que seja clinicamente ideal para o KCN.<sup>(44,65)</sup>

Os sistemas de classificação disponíveis para avaliar a gravidade do KCN podem ser separados segundo (1) morfologia da córnea e evolução da doença; (2) função óptica e visual; e (3) descritores do formato da córnea (ou seja, sistemas baseados em índices).<sup>(44)</sup> Abaixo estão descritos os sistemas mais utilizados em cada grupo:

- 1 - Evolução morfológica e da doença: O sistema de classificação mais comumente usado com base em alterações morfológicas e evolução da doença é a classificação de Amsler-Krumeich. O KCN foi definido como progressivo quando uma (ou várias) das seguintes alterações ocorrem em um intervalo de menos de 1 ano:
  - Aumento do astigmatismo  $\geq 1,0$  D;
  - Alterações significativas na orientação dos eixos refrativos;
  - Aumento de 1,0 D ou mais no poder óptico do meridiano corneano mais curvo;
  - Diminuição de 25  $\mu\text{m}$  ou mais na espessura da córnea.

Apesar de ser mais o utilizado desse grupo, a classificação de Amsler-Krumeich é considerada obsoleta por não considerar informações clínicas e avanços tecnológicos atualmente disponíveis.<sup>(66)</sup>

- 2 - Função óptica e visual: No sistema de classificação ABCD de Belin <sup>(44,66)</sup>, a gravidade do KCN é classificada com base em quatro variáveis: (A) raio corneano anterior e posterior; (B) curvatura da zona central de 3,0 mm da localização corneana mais fina; (C) paquimetria mais fina; e (D) melhor acuidade visual corrigida à distância. Este sistema de classificação está incluído no sistema baseado em Oculus Pentacam Scheimpflug (Oculus GmbH, Wetzlar, Alemanha).
- 3 - Sistemas baseados em índice: Diversos sistemas baseados em índices para a detecção do KCN foram incorporados em vários instrumentos de avaliação do formato corneano. Esses sistemas geralmente utilizam uma ou mais variáveis para identificar o KCN, empregando valores de corte para diferenciar entre córneas normais, suspeitas de KCN e casos de KCN clínico. Algumas

dessas variáveis são SIMK - Ceratometria Simulada; Kmax/TP - Ceratometria máxima combinada com paquimetria mais fina; e SRI - Índice de Regularidade de Superfície.<sup>(44)</sup>

Desde a primeira descrição do KCN por John Nottingham em 1854, quando ele se referiu à condição como "córnea cônica", os avanços na tecnologia diagnóstica permitiram uma compreensão mais aprofundada e precisa das alterações provocadas pelo KCN, bem como a detecção precoce da doença.<sup>(67,68)</sup>

A topografia corneana é amplamente utilizada no diagnóstico do KCN; entretanto, sua eficácia é limitada em casos subclínicos. Isso pode ocorrer porque as primeiras alterações ectásicas detectáveis tendem a surgir na superfície posterior da córnea, ou ainda, porque as irregularidades na superfície corneana podem ser mascaradas por adaptações epiteliais compensatórias. Para superar essas limitações, foram desenvolvidas análises topométricas e tomográficas que permitem a detecção precoce do KCN, antes mesmo que a topografia identifique alterações.<sup>(69)</sup> A análise topométrica foca na irregularidade da superfície anterior da córnea, enquanto a tomografia corneana avalia a variação da espessura e a superfície posterior da córnea.<sup>(70)</sup>

A tomografia de coerência óptica do segmento anterior (AS-OCT) também é uma ferramenta bastante utilizada na detecção e acompanhamento do KCN.<sup>(67)</sup> O equipamento consegue avaliar detalhadamente a microestrutura da córnea, gerando imagens seccionais de alta resolução por meio da dispersão óptica da luz, combinada com a interferometria de baixa coerência. Nos últimos anos, a AS-OCT tem ganhado destaque no mapeamento da espessura epitelial no KCN, proporcionando uma ferramenta promissora para o diagnóstico precoce.<sup>(67,71)</sup> As características identificadas nos mapas de espessura epitelial por AS-OCT em olhos com KCN incluem afinamento epitelial na região apical, redução geral da espessura epitelial, espessamento da camada epitelial na região superonasal (em casos típicos de cones, inferotemporais), além de maiores diferenças entre as espessuras epiteliais mínima e máxima. Também há uma maior variabilidade no padrão de espessura, com desvios padrões mais elevados, tanto no mapa quanto nos valores em comparação com olhos normais.<sup>(71)</sup>

### 3.2.6 Tratamentos adotados para o ceratocone

A escolha do tratamento para o KCN depende de uma combinação de fatores, incluindo as características do paciente (idade, atopia, tolerância à lente de contato, exigências/expectativas visuais etc.), fatores clínicos (gravidade e progressão do KCN, localização do cone, espessura da córnea e presença de cicatrizes ou hidropsia prévia), experiência e conhecimento dos cirurgiões oftalmologistas. Diante de tantas variáveis, é importante definir junto com o paciente qual a melhor abordagem terapêutica.<sup>(38,72)</sup>

O tratamento do KCN inclui diversas abordagens: 1) melhorar a visão, através do uso de óculos, lentes de contato, implante de segmento(s) de anel corneano intraestromal [de material sintético ou de córnea de doador humano (CAIRS)], implante de lente intraocular fática; 2) estabilizar a doença, através do *cross-linking* corneano (isolado ou combinado com cirurgias ceratorrefrativas); 3) procedimentos para casos mais desafiadores, como a ceratofacia estromal e as ceratoplastias (penetrante, lamelar anterior, transplante da camada de Bowman).<sup>(38)</sup>

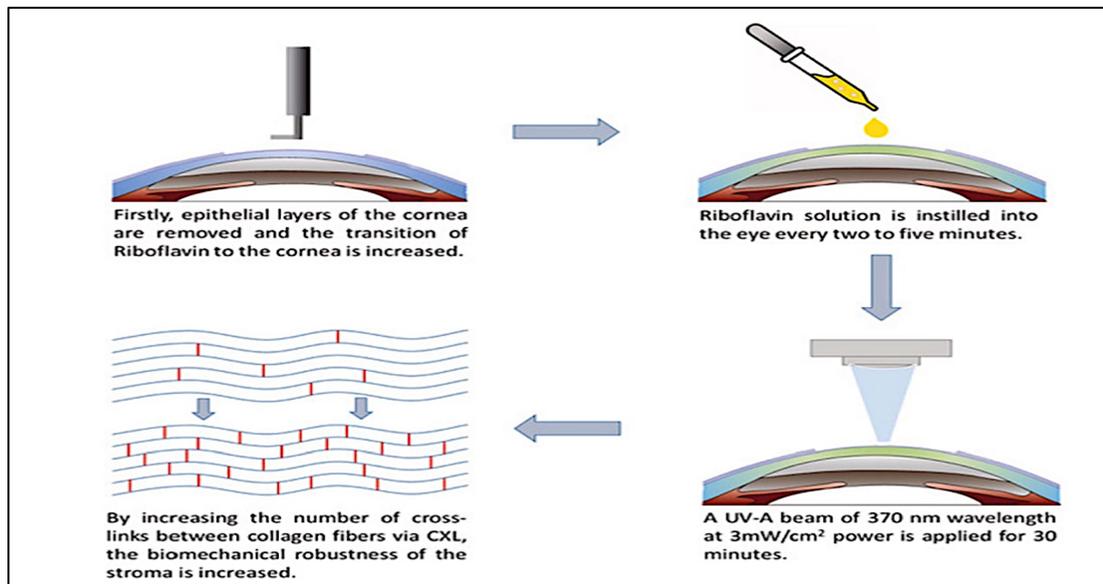
Diferente das terapias com o objetivo principal de melhorar o desempenho visual temporariamente, o CXL da córnea trouxe pela primeira vez a possibilidade de interromper a progressão natural do KCN a longo prazo, ou seja, estabilizar o curso progressivo da doença, a fim de preservar a visão.<sup>(6,73)</sup>

O CXL foi desenvolvido por Theo Seiler em 1998,<sup>(6)</sup> difundiu-se pela Europa por Wollensak e colaboradores em 2003,<sup>(73)</sup> e foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos em 2016. Desde então, diversos estudos foram publicados para relatar a eficácia e a segurança do tratamento na desaceleração ou interrupção da progressão do KCN com protocolos modificados.<sup>(38)</sup>

O mecanismo de ação básico do CXL é a atuação fotossensibilizadora da riboflavina tópica quando exposta à radiação UVA. O produto dessa reação são as espécies reativas de oxigênio que, via uma reação de desaminação, induz a formação de novas ligações na superfície das fibrilas de colágeno e dentro do revestimento de proteoglicano que os envolve.<sup>(74)</sup> Foi demonstrado que isso aumenta a rigidez biomecânica da córnea e interrompe a progressão do KCN.<sup>(75)</sup>

O CXL convencional, também conhecido como “protocolo de Dresden”, envolve debridamento epitelial, técnica conhecida como “*epi-off*”, seguido de imersão da

córnea com solução de riboflavina. A córnea é então exposta à radiação UVA (370 nm) a  $3 \text{ mW/cm}^2$  por 30 minutos para atingir uma dose de  $5,4 \text{ J/cm}^2$ .<sup>(73)</sup> O CXL convencional é recomendado em olhos com espessura da córnea de pelo menos  $400 \mu\text{m}$ , após a desepitelização, para prevenir a toxicidade endotelial (Figura 10).<sup>(73,76)</sup>



Fonte: Bui et al. (2023).<sup>(68)</sup>

Figura 10. Representação esquemática do protocolo de Dresden.

Devido à alta eficácia em aumentar a rigidez da córnea, a técnica CXL “*epi-off*” tornou-se o padrão ouro no tratamento de formas progressivas de KCN e doenças relacionadas.<sup>(44)</sup> Contudo, a remoção do epitélio no “*epi-off*” CXL tem sido associada a diversas complicações, incluindo risco de infecções durante a cicatrização epitelial, reepitelização retardada, desfoque visual temporário, opacidade da córnea e dor pós-operatória intensa resultante da exposição dos nervos da córnea e a liberação de mediadores inflamatórios.<sup>(2)</sup>

A técnica “*epi-on*” foi descrita para reduzir o risco de ceratite infecciosa e melhorar o conforto do paciente após o procedimento, empregando soluções que aumentam a permeabilidade da riboflavina na córnea. Diversas substâncias foram testadas, porém muitas apresentaram um desempenho pior do que a técnica padrão e um aumento de efeitos adversos.<sup>(38,76)</sup>

Atualmente, há estudos clínicos de longo prazo sobre a iontoforese, uma técnica não invasiva empregada para facilitar o movimento de moléculas ionizadas, aumentando a penetração da riboflavina no estroma da córnea, através do epitélio

intacto, evidenciando que a referida técnica poderia interromper a progressão do KCN, embora menos eficientemente do que o CXL convencional.<sup>(38,77)</sup>

O protocolo CXL acelerado (*fast*) foi desenvolvido para reduzir o tempo de irradiação UVA. Esse procedimento é baseado na lei da reciprocidade de Bunsen-Roscoe, segundo a qual a intensidade de irradiação é aumentada, até 45 mW/cm<sup>2</sup>, para reduzir o tempo da fase de irradiação, mantendo constante a energia total aplicada.<sup>(77)</sup> Várias modificações do protocolo para CXL acelerado foram estudadas, incluindo o uso de 9 mW/cm<sup>2</sup> por 10 minutos, 18 mW/cm<sup>2</sup> por 5 minutos e 30 mW/cm<sup>2</sup> por 3 minutos, todos resultando em uma dose de superfície de 5,4 J/cm<sup>2</sup>.<sup>(75)</sup> As principais vantagens do CXL acelerado incluem redução no tempo cirúrgico, menores taxas de complicações, menor perda de linhas e melhora na acuidade visual corrigida, mudanças menos agressivas nos achados topográficos e um possível risco reduzido de infecção.<sup>(75,77-79)</sup> Estudos laboratoriais analisando o enrijecimento da córnea após CXL mostraram eficácia comparável do protocolo padrão com o acelerado.<sup>(74,80)</sup> Um grande estudo *ex vivo* mostrou que a lei de reciprocidade de Bunsen-Roscoe é válida apenas até intensidades de irradiação de 40 – 50 mW/cm<sup>2</sup> e por mais de 2 minutos. Em intensidades maiores e duração mais curta, o enrijecimento biomecânico pode diminuir rapidamente.<sup>(81)</sup>

Como tratamento para pacientes com córneas < 400 µm de espessura, as opções incluem:

- CXL assistido por lente de contato<sup>(82)</sup>: Desenvolvido por Jacob et al a técnica consiste em utilizar uma lente de contato embebida em solução de riboflavina por 30 minutos. A lente então é colocada na córnea e, em seguida, irradiada com UVA, como descrito no protocolo Dresden. Colocar um lente de contato na córnea fina aumenta a espessura disponível da córnea em aproximadamente 100 µm;
- CXL assistido por lenticula: Sachdev et al<sup>(83)</sup> descreveram a técnica, utilizando uma lenticula estromal de espessura personalizada derivada de um paciente submetido à extração de lenticula de pequena incisão (SMILE). A riboflavina 0,1% foi instilada e a radiação UVA foi administrada conforme o protocolo de Dresden.<sup>(38)</sup>
- Fluência adaptada CXL: Segundo Kling e Hafezi,<sup>(84,85)</sup> idealizadores da técnica, o fator limitante da taxa de CXL é o tempo de irradiação, e não a fluência ou irradiância da UVA, logo, variando a fluência ou irradiância, seria possível realizar

CXL em córneas mais finas que 400  $\mu\text{m}$ . Essa abordagem não teria efeitos tóxicos para a córnea, uma vez que o limite de irradiância não seria ultrapassado. Com base nessa teoria, eles propuseram um algoritmo para CXL em córneas finas onde a fluência foi adaptada de acordo com a espessura pré-irradiação. Em sua análise retrospectiva de 39 olhos, eles encontraram uma correlação significativa entre o tempo de irradiação e a profundidade da linha de demarcação. No acompanhamento de 1 ano, a progressão do KCN foi interrompida em 90% dos pacientes e nenhum dos pacientes desenvolveu descompensação endotelial. A técnica precisa passar por mais análises para comprovar sua eficácia e a estabilidade a longo prazo desses casos.<sup>(38)</sup>

Além disso, em pacientes com KCN com acuidade visual não corrigível por óculos ou lente de contato, o implante de segmento(s) de anel corneano intraestromal (ICRS) é uma opção terapêutica cirúrgica efetiva e reversível. Também há o debate na literatura se o ICRS previne ou não a progressão da doença, com alguns estudos apoiando seu efeito estabilizador de longo prazo, enquanto outros não.<sup>(38)</sup> Para melhorar a biocompatibilidade e a biointegração do ICRS dentro da córnea hospedeira, Jacob et al<sup>(86)</sup> descreveram uma nova técnica de segmentos de anel intraestromal alogênico da córnea (CAIRS), feitos de tecido corneano humano, combinados com CXL. O ICRS, tanto de material sintético quanto de córnea doadora humana, é uma opção cirúrgica segura, eficaz, reversível e ajustável para o tratamento do KCN, com resultados variáveis, dependendo das diferentes experiências entre cirurgias.<sup>(38)</sup>

Uma meta-análise recente de 10 estudos por Riau et al.<sup>(87)</sup> demonstrou que a ceratofacia estromal alogênica (adição de lenticulas ao estroma) assistida por laser de femtosegundo serve como uma técnica viável para expandir o volume da córnea, corrigir erros refrativos e regularizar a curvatura da córnea em pacientes com KCN. Estudos adicionais são necessários para padronizar a técnica e avaliar resultados a longo prazo.<sup>(38)</sup>

No entanto, assim como as ceratoplastias, a ceratofacia estromal alogênica também depende da disponibilidade de córneas de doadores humanos, que atualmente são limitadas pela escassez global. Buscando superar esse problema, Rafat et al.<sup>(88)</sup> descreveram recentemente a ceratofacia estromal xenogênica, usando

tecido corneano livre de células, projetado por bioengenharia, duplamente reticulado, conhecido como BPCDX (*bioengineered porcine construct double crosslinked*). Esta técnica, bem como o uso de células-tronco autólogas, está sendo investigada para evitar a necessidade de ceratoplastia, suas complicações associadas e reduzir/eliminar a necessidade de córneas de doadores humanos.<sup>(38)</sup>

Como uma alternativa de tratamento para o KCN avançado, o transplante da camada de Bowman tem apresentado resultados favoráveis a curto e médio prazos, preservando a acuidade visual corrigida dos pacientes.<sup>(38)</sup> Também é possível lançar mão do transplante da camada de Bowman assistido por laser de femtosegundo (FLABOLT) para estabilizar a progressão do KCN avançado, reforçando a estrutura corneana. Essa técnica é altamente reprodutível para a preparação do enxerto e a dissecação do receptor quando assistida por laser de femtosegundo. Apesar dos resultados iniciais promissores, mais estudos são necessários para determinar melhor a eficácia do FLABOLT e a segurança a longo prazo.<sup>(89)</sup>

Diante desse cenário, a ceratoplastia é reservada como o último recurso para tratar o KCN avançado. Em geral, a ceratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) é a técnica de escolha, pois tem várias vantagens sobre a ceratoplastia penetrante (PK), tais como: ausência de rejeição endotelial, menor risco de endoftalmite, menor dependência de corticosteroides tópicos de longo prazo com seus efeitos colaterais, recuperação mais rápida e junção enxerto-hospedeiro mais forte. DALK está indicado quando a membrana de Descemet não apresenta opacidades e o endotélio corneano está saudável. Por outro lado, PK é indicado quando há cicatrizes significativas na espessura total, córnea extremamente fina ou disfunções endoteliais coexistentes.<sup>(38)</sup>

### **3.2.7 Qualidade de vida dos pacientes com ceratocone**

Pacientes com KCN enfrentam uma doença crônica, potencialmente progressiva, que ameaça a visão e, geralmente, é diagnosticada na adolescência ou início da vida adulta.<sup>(90,91)</sup> Nessa fase, os jovens estão em pleno desenvolvimento físico, cognitivo e psicossocial, buscando sua identidade e planejando o futuro. Portanto, uma doença crônica e progressiva nesse período pode ter um impacto negativo na vida cotidiana, na carreira profissional e no desenvolvimento psicossocial do paciente em função da perda progressiva da visão.<sup>(92)</sup>

Pacientes com KCN apresentam pontuação mais baixa no questionário *Impact of Vision Impairment*, que mede a limitação de atividades e o impacto emocional, quando comparados a outras condições, como edema macular diabético e a degeneração macular relacionada à idade.<sup>(93)</sup>

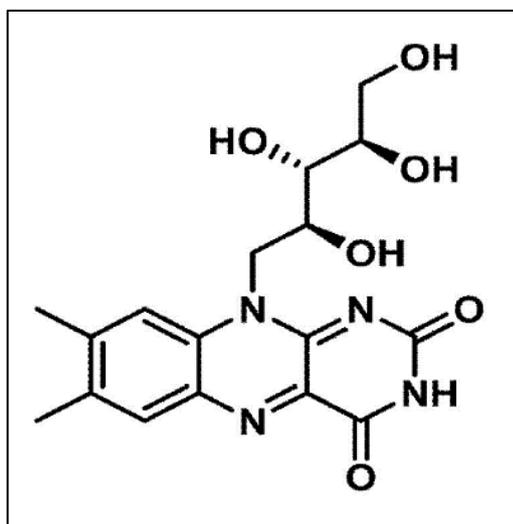
Um estudo qualitativo, que avaliou a experiência dos pacientes com KCN, identificou 7 domínios que apresentavam uma relação negativa com a doença: dirigir, carreira, sintomas, prazer, relacionamentos, financeiro e cuidados de saúde. Além disso, o estudo também mostrou que os pacientes sentem frustração com a eficácia do tratamento, medo da progressão da doença, inconveniência com as lentes de contato, receio de mudanças forçadas de carreira ou perda de emprego, custo das lentes de contato e sentimentos de isolamento e discriminação.<sup>(94)</sup>

Os parâmetros ceratométricos e a acuidade visual são métodos objetivos comumente utilizados para avaliar o estado clínico de pacientes com KCN. No entanto, a avaliação da qualidade de vida relacionada à visão tem despertado crescente interesse, pois pode revelar uma piora significativa na qualidade de vida, mesmo em pacientes que apresentam boa acuidade visual corrigida ou parâmetros ceratométricos favoráveis.<sup>(95)</sup> Por exemplo, o uso de lentes de contato pode oferecer uma melhor acuidade visual ao paciente quando comparado aos óculos, porém o paciente pode ter dificuldades de manuseio/adaptação com as lentes.<sup>(91)</sup>

Além disso, a aplicação de questionários de qualidade de vida também é importante para avaliar o impacto dos tratamentos para o KCN.<sup>(93,95)</sup> Um estudo prévio mostrou uma maior satisfação com PK em comparação com DALK, embora os resultados visuais e refrativos tenham sido semelhantes para os procedimentos, atribuindo o resultado à irregularidade na interface enxerto-hospedeiro nos olhos submetidos a DALK.<sup>(96)</sup> A medição da qualidade de vida pode ser mais complexa do que as medições objetivas, como topografia da córnea ou paquimetria.<sup>(91)</sup> Conforme avaliado por Rodrigues et al., pacientes com KCN, após ICRS, mostraram melhorias nos sintomas psicológicos, critérios psicossociais, dependência visual e QV, provavelmente devido à remodelação da córnea, e a referida melhora na QV deve ser considerada ao gerenciar esses pacientes.<sup>(97)</sup>

### 3.3 Riboflavina

Em 1879, Alexander Wynter Blyth isolou um pigmento amarelo brilhante a partir do leite, ao qual denominou lactocromo. Na década de 1930, o lactocromo foi identificado estruturalmente como 7,8-dimethyl-10-(1'-d-ribityl) isoalloxazine.<sup>(13,98,99)</sup> Atualmente, esse composto é conhecido como riboflavina, ou vitamina B2, e consiste em um anel isoaloxazina heteroaromático tricíclico ligado a uma cadeia lateral de ribitrila (Figura 11).<sup>(99)</sup> A riboflavina é um componente integral das coenzimas flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e flavina mononucleotídeo (FMN), que servem como transportadores de elétrons em reações de oxidação-redução (redox) para a produção de energia, função antioxidante celular e várias vias metabólicas.<sup>(99)</sup>



Fonte: Suwannasom et al. (2020).<sup>(13)</sup>

Figura 11. Esquema da estrutura química da riboflavina.

As vitaminas do complexo B, incluindo a riboflavina, constituem um grupo diverso de compostos de baixo peso molecular, essenciais, mesmo em pequenas quantidades, para funções vitais do organismo.<sup>(100)</sup> A riboflavina é encontrada em diferentes concentrações em vários fluidos e órgãos do corpo (Tabela 1),<sup>(13)</sup> mas como os seres humanos não podem sintetizá-las, é necessário obtê-las por meio da alimentação. A riboflavina está presente em uma variedade de fontes de alimento, destacando-se, o leite e seus derivados, ovos, carne e vegetais de folhas verdes.<sup>(98,100)</sup>

As principais fontes de riboflavina livre para humanos são ovos e leite; em outras fontes de alimento, a riboflavina ocorre principalmente como FAD.<sup>(99)</sup> A

biodisponibilidade da riboflavina após ingestão pode variar de acordo com o modo de armazenamento ou preparo do alimento.<sup>(98)</sup> Grandes quantidades de riboflavina são perdidas quando o alimento é exposto à luz solar, já que a riboflavina é uma molécula fotossensível. Deve-se atentar também aos métodos tradicionais de preparo dos alimentos que podem levar à perda de quantidades de riboflavina dependendo da temperatura e volume de água utilizados no preparo.<sup>(13,98,99)</sup> De qualquer modo, estima-se que a biodisponibilidade de todas as formas de riboflavina dos alimentos pode chegar a 95% com uma ingestão máxima de aproximadamente 27 mg por refeição.<sup>(14,98)</sup>

**Tabela 1.** Concentração de riboflavina em fluidos (mol/L) e órgãos do corpo humano (mol/Kg)

Fluido/Órgão	Riboflavina
Pele	$7,6 \times 10^{-6}$
Córtex cerebral	$7,2 \times 10^{-6}$
Miocárdio	$3,2 \times 10^{-5}$
Músculo peitoral	$7,2 \times 10^{-6}$
Tecido aórtico	$4,8 \times 10^{-7}$
Eritrócitos	$1,4 \times 10^{-7}$
Plasma	$1,0 \times 10^{-8}$
Fluido ocular	$4,5 \times 10^{-6}$

**Fonte:** Modificado de Suwannasom et al. (2020).<sup>(13)</sup>

Zempleni et al. (1996)<sup>(14)</sup> avaliaram a farmacocinética da riboflavina em diferentes condições. Os participantes do estudo (4 homens; 5 mulheres) receberam, cada um, três doses de diferentes concentrações de riboflavina oral (20, 40 e 60 mg) e uma injeção intravenosa (11,6 mg). O desenho de estudo foi randomizado e cruzado com intervalo de 2 semanas entre cada administração. O plasma sanguíneo e urina foram coletadas repetidamente em um período de 48 horas após cada administração. Os resultados do estudo mostraram (Tabela 2):

- As concentrações plasmáticas e a excreção urinária de riboflavina foram baixas durante a tarde ( $p < 0,05$ );
- A quantidade máxima de riboflavina que pode ser absorvida em uma única dose foi de 27 mg;

- O pico de concentração plasmática de riboflavina foi maior após a dose de 60 mg em comparação com as duas doses orais mais baixas, mas sem diferença estatisticamente significativa;
- Ao comparar as concentrações pré- e pós-ingestão de riboflavina oral, observou-se que houve um aumento na concentração plasmática de: 16,3 (variação, 7,2 - 27,2) vezes para a dose de 20 mg; 16,3 (variação, 1,3 - 33,2) vezes para a dose de 40 mg e 23,2 (variação, 10,3 - 28,5) vezes para a dose de 60 mg.

**Tabela 2.** Concentrações máximas e tempo de máxima concentração de riboflavina no plasma sanguíneo

Dose de riboflavina oral (mg)	Concentração máxima (nmol/L)	Tempo de máxima concentração (h)
20	217,7 (173,5 – 277,0)	1,5 (1,0 – 2,5)
40	206,7 (170,0 – 262,8)	1,4 (1,0 – 1,5)
60	308,2 (199,6 – 338,2)	2,0 (1,0 – 2,2)

Fonte: Zemleni, Galloway, McCormik. (1996).<sup>(14)</sup>

A riboflavina desempenha um papel fundamental no CXL, técnica utilizada no tratamento do KCN, ao atuar como fotossensibilizador, promovendo a produção de radicais livres. Esses radicais desencadeiam a desaminação oxidativa do colágeno, resultando na formação de novas ligações cruzadas entre e dentro das fibrilas colágenas e, conseqüentemente, enrijecendo a estrutura da córnea.<sup>(13,100)</sup> A irradiação no CXL é realizada com luz UVA de 370 nm, região espectral na qual a riboflavina tem um pico de absorção em uma potência de 3 mW/cm<sup>2</sup>.<sup>(100,101)</sup>

Outra propriedade da vitamina é favorecer a absorção e a concentração de luz ultravioleta (UV) na metade anterior do estroma corneano, garantindo assim proteção do endotélio e de outras estruturas vulneráveis, como o cristalino e a retina.<sup>(100)</sup>

A deficiência de riboflavina, ou arriboflavinose, é praticamente inexistente, já que há a disponibilidade de uma variedade de fontes dessa vitamina. Além disso, a deficiência geralmente é acompanhada por uma deficiência de outras vitaminas do grupo B. Os sintomas de deficiência de riboflavina são diversas e podem aparecer em diferentes partes do corpo. No olho, a arriboflavinose se caracteriza por fotofobia, deterioração da visão, neovascularização da córnea, ceratite intersticial, úlceras de córnea, conjuntivite e catarata.<sup>(12,98)</sup>

### 3.4 Irradiância corneana

A absorção da radiação UV pode criar ou quebrar ligações entre átomos e moléculas quando interage com materiais biológicos.<sup>(102)</sup> Vários artigos científicos foram publicados mostrando os efeitos fototóxicos da exposição solar sobre o olho. Sabe-se que olhar diretamente ou por um período prolongado ao sol pode causar patologias oculares na córnea, catarata, retinopatias, carcinoma de células escamosas da conjuntiva, entre outros.<sup>(103–105)</sup>

No entanto, o potencial de dano da luz solar depende de alguns fatores, como a composição espectral da potência radiante disponível no ambiente, da geometria de acoplamento dessa radiação com o olho, das transmitâncias espectrais dos componentes do olho, do uso de proteção ocular ou não, da sensibilidade espectral do tecido irradiado, da dose acumulada de exposição e da ação dos processos de reparo do tecido.<sup>(106)</sup>

Determinar a dose de radiação UV que atinge a estrutura ocular ainda é um desafio.<sup>(105,107)</sup> Em 1986, Hebert L. Hoover abordou esse problema e propôs cálculos teóricos, considerando a geometria do olho e alguns fatores ambientais. No entanto, Hoover considerou apenas algumas situações, e o desenvolvimento de um cálculo mais preciso ainda se faz necessário.<sup>(105)</sup>

Em sua fórmula, Hoover considerou que a irradiância espectral de um tecido ocular deve considerar três fatores: a radiância no ambiente, um fator de acoplamento geométrico com a estrutura ocular e a transmitância líquida dos meios intervenientes. Em relação ao último fator, Hoover destaca que como a radiação incide diretamente sobre a superfície corneana, e ela absorve grande parte da irradiação UV que incide sobre o olho, o acoplamento entre o campo iluminado pelo sol e a córnea é apenas geométrico.<sup>(106)</sup> A fórmula proposta por Hoover para estimar a irradiância corneana é:

$$dE_c(\lambda) = dP_c(\lambda) / dA_c.$$

Onde:

$dE_c(\lambda)$  – Irradiância corneana;

$dP_c(\lambda)$  – Irradiação global do céu ou do solo;

$dA_c$  – Fator de acoplamento geométrico da córnea.

Para a irradiância global do céu, foi considerada a soma da irradiância direta e da irradiância difusa. A irradiância refletida do solo foi calculada multiplicando o albedo médio (radiação refletida pelo solo) pela irradiância global do céu. O valor do fator geométrico da irradiância corneana, obtido a partir da área projetada da superfície da córnea, considerando um raio de curvatura de 7,8 mm e um diâmetro de base de 12 mm, com os componentes geométricos da radiação do campo, foi obtido a partir do cálculo de Hoover.<sup>(106)</sup> Para estimar o tempo de exposição solar, os dados geográficos de Recife, Pernambuco, Brasil,<sup>(108)</sup> foram obtidos como descrito na tabela 3:

**Tabela 3.** Parâmetros utilizados para o cálculo da irradiância corneana

Parâmetro	Valores
Latitude <sup>a</sup>	8° 04' 03" S
Longitude <sup>a</sup>	34° 55' 00" W
Irradiação Direta anual <sup>a</sup>	5.079 Wh/m <sup>2</sup> .dia
Irradiação Difusa anual <sup>a</sup>	2.047 Wh/m <sup>2</sup> .dia
Albedo Médio de Recife <sup>b</sup>	0,25
Fator de acoplamento geométrico ( <i>céu</i> ) <sup>c</sup>	1,25
Fator de acoplamento geométrico ( <i>solo</i> ) <sup>c</sup>	2,24
Horário de Exposição	6:00 - 10:00 AM
Período de Exposição	90 dias
Data de Exposição	Janeiro a Maio de 2021

**Nota:** a – Dados disponíveis em [https://labren.ccst.inpe.br/atlas\\_2017\\_PE.html](https://labren.ccst.inpe.br/atlas_2017_PE.html); b – Omar et al.(2018)<sup>(108)</sup>; c – Hoover. (1986)<sup>(106)</sup>.

Outros fatores podem influenciar os níveis de irradiação solar no ambiente, como a camada de ozônio (absorve a radiação UV em proporção inversa ao seu comprimento de onda), a elevação do sol (quanto mais alto o sol estiver no céu, maior será a quantidade de radiação UV que atinge a Terra) e a presença de nuvens (os níveis de radiação UV são mais baixos com o céu nublado). Portanto, o nível de UV varia de acordo com a hora do dia e a época do ano <sup>(105,106)</sup>.

### 3.5 Associação riboflavina oral e exposição solar

As patologias que acometem a córnea não afetam apenas a qualidade de visão, mas também a qualidade de vida e mental dos pacientes acometidos.<sup>(19)</sup> No caso do

KCN, há uma maior preocupação devido ao fato da doença atingir principalmente pessoas jovens, que estão em fase de desenvolvimento social e cognitivo.<sup>(46,109)</sup>

O tratamento do KCN, embora possa apresentar resultados clínicos positivos, também podem ser desconfortáveis ou estigmatizantes, como o caso do uso de lentes de contato rígidas, ou trazer complicações, como dor e infecções, como o caso do CXL.<sup>(8,38)</sup> Além disso, para casos em que o transplante de córnea talvez seja a única opção, a fila de espera pode ser um importante obstáculo. Estima-se que atualmente há uma enorme demanda por transplante de córnea, já que apenas cerca de 1,5% das necessidades de transplante são atendidas em todo o mundo.<sup>(110)</sup> Diante desse cenário, há uma crescente demanda por alternativas terapêuticas para controlar o KCN.

No contexto do sistema de acessibilidade e entrega de drogas, a córnea aparenta ser um tecido de fácil acesso. No entanto, sua localização na superfície do olho, sua estrutura composta por várias barreiras torna a administração de medicamentos desafiadora.<sup>(19)</sup> O método tradicional de CXL, considerado o padrão ouro, requer a remoção epitelial, o que pode resultar no surgimento de complicações, como dor pós-operatória, deficiência visual e aumento do risco de infecção. Diante disso, grupos de pesquisa têm desenvolvido protocolos transepiteliais, que incorporam medicamentos tópicos suplementares que facilitem a penetração de drogas na córnea, principalmente a riboflavina, sem romper o epitélio corneano.<sup>(48,55)</sup>

Além da barreira biológica, os tratamentos convencionais ou minimamente invasivos apresentam um custo associado, podendo não ser acessíveis para pacientes com baixo poder aquisitivo. O CXL, por exemplo, apresenta um alto custo financeiro e não é coberto pela maioria dos provedores de seguro de saúde em muitos países, limitando o acesso de oftalmologistas e pacientes.<sup>(10,48)</sup>

A córnea humana apresenta níveis basais de riboflavina, como avaliado pelo estudo de Kobashi et al. (2021), sugerindo que a riboflavina obtida na dieta pode chegar à córnea<sup>(48)</sup>. Outro estudo mostrou que pacientes com KCN apresentam níveis séricos de riboflavina ( $84,0 \pm 21,8 \mu\text{g/L}$ ) significativamente ( $p < 0,001$ ) inferiores a pacientes sem KCN ( $183,6 \pm 74,3 \mu\text{g/L}$ ), indicando que a deficiência de riboflavina pode ter um potencial papel no desenvolvimento do KCN,<sup>(111)</sup> o que poderia sugerir uma suplementação contínua de riboflavina oral para pacientes com KCN.

Um estudo preliminar apresentou três casos, em três instituições distintas, em que os pacientes, por conta própria ou por sugestão de seus oftalmologistas, ingeriram altas doses de riboflavina dietética (até 1,5 gramas) e foram expostos a 15 minutos por dia de luz solar direta. Os pesquisadores observaram que, em 6 meses de acompanhamento, houve um significativo aplanamento da córnea, tanto por medidas topográficas quanto ceratométricas. Nenhum efeito adverso foi observado ou relatado.<sup>(112)</sup> Além do aplanamento da córnea, a ingestão oral de altas doses de riboflavina associada à exposição solar diminuiu significativamente os níveis de TNF- $\alpha$  na lágrima dos pacientes com KCN leve-moderado, bem como melhorou a acuidade visual.<sup>(55)</sup>

Recentemente, Almodin et al. realizaram um estudo multicêntrico piloto com 106 olhos de 53 pacientes entre 9 e 35 anos, com KCN inicial ou leve, submetidos à 400mg/dia de riboflavina oral e exposição solar por 30 minutos e evidenciaram no seguimento de 6 e 12 meses a estabilização ou pequenas reduções nos parâmetros topográficos, sem redução da espessura corneana.<sup>(113)</sup>

Diante da relevância do KCN para a qualidade de vida de pacientes jovens e das limitações dos tratamentos convencionais, a pesquisa sobre o uso de riboflavina oral associada à exposição solar tem sido apontada como uma alternativa de tratamento viável. Essa abordagem pode ser mais acessível, menos invasiva e com potencial terapêutico promissor, contribuindo para o controle da progressão da doença, sem os efeitos adversos observados nos tratamentos tradicionais.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Este foi um estudo prospectivo, longitudinal, intervencionista, não randomizado e não mascarado, que avaliou pacientes com KCN progressivo, na Fundação Altino Ventura (FAV), Recife, Brasil. O protocolo de pesquisa foi aprovado tanto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAV (número do parecer FAV: 4.069.794) quanto da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) (número do parecer UNIFESP: 4.256.901) e o consentimento por escrito foi recebido antes da inclusão do paciente no estudo. Este estudo foi realizado de acordo com as diretrizes da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.

### 4.2 Participantes

Pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no departamento de córnea da FAV com KCN progressivo documentado, de ambos os sexos e com idade igual ou superior a 11 anos. A progressão do KCN foi definida como o aumento da ceratometria máxima (Kmax) ou do meridiano simulado mais curvo ( $K_2$ ) de pelo menos 0,75 dioptria em 6 meses ou 1 dioptria em 1 ano.<sup>(4,38,44)</sup>

Os pacientes com tratamento prévio da córnea (transplante de córnea, CXL ou ICRS), alergia ocular não controlada, aqueles que se recusaram a interromper o uso de lentes de contato, pacientes grávidas ou amamentando, pacientes com outras patologias oculares (glaucoma, retinopatias, uveítes e estrabismo), bem como os pacientes que mantiveram a progressão do KCN, a despeito do tratamento realizado, foram excluídos do estudo.

Os pacientes elegíveis foram submetidos a teste sorológico para detectar possível deficiência de riboflavina, usando cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Se os níveis de riboflavina estivessem abaixo de 137 µg/L (valor de referência - Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, 2021)<sup>(114)</sup> os pacientes recebiam reposição de vitamina B2, sendo incluídos no estudo apenas quando os níveis séricos estivessem normalizados ( $\geq 137$  µg/L).

O grupo controle foi composto por pacientes que estavam na lista de espera do SUS para CXL ou transplante de córnea e não foram submetidos a nenhuma intervenção durante o período do estudo. Esse grupo foi selecionado para corresponder ao grupo de intervenção nas principais características, incluindo distribuição por sexo, faixa etária, progressão do KCN, espessura da córnea e ceratometria máxima (Kmax). Foram incluídos os pacientes que realizaram pelo menos duas topografias corneanas no mesmo aparelho dos pacientes do grupo de intervenção, considerando o intervalo entre os exames de 6 ou 12 meses.

### **4.3 Tratamento com riboflavina 60 mg e 200 mg**

O grupo de intervenção recebeu a medicação manipulada e instruções para consumir 60 mg/dia ou 200 mg/dia de riboflavina oral. Duas horas após a ingestão, os pacientes se submeteram por, no mínimo, 30 minutos de exposição solar diária durante 3 meses. Inicialmente, a dose de riboflavina utilizada foi de 60 mg/dia, baseando-se no seu maior pico de concentração plasmática.<sup>(96)</sup> Ao longo do estudo, como o KCN continuou progredindo em alguns pacientes, houve a necessidade de ajustar a dose para 200 mg/dia de riboflavina oral, analisando os grupos separadamente.

O tempo de exposição à luz solar foi estimado com base em dados ambientais (irradiância solar direta normal, irradiância difusa e albedo médio, que é a refletividade da irradiância solar a partir do solo<sup>(108)</sup>) e a localização da cidade de Recife (latitude 8° 04' 03" S e longitude 34° 55' 00" W) e inserido na fórmula de irradiância corneana proposta por Hoover.<sup>(106)</sup> Com base nesses dados, estimou-se que, durante os três meses de tratamento, o paciente recebeu uma média de irradiância total da córnea de aproximadamente 94,8 mW/cm<sup>2</sup>.

Quanto ao protocolo de exposição solar, os participantes foram orientados a incorporá-lo nos dias ensolarados, em sua rotina diária, como por exemplo, ao caminhar para a escola, faculdade ou trabalho, atividades físicas em ambiente aberto, em horários mais seguros para a exposição ao sol (entre 06 e 10 horas da manhã), sem o uso de chapéus, guarda-chuvas, óculos escuros ou lentes de contato e sem olhar diretamente para o sol. Também foi fornecido e recomendado o uso adequado de protetor solar.

Durante o período de seguimento, quando a progressão do KCN se manteve após o tratamento proposto, os pacientes receberam terapia de resgate individualizada para cada caso (CXL, ceratoplastia, aumento da dose de riboflavina oral) e foram excluídos do estudo, mas continuaram em acompanhamento clínico no departamento de córnea da FAV.

#### **4.4 Avaliação oftalmológica**

Todos os participantes do estudo foram submetidos à avaliação oftalmológica, incluindo avaliação da melhor acuidade visual corrigida com óculos (BSCVA), biomicroscopia com lâmpada de fenda, refração, fundoscopia usando oftalmoscopia binocular indireta e medição da pressão intraocular com tonômetro de aplanção de Goldmann. As alterações da córnea foram avaliadas por meio da topografia da córnea (Atlas, Carl Zeiss Meditec, Jena/Alemanha), mapa paquimétrico/estromal/epitelial da tomografia de coerência óptica do segmento anterior (Avanti OCT, Optovue, Inc., Fremont, CA, Estados Unidos) e microscopia especular (EM-4000 Tomey, Nagoya, Japão), antes e depois do tratamento (6 e 12 meses de acompanhamento).

Para melhorar a confiabilidade das medições da topografia da córnea, foram realizados no mínimo três exames consecutivos para cada olho. Se o valor da medida do defecho primário (Kmax) variasse em mais de 0,5 D entre os exames, eram obtidas mais duas imagens. De todos os exames obtidos em cada consulta, foi selecionado para análise o exame com valor mediano de Kmax.

As variáveis avaliadas foram sexo, idade, nível sanguíneo de riboflavina, BSCVA, astigmatismo refrativo e topográfico, curvatura central da córnea, curvatura máxima da córnea, espessura central e mínima da córnea, espessura epitelial central e mínima, espessura estromal central e mínima e densidade de células endoteliais (ECD).

Após a análise global dos grupos intervenção e controle, eles foram subdivididos e subanalisados de acordo com a espessura estromal da córnea (EEC: espessura central menos epitélio central, ou espessura mais fina menos epitélio mais fino) em 2 grupos: pacientes com espessura estromal  $\geq 400 \mu\text{m}$  e outro grupo composto por pacientes com espessura estromal  $< 400 \mu\text{m}$ .

#### 4.5 Qualidade de vida dos pacientes antes e após tratamento com riboflavina e exposição solar

A qualidade de vida dos pacientes que fizeram uso de riboflavina oral 60 mg ou 200 mg associada à exposição solar foi avaliada no pré- e pós-tratamento, utilizando o Questionário de Função Visual de 25 itens do *National Eye Institute* (NEI-VFQ-25), aplicado presencialmente. Os participantes do grupo controle responderam ao mesmo questionário através de formulário *on-line* do Google, em apenas um momento, uma vez que não foram submetidos a nenhuma intervenção durante o período do estudo.

O questionário NEI-VFQ-25 foi criado na década de 90 pela *National Eye Academy* com a finalidade de documentar através de um formulário validado o impacto da deficiência visual sobre as atividades de vida diária (AVD) e, por consequência, na qualidade de vida dos pacientes. O formulário conta com 25 itens agrupados em 12 subgrupos de perguntas relacionadas à qualidade visual e AVD (saúde geral; visão; dor ocular; atividades para perto; atividade para longe; aspectos sociais; saúde mental; atividades de vida diária; dependência; capacidade de dirigir automóveis; visão de cores; visão periférica), podendo ser pontuado de 0 a 100 em cada agrupamento, sendo a resposta 100 o melhor nível de satisfação visual.<sup>(116)</sup>

#### 4.6 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Já para as variáveis quantitativas foram calculadas medidas de posição, tal como média e mediana, e de dispersão como desvio-padrão e valores mínimos e máximos.

Para as análises inferenciais foram consideradas duas situações, a primeira considerando duas variáveis qualitativas e a segunda considerando uma variável qualitativa e uma variável quantitativa. Nas situações em que se avaliou a relação entre duas variáveis qualitativas foram observadas frequências relativas e absolutas cruzadas e foi aplicado o teste para independência de Qui-quadrado. Nas situações em que se avaliou a relação entre uma variável qualitativa e uma variável quantitativa foram calculados valores descritivos, tais como média, mediana, desvio-padrão e valores mínimos e máximos para a variável quantitativa, considerando cada grupo da variável qualitativa. Adicionalmente, foram realizados testes de comparação de

distribuição da variável quantitativa, considerando os grupos da variável qualitativa, dentre esses os testes de T de Student e o Teste F (ANOVA), quando os dados apresentaram distribuição Normal; e suas alternativas não paramétricas, os testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis, quando os dados não apresentaram distribuição normal.

Houve também a avaliação pareada de valores quantitativos, para tal se utilizou os testes T de Student pareado e o teste F (ANOVA) para medidas repetidas, quando os dados apresentaram distribuição Normal; ou suas alternativas não paramétricas, os testes de Wilcoxon e o teste de Friedman, para os casos em que não se verificou a distribuição Normal nos dados.

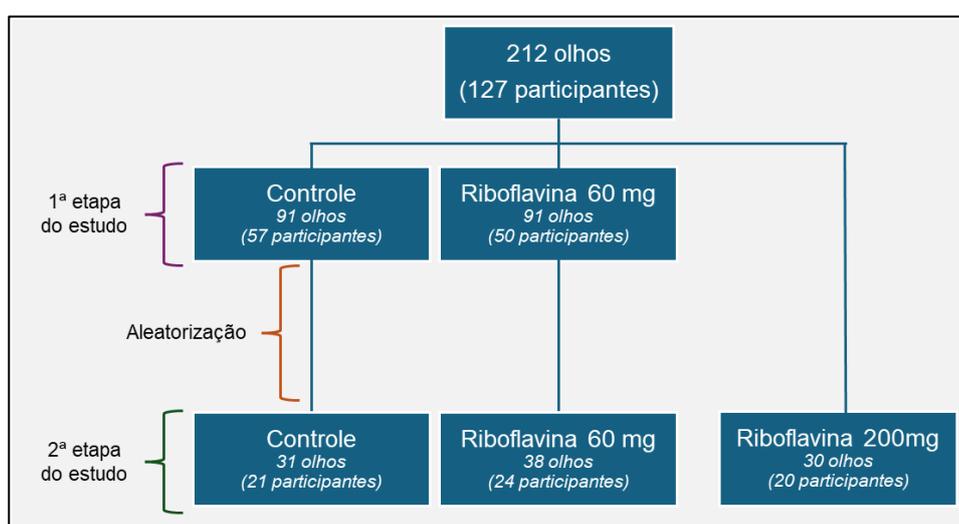
Para a verificação de normalidade utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Em todos os testes foi considerado o nível de significância de 5%. O *software* utilizado para as análises foi o Jamovi versão 2.3.28.

Para o cálculo do poder da amostra, na parte inicial do estudo, que considera dois grupos (grupo de tratamento com riboflavina 60 mg e grupo controle), foi definida inicialmente a estimativa para a diferença mínima relevante como sendo de 22% [diferença de progressão entre o grupo riboflavina 60 mg (27,5%) e o grupo controle (49,5%)]. Considerando que cada grupo conta com 91 observações, e definindo 5% para o nível de significância, o poder estatístico da amostra resultante foi de 86,0%.

Na segunda parte do estudo, com o acréscimo do grupo de tratamento de riboflavina 200 mg, houve a necessidade de aleatorizar os grupos com maior quantidade de observações (riboflavina 60 mg e controle, com 91 olhos cada) para alcançar um equilíbrio no total de observações. Após a referida aleatorização, foi feito o cálculo do poder da amostra, considerando o grupo de tratamento com riboflavina 200mg e o grupo controle. Foi definida inicialmente a estimativa para a diferença mínima relevante como sendo de 31,5% [diferença de progressão entre o grupo riboflavina 200 mg (23,3%) e o grupo controle (54,8%)]. Considerando que o grupo riboflavina 200 mg tem 30 observações e o grupo controle tem 31 observações (após a aleatorização) e definindo 5% para o nível de significância, o poder estatístico da amostra resultante foi de 82,4%.

## 5 RESULTADOS

Cento e vinte e sete participantes (212 olhos) foram incluídos no estudo, sendo 50 pacientes [91 olhos, dos quais 71 (78,0%) apresentavam KCN estágio 3 ou 4] no grupo tratado com riboflavina 60 mg e exposição solar; 20 pacientes [30 olhos, sendo 20 (66,7%) olhos com KCN estágio 3 ou 4] no grupo tratado com riboflavina 200 mg e exposição solar; e 57 participantes [91 olhos, dos quais 69 (75,8%) apresentavam KCN estágio 3 ou 4] no grupo controle (15 olhos aguardando CXL e 76 à espera de transplante de córnea) (Figura 12).



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 12. Fluxograma das etapas e distribuição dos participantes nos grupos de estudo.

Dentre os tratados, quatro pacientes (5,7%) apresentaram deficiência de riboflavina sérica, sendo encaminhados para reposição e incluídos no estudo após alcançar níveis séricos normais. Nenhum participante do estudo relatou eventos adversos durante o uso da medicação ou ao longo do acompanhamento.

A média da riboflavina sérica no grupo tratado foi  $178 \pm 39,9 \mu\text{g/L}$  (variação, 109 - 294), no subgrupo com espessura estromal da córnea (EEC)  $\geq 400 \mu\text{m}$  foi  $179 \pm 35,4 \mu\text{g/L}$  (variação, 121 - 260) e no subgrupo com EEC  $< 400 \mu\text{m}$  foi  $177 \pm 43,2 \mu\text{g/L}$  (variação, 109 - 294), sem diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,729$ ); o grupo controle não realizou dosagem sanguínea de riboflavina.

## 5.1 Grupo riboflavina 60 mg versus grupo controle

### 5.1.1 Avaliação geral do grupo riboflavina oral (60 mg) e exposição solar e grupo controle

Cento e sete pacientes (182 olhos) foram incluídos na primeira parte do estudo. Cinquenta pacientes [91 olhos; 31 (62,0%) do sexo masculino], com média de idade  $18,7 \pm 4,4$  anos (variação, 11 - 31), média do Kmax  $57,9 \pm 8,3$  D (variação, 44,0 - 94,3) e média da ECD  $2700 \pm 347$  cels/mm<sup>2</sup> (variação, 1396 - 3556) foram incluídos no grupo de tratamento com riboflavina 60 mg e exposição solar. (Tabela 4).

No grupo controle foram avaliados 57 pacientes [91 olhos; 38 (66,7%) do sexo masculino], com média de idade  $21,4 \pm 5,0$  anos (variação, 11 - 34) e média do Kmax  $62,3 \pm 13,7$  D (variação, 38,4 - 93,0). Os pacientes do grupo de tratamento foram estatisticamente mais jovens ( $p = 0,002$ ) e apresentaram melhor BSCVA ( $p = < 0,001$ ) do que o grupo controle (Tabela 4). Os prontuários dos pacientes do grupo controle não apresentavam dados da microscopia especular.

**Tabela 4.** Características demográficas e topográficas basais do grupo riboflavina 60 mg e grupo controle

Variáveis	Riboflavina 60 mg	Grupo Controle	p-valor
	50 participantes / 91 olhos	57 participantes / 91 olhos	
<b>Idade (anos)</b>	<b>Média ± DP (Mín. – Máx.)</b>		
	18,7 ± 4,4 (11 - 31)	21,4 ± 5,0 (11 - 34)	0,002 <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>	<b>N (%)</b>		
Masculino	31 (62,0)	38 (66,7)	0,615 <sup>b</sup>
Feminino	19 (38,0)	19 (33,3)	
<b>Parâmetros visuais</b>	<b>Média ± DP (Mín. – Máx.)</b>		
Kmax (D)	57,9 ± 8,3 (44,0 - 94,3)	62,3 ± 13,7 (38,4 - 93,0)	0,154 <sup>a</sup>
K <sub>2</sub> (D)	54,6 ± 6,6 (43,4 - 76,0)	58,9 ± 12,0 (31,8 - 83,9)	0,121 <sup>a</sup>
Astigmatismo topográfico (D)	6,6 ± 3,3 (1,1 - 16,1)	6,6 ± 5,0 (0,5 - 25,6)	0,336 <sup>a</sup>
BSCVA (logMAR)	0,5 ± 0,5 (0,0 - 2,0)	1,4 ± 0,7 (0,0 - 3,0)	< 0,001 <sup>a</sup>
Cilindro refracional (D)	4,3 ± 1,9 (0,0 - 8,5)	3,9 ± 2,3 (0,2 - 11,0)	0,631 <sup>a</sup>

**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Notas:** N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; Kmax: ceratometria máxima. K<sub>2</sub>: meridiano simulado mais curvo; BSCVA: melhor acuidade visual corrigida com óculos; <sup>a</sup>teste Mann-Whitney; <sup>b</sup>teste X<sup>2</sup>.

No acompanhamento de 1 ano, nenhuma diferença significativa foi observada entre BSCVA basal e 6 meses pós-tratamento (MPT) ( $p = 0,112$ ), assim como basal e 12 MPT ( $p = 0,174$ ) entre os grupos. Na análise dentro de cada grupo, foi encontrada uma diferença significativa no grupo de tratamento entre BSCVA basal e 12 MPT ( $p =$

0,049), com piora da acuidade visual, menor do que no grupo controle ( $p = 0,110$ ). A tendência da BSCVA ao longo do tempo foi significativamente diferente entre os dois grupos ( $p = 0,002$ ). Não houve mudanças significantes no cilindro refracional em nenhum momento analisado para nenhum dos grupos (Tabela 5).

Aos 6 MPT, o aplanamento da córnea foi observado no grupo de tratamento com uma redução na média do Kmax estatisticamente significante de  $-1,22 \pm 4,78$  D ( $p = 0,003$ ) em comparação com o encurvamento de  $+0,32 \pm 11,96$  D ( $p = 0,455$ ) no grupo controle. Reduções significativas da média do K<sub>2</sub> e do astigmatismo topográfico também foram observadas em  $-0,91 \pm 3,91$  D ( $p = 0,046$ ) e  $-0,46 \pm 1,20$  D ( $p = 0,001$ ) no grupo de tratamento, respectivamente. Houve aumento clínico da média do K<sub>2</sub> e astigmatismo topográfico em  $+0,39 \pm 11,30$  D ( $p = 0,412$ ) e  $+0,50 \pm 4,40$  D ( $p = 0,635$ ) no grupo controle, respectivamente. As tendências do Kmax ( $p = 0,005$ ) e do K<sub>2</sub> ( $p = 0,003$ ) ao longo do tempo foram significativamente diferentes entre os dois grupos. A tendência do astigmatismo topográfico aos 12 MPT não foi significativamente diferente (Tabela 5).

A média da ECD do grupo riboflavina 60 mg teve discreta variação de  $-78,3 \pm 323$  cels/mm<sup>2</sup> aos 6 MPT ( $p = 0,286$ ) e de  $-10,9 \pm 262$  cels/mm<sup>2</sup> aos 12 MPT ( $p = 0,393$ ), sem nenhuma diferença estatística ao longo do tempo ( $p = 0,607$ ).

No total, ao final de 1 ano, 25 (27,5%) olhos tratados e 45 (49,5%) olhos do grupo controle apresentaram progressão do KCN ( $p = 0,002$ ) (Figura 13). O risco de progressão do KCN no grupo controle foi 1,8 vezes (IC 95% 1,21 - 2,67;  $p = 0,002$ ) maior do que no grupo de tratamento.

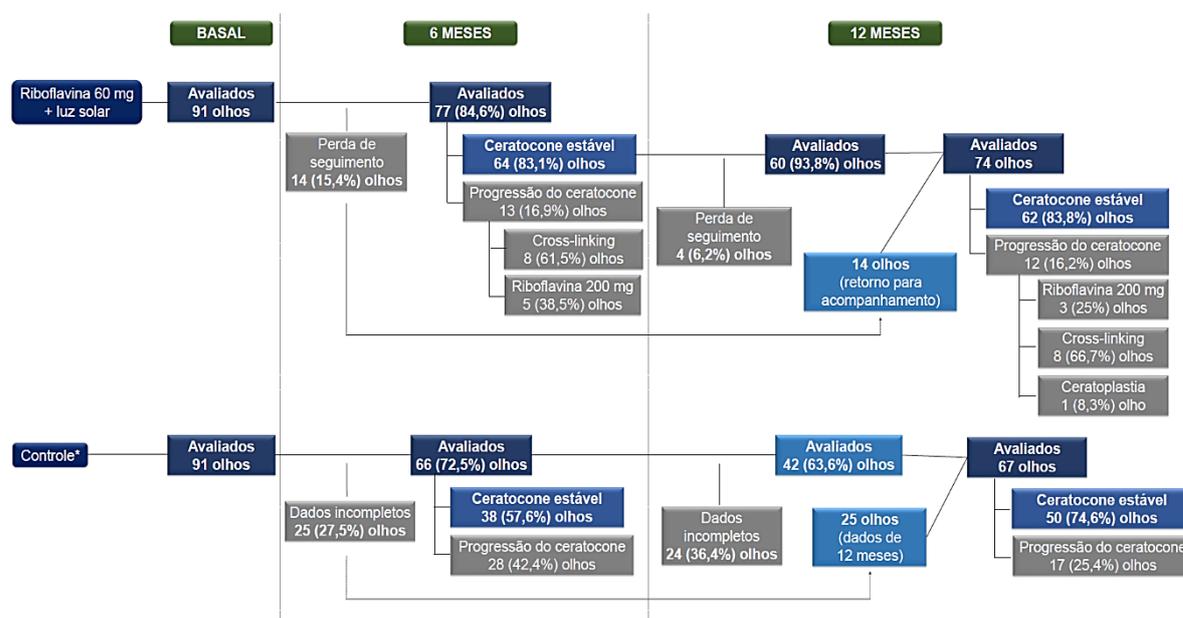
**Tabela 5.** Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 60 mg (N = 91 olhos) e do grupo controle (N = 91 olhos) após 6 e 12 meses

Parâmetros	Grupo	Pré - 6 MPT	p-valor*	Pré - 12 MPT	p-valor*	p-valor**
$\Delta K_{max}$ (D)	Riboflavina 60 mg	-1,22 ± 4,78	0,003	-1,12 ± 5,45	0,105	0,005
	Controle	0,32 ± 11,96	0,455	-0,68 ± 8,45	0,180	
	<i>p-valor***</i>	0,312		0,731		
$\Delta K_2$ (D)	Riboflavina 60 mg	-0,91 ± 3,91	0,046	-0,21 ± 3,94	0,678	0,003
	Controle	0,39 ± 11,30	0,412	-0,51 ± 7,23	0,436	
	<i>p-valor***</i>	0,350		0,765		
$\Delta$ Astigmatismo topográfico (D)	Riboflavina 60 mg	-0,46 ± 1,20	0,001	-0,25 ± 2,20	0,387	0,337
	Controle	0,50 ± 4,40	0,635	-0,47 ± 3,80	0,209	
	<i>p-valor***</i>	0,074		0,700		
$\Delta$ BSCVA (logMAR)	Riboflavina 60 mg	0,04 ± 0,31	0,404	0,07 ± 0,30	0,049	0,002
	Controle	-0,12 ± 0,52	0,272	0,18 ± 0,37	0,110	
	<i>p-valor***</i>	0,112		0,174		
$\Delta$ Cilindro refracional (D)	Riboflavina 60 mg	-0,04 ± 1,84	0,892	0,03 ± 2,02	0,900	0,918
	Controle	0,55 ± 2,86	0,419	0,01 ± 1,56	0,632	
	<i>p-valor***</i>	0,245		0,883		

**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Notas:** N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; Kmax: ceratometria máxima. K<sub>2</sub>: meridiano simulado mais curvo; BSCVA: melhor acuidade visual corrigida com óculos; \*Comparação das alterações aos 6 e 12 meses desde o início do estudo; \*\*Comparação das tendências ao longo do tempo; \*\*\*Comparação entre os grupos de tratamento e controle no mesmo momento.

Seis (6,6%) olhos do grupo controle não apresentaram dados do mapa paquimétrico no início do estudo e não foram subdivididos em grupos de acordo com a espessura estromal da córnea (EEC) e, portanto, foram incluídos apenas na análise geral. A perda desses 6 pacientes não afetou a robustez da análise dos subgrupos da EEC com o grupo controle. Para garantir tal fato, foi calculado o poder da amostra considerando a perda desses 6 olhos, e o resultado encontrado foi de 85,0%, ou seja, similar ao total geral (86,0%).



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 13. Fluxograma da evolução dos participantes tratados com riboflavina oral 60 mg e exposição solar durante os 12 meses de acompanhamento.

### 5.1.2 Subanálise dos participantes com espessura estromal da córnea $\geq 400 \mu\text{m}$

Quarenta e três pacientes [57 (31,3%) olhos] apresentaram EEC  $\geq 400 \mu\text{m}$ . Vinte e quatro pacientes [33 olhos; 12 (60,0%) do sexo masculino] do grupo de tratamento com riboflavina 60 mg e exposição solar apresentaram média de idade  $18,1 \pm 4,0$  anos (variação, 11 - 25) e a média do Kmax neste subgrupo foi  $52,8 \pm 5,9$  D (variação, 44,0 - 66,1). Dezenove pacientes [24 olhos; 10 (76,9%) do sexo masculino] do grupo controle apresentaram média de idade  $21,6 \pm 6,3$  anos (variação, 11 - 34) e média do Kmax de  $51,1 \pm 7,9$  D (variação, 38,4 - 72,6).

Os resultados da BSCVA ou do cilindro refracional dentro de cada grupo e entre os 2 grupos não apresentaram diferenças significativas em nenhum momento. Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa nas tendências dos 2 grupos ao longo de 12 meses (Tabela 6).

A melhora clínica das medidas topográficas foi observada nos olhos tratados, incluindo aplanamento da média do Kmax de  $-1,31 \pm 5,10$  D aos 6 meses ( $p = 0,167$ ) e  $-0,72 \pm 2,70$  D aos 12 MPT ( $p = 0,208$ ). Houve aplanamento da média de K<sub>2</sub> de  $-0,91 \pm 4,40$  D aos 6 MPT ( $p = 0,269$ ) e aumento de  $+0,21 \pm 1,42$  D aos 12 MPT ( $p =$

0,502). O astigmatismo topográfico diminuiu estatisticamente em  $-0,27 \pm 0,69$  D aos 6 MPT ( $p = 0,003$ ) e aumentou em  $+0,15 \pm 1,70$  D aos 12 MPT ( $p = 0,668$ ). No grupo controle houve um aumento clínico da média do Kmax de  $+3,62 \pm 13,51$  D aos 6 MPT ( $p = 0,729$ ) e  $+1,34 \pm 5,30$  D aos 12 MPT ( $p = 0,890$ ). Houve um aumento da média de K<sub>2</sub> em  $+3,01 \pm 13,70$  D aos 6 MPT ( $p = 0,702$ ) e  $+0,73 \pm 1,99$  D aos 12 MPT ( $p = 0,140$ ). Um aumento do astigmatismo topográfico nos olhos do grupo controle também foi observado aos 6 MPT ( $+1,86 \pm 5,75$  D;  $p = 0,344$ ) e aos 12 MPT ( $+0,86 \pm 1,89$  D;  $p = 0,143$ ) (Tabela 6).

No total, ao longo de 12 meses, cinco (15,2%) olhos tratados apresentaram progressão do KCN, em comparação com 14 (58,3%) olhos do grupo controle ( $p < 0,001$ ). O risco de progressão do KCN no grupo controle foi 3,85 vezes (IC 95% 1,6 - 9,3;  $p = 0,001$ ) maior que o grupo de tratamento.

**Tabela 6.** Pacientes com EEC  $\geq 400$   $\mu\text{m}$ . Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 60 mg (N = 33 olhos) e grupo controle (N = 24 olhos) após 6 e 12 meses

Parâmetros	Grupo	Pré - 6 MPT	p-valor*	Pré - 12 MPT	p-valor*	p-valor**
$\Delta K_{\text{max}}$ (D)	Riboflavina 60 mg	$-1,31 \pm 5,10$	0,167	$-0,72 \pm 2,70$	0,208	0,762
	Controle	$3,62 \pm 13,51$	0,729	$1,34 \pm 5,30$	0,890	
	<i>p-valor***</i>	0,079		0,119		
$\Delta K_2$ (D)	Riboflavina 60 mg	$-0,91 \pm 4,40$	0,269	$0,21 \pm 1,42$	0,502	0,700
	Controle	$3,01 \pm 13,70$	0,702	$0,73 \pm 1,99$	0,140	
	<i>p-valor***</i>	0,155		0,343		
$\Delta$ Astigmatismo topográfico (D)	Riboflavina 60 mg	$-0,27 \pm 0,69$	0,039	$0,15 \pm 1,70$	0,668	0,693
	Controle	$1,86 \pm 5,75$	0,344	$0,86 \pm 1,90$	0,143	
	<i>p-valor***</i>	0,049		0,237		
$\Delta$ BSCVA (logMAR)	Riboflavina 60 mg	$0,03 \pm 0,21$	0,565	$0,03 \pm 0,23$	0,521	0,606
	Controle	$-0,12 \pm 0,19$	0,742	$0,044 \pm 0,29$	0,450	
	<i>p-valor***</i>	0,087		0,897		
$\Delta$ Cilindro refracional (D)	Riboflavina 60 mg	$-0,32 \pm 1,60$	0,302	$0,00 \pm 1,45$	1,000	0,380
	Controle	$0,00 \pm 1,99$	0,427	$0,17 \pm 1,09$	0,809	
	<i>p-valor***</i>	0,577		0,726		

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Notas: EEC: espessura estromal da córnea; N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; Kmax: ceratometria máxima. K<sub>2</sub>: meridiano simulado mais curvo; BSCVA: melhor acuidade visual corrigida com óculos; \*Comparação das alterações aos 6 e 12 meses desde o início do estudo; \*\*Comparação das tendências ao longo do tempo; \*\*\*Comparação entre os grupos de tratamento e controle no mesmo momento.

### 5.1.3 Subanálise dos participantes com espessura estromal da córnea < 400 $\mu\text{m}$

Oitenta e um pacientes [119 (65,4%) dos olhos) apresentaram EEC < 400  $\mu\text{m}$ . Trinta e sete pacientes [58 olhos; 19 (63,3%) do sexo masculino] no grupo de

tratamento com riboflavina 60 mg e exposição solar apresentaram média de idade  $19,1 \pm 4,7$  anos (variação, 11 - 31) e a média do Kmax médio foi  $60,7 \pm 8,2$  D (variação, 47,1 - 94,3). Quarenta e quatro pacientes [61 olhos; 27 (65,9%) do sexo masculino] do grupo controle apresentaram média de idade de  $21,5 \pm 4,6$  anos (variação, 12 - 30) e a média do Kmax neste subgrupo foi de  $66,1 \pm 12,4$  D (variação, 39,5 - 93,0).

A acuidade visual e os resultados refrativos entre os grupos não encontraram diferenças significativas. Já na análise intragrupo foi observada diferença significativa de BSCVA do grupo controle comparando o valor basal e 12 MPT ( $0,25 \pm 0,40$  logMAR;  $p = 0,008$ ), que apresentou piora da acuidade visual, maior do que o grupo de tratamento ( $p = 0,062$ ). A tendência da BSCVA ao longo do tempo foi significativamente diferente entre os grupos ( $p = <0,001$ ). A alteração no cilindro refracional não foi significativa no tempo analisado para nenhum dos grupos (Tabela 7).

**Tabela 7.** Pacientes com EEC  $< 400$   $\mu\text{m}$ . Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 60 mg (N = 58 olhos) e grupo controle (N = 61 olhos) após 6 e 12 meses

Parâmetros	Grupo	Pré - 6 MPT	p-valor*	Pré - 12 MPT	p-valor*	p-valor**
$\Delta\text{Kmax (D)}$	Riboflavina 60 mg	$-1,16 \pm 4,60$	0,104	$-1,35 \pm 6,50$	0,195	0,011
	Controle	$-0,37 \pm 11,80$	0,405	$-1,36 \pm 9,20$	0,122	
	<i>p-valor***</i>	0,687		0,993		
$\Delta\text{K}_2 (D)$	Riboflavina 60 mg	$-0,92 \pm 3,60$	0,092	$-0,42 \pm 4,80$	0,569	0,002
	Controle	$-0,52 \pm 10,90$	0,388	$-0,92 \pm 8,30$	0,351	
	<i>p-valor***</i>	0,821		0,73		
$\Delta\text{Astigmatismo topográfico (D)}$	Riboflavina 60 mg	$-0,58 \pm 1,44$	0,010	$-0,49 \pm 2,48$	0,225	0,803
	Controle	$-0,02 \pm 3,90$	0,283	$-0,92 \pm 4,20$	0,066	
	<i>p-valor***</i>	0,375		0,599		
$\Delta\text{BSCVA (logMAR)}$	Riboflavina 60 mg	$0,04 \pm 0,36$	0,527	$0,09 \pm 0,33$	0,062	$<0,001$
	Controle	$-0,12 \pm 0,66$	0,813	$0,25 \pm 0,40$	0,008	
	<i>p-valor***</i>	0,262		0,149		
$\Delta\text{Cilindro refracional (D)}$	Riboflavina 60 mg	$0,34 \pm 2,10$	0,454	$0,06 \pm 2,40$	0,889	0,156
	Controle	$0,95 \pm 3,30$	0,118	$0,04 \pm 1,85$	0,864	
	<i>p-valor***</i>	0,479		0,986		

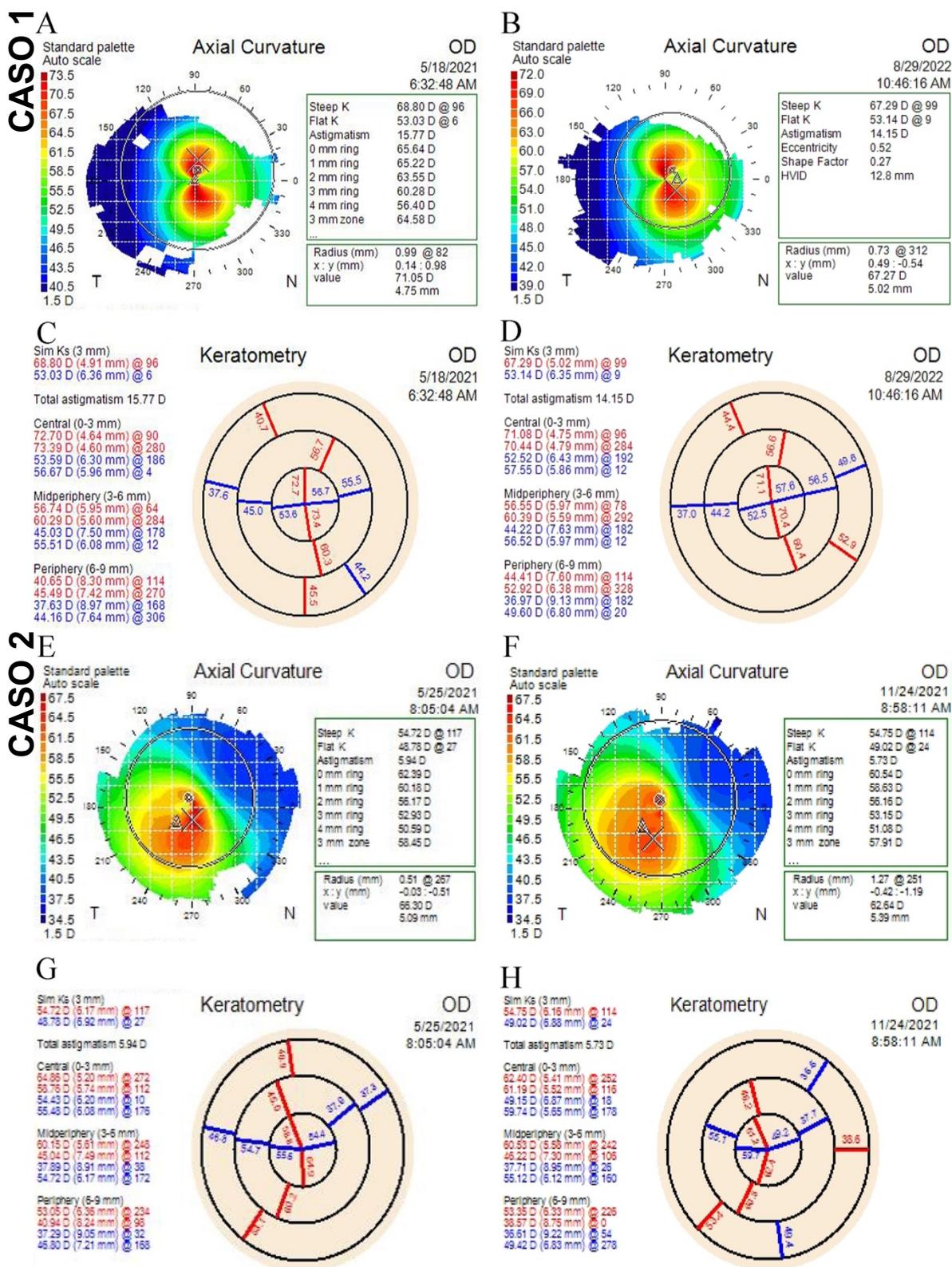
**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Notas:** N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; Kmax: ceratometria máxima. K<sub>2</sub>: meridiano simulado mais curvo; BSCVA: melhor acuidade visual corrigida com óculos; \*Comparação das alterações aos 6 e 12 meses desde o início do estudo; \*\*Comparação das tendências ao longo do tempo; \*\*\*Comparação entre os grupos de tratamento e controle no mesmo momento.

Uma melhora clínica foi observada nos olhos tratados com uma redução da média do Kmax em  $-1,16 \pm 4,60$  D ( $p = 0,104$ ) em comparação com uma redução de  $-0,37 \pm 11,80$  D ( $p = 0,405$ ) nos olhos do grupo controle aos 6 MPT. A tendência do Kmax ao longo de 1 ano foi significativamente diferente ( $p = 0,011$ ). A análise

intragrupo e entre grupos não encontrou diferença significativa na média do  $K_2$ . A tendência do  $K_2$  ao longo de 1 ano foi significativamente diferente ( $p = 0,002$ ). No astigmatismo topográfico houve uma diminuição de  $-0,58 \pm 1,44$  D ( $p = 0,01$ ) no grupo de tratamento em comparação com uma diminuição de  $-0,02 \pm 3,90$  D ( $p = 0,283$ ) no grupo controle aos 6 MPT. A tendência do astigmatismo topográfico ao longo de 1 ano não foi significativamente diferente ( $p = 0,803$ ) (Tabela 7) (Figura 14).

No total, houve progressão do KCN em 20 (34,5%) olhos do grupo de tratamento em comparação com 31 (50,8%) do grupo controle ( $p = 0,072$ ) ao longo de 12 meses. O risco de progressão do KCN no grupo controle foi 1,47 vezes (IC 95% 0,96 - 2,30;  $p = 0,072$ ) maior que o do grupo de tratamento.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 14. Topografias de dois casos, demonstrando ceratocone estável após riboflavina oral 60 mg e exposição à luz solar. (A) e (E) Curvatura axial pré-tratamento. (B) e (F) Curvatura axial pós-tratamento. (C) e (G) Ceratometria pré-tratamento. (D) e (H) Ceratometria pós-tratamento. Sem evidência de progressão do ceratocone, com aplanamento do K<sub>2</sub> em (B) e redução ceratométrica em (D) e (H).

## **5.2 Grupo riboflavina 200 mg versus grupo riboflavina 60 mg versus grupo controle**

### **5.2.1 Avaliação geral dos grupos de tratamento com riboflavina oral (200 mg ou 60 mg) e exposição solar e grupo controle**

Sessenta e cinco pacientes (99 olhos) foram incluídos na análise de comparação dos efeitos das doses de 200 mg de riboflavina versus 60 mg de riboflavina versus grupo controle, após a aleatorização dos dois últimos grupos.

Vinte participantes [30 olhos; 15 (75%) do sexo masculino], com média de idade  $20,9 \pm 5,1$  anos (variação, 13 - 31) e média do Kmax  $58,0 \pm 9,8$  D (variação, 42,4 - 74,6) foram incluídos no grupo de tratamento com riboflavina 200 mg e exposição solar. No grupo que recebeu riboflavina 60 mg e exposição solar, 24 participantes [38 olhos; 13 (54,2%) do sexo masculino] foram avaliados, com média de idade  $18,7 \pm 4,0$  anos (variação, 11 - 29) e média do Kmax  $57,2 \pm 6,0$  D (variação, 46,3 - 73,0).

No grupo controle foram avaliados 21 participantes [31 olhos; 13 (61,9%) do sexo masculino], com média de idade de  $21,6 \pm 4,7$  anos (variação, 12 - 30) e média de Kmax de  $59,6 \pm 11,9$  D (variação, 39,5 - 88,8). Apenas a BSCVA ( $p = 0,022$ ) foi estatisticamente diferente entre os grupos, sendo o grupo tratado com riboflavina 60 mg o que apresentou melhor acuidade visual (Tabela 8). No grupo riboflavina 200 mg o número de informações sobre ECD foi insuficiente para comparar o pré e pós-tratamento.

**Tabela 8.** Características demográficas e topográficas basais dos grupos de tratamento (riboflavina 200 mg e 60 mg) e grupo controle

Variáveis	Riboflavina 200 mg	Riboflavina 60 mg	Grupo Controle	p-valor
	20 participantes / 30 olhos	24 participantes / 38 olhos	21 participantes / 31 olhos	
Média ± DP (Mín. – Máx.)				
Idade (anos)	20,9 ± 5,1 (13 - 31)	18,7 ± 4,0 (11 - 29)	21,6 ± 4,7 (12 - 30)	0,092 <sup>a</sup>
Sexo	N (%)			
Masculino	15 (75,0)	13 (54,2)	13 (61,9)	0,401 <sup>b</sup>
Feminino	5 (25,0)	11 (45,8)	8 (38,1)	
Parâmetros visuais	Média ± DP (Mín. – Máx.)			
Kmax (D)	58,0 ± 9,8 (42,4 - 74,6)	57,2 ± 6,0 (46,3 - 73,0)	59,6 ± 11,9 (39,5 - 88,8)	0,788
K <sub>2</sub> (D)	55,6 ± 8,9 (43,8 - 75,4)	54,6 ± 5,6 (45,4 - 68,8)	56,7 ± 10,8 (36,7 - 78,9)	0,891 <sup>a</sup>
Astigmatismo topográfico (D)	6,4 ± 3,1 (0,7 - 13,0)	6,5 ± 3,1 (2,3 - 15,8)	6,9 ± 5,2 (0,8 - 25,6)	0,931 <sup>a</sup>
BSCVA (logMAR)	0,7 ± 0,6 (0,0 - 2,0)	0,5 ± 0,3 (0,0 - 1,3)	1,2 ± 0,7 (0,1 - 2,0)	0,022 <sup>a</sup>
Cilindro refracional (D)	4,4 ± 2,3 (0,0 - 7,7)	4,6 ± 1,9 (0,0 - 8,5)	3,7 ± 1,9 (0,2 - 7,2)	0,187 <sup>a</sup>

**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Notas:** N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; Kmax: ceratometria máxima. K<sub>2</sub>: meridiano simulado mais curvo; BSCVA: melhor acuidade visual corrigida com óculos; <sup>a</sup>teste Mann-Whitney; <sup>b</sup>teste X<sup>2</sup>.

Durante o acompanhamento dos participantes, nenhuma diferença significativa foi observada entre BSCVA basal e 6 MPT ( $p = 0,161$ ), por outro lado, foi observada diferença entre os valores basais e 12 MPT ( $p = 0,016$ ) entre os grupos, em que o grupo tratado com riboflavina 200 mg apresentou melhora na acuidade visual. Na análise dentro de cada grupo, não foi encontrada uma diferença significativa em nenhum dos grupos entre os valores basais e 6 MPT e basais e 12 MPT. A tendência da BSCVA ao longo do tempo foi significativamente diferente entre os três grupos ( $p = 0,003$ ). Não houve mudanças significantes no cilindro refracional em nenhum momento analisado para nenhum dos grupos (Tabela 9).

Aos 6 MPT, o aplanamento da córnea foi observado no grupo de tratamento riboflavina 200 mg e riboflavina 60 mg, com uma redução na média do Kmax de  $-0,38 \pm 5,60$  D e  $-0,14 \pm 2,20$  D, respectivamente, em comparação com o encurvamento de  $+3,14 \pm 8,60$  D no grupo controle, porém sem significância estatística ( $p = 0,37$ ). Na comparação entre as avaliações basais e 12 MPT, foi observada uma redução da média do Kmax de  $-0,36 \pm 4,30$  D ( $p = 0,811$ ) no grupo riboflavina 60 mg e do K<sub>2</sub> de  $-0,30 \pm 2,40$  D ( $p = 0,264$ ), no grupo riboflavina 200 mg, mas sem significância estatística. O astigmatismo topográfico apresentou diminuição estatisticamente

significante de  $-0,58 \pm 1,20$  D ( $p = 0,016$ ) no grupo riboflavina 60 mg aos 12 MPT. A tendência dos parâmetros topográficos não apresentou diferença significativa ao longo de 12 meses (Tabela 9).

**Tabela 9.** Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 200 mg (N = 30 olhos), riboflavina 60 mg (N = 38 olhos) e do grupo controle (N = 31 olhos) após 6 e 12 meses

Parâmetros	Grupo	Pré - 6 MPT	p-valor*	Pré -12 MPT	p-valor*	p-valor**
$\Delta K_{max}$ (D)	Riboflavina 200 mg	$-0,38 \pm 5,60$	0,561	$0,20 \pm 3,20$	0,944	0,067
	Riboflavina 60 mg	$-0,14 \pm 2,20$	0,883	$-0,36 \pm 4,30$	0,811	
	Controle	$3,14 \pm 8,60$	0,196	$1,40 \pm 8,40$	0,874	
	<i>p-valor***</i>	0,370		0,997		
$\Delta K_2$ (D)	Riboflavina 200 mg	$-2,19 \pm 4,90$	0,188	$-0,30 \pm 2,40$	0,264	0,207
	Riboflavina 60 mg	$-0,45 \pm 3,10$	0,573	$0,32 \pm 2,60$	0,056	
	Controle	$2,10 \pm 8,00$	0,338	$1,50 \pm 7,70$	0,411	
	<i>p-valor***</i>	0,232		0,169		
$\Delta$ Astigmatismo topográfico (D)	Riboflavina 200 mg	$-0,79 \pm 1,90$	0,169	$-0,06 \pm 1,70$	0,726	0,447
	Riboflavina 60 mg	$-0,28 \pm 1,10$	0,258	$-0,58 \pm 1,20$	0,016	
	Controle	$0,01 \pm 1,20$	0,640	$-0,43 \pm 1,90$	0,426	
	<i>p-valor***</i>	0,375		0,358		
$\Delta$ BSCVA (logMAR)	Riboflavina 200 mg	$-0,15 \pm 0,40$	0,162	$-0,11 \pm 0,40$	0,286	0,003
	Riboflavina 60 mg	$0,12 \pm 0,40$	0,112	$0,08 \pm 0,30$	0,082	
	Controle	$0,22 \pm 0,50$	0,289	$0,41 \pm 0,40$	0,058	
	<i>p-valor***</i>	0,161		0,016		
$\Delta$ Cilindro refracional (D)	Riboflavina 200 mg	$-0,01 \pm 2,70$	0,937	$-0,92 \pm 2,80$	0,244	0,477
	Riboflavina 60 mg	$-0,10 \pm 2,40$	0,663	$-0,03 \pm 2,60$	0,898	
	Controle	$1,30 \pm 3,50$	0,624	$0,45 \pm 1,10$	0,327	
	<i>p-valor***</i>	0,483		0,324		

**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Notas:** N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; Kmax: ceratometria máxima. K<sub>2</sub>: meridiano simulado mais curvo; BSCVA: melhor acuidade visual corrigida com óculos; \*Comparação das alterações aos 6 e 12 meses desde o início do estudo; \*\*Comparação das tendências ao longo do tempo; \*\*\*Comparação entre os grupos de tratamento e controle no mesmo momento.

No total, ao final de 1 ano, 7 (23,3%) dos olhos tratados com riboflavina 200 mg, 13 (34,2%) dos olhos tratados com riboflavina 60 mg e 17 (54,8%) olhos do grupo controle apresentaram progressão do KCN ( $p = 0,035$ ). O risco de progressão do KCN no grupo controle foi 2,35 vezes (IC 95%: 1,1 - 4,9;  $p = 0,012$ ) maior do que no grupo riboflavina 200 mg. Já o risco de progressão no grupo 60 mg foi 1,47 vezes maior que o grupo tratado com 200 mg, porém sem significância estatística (IC 95 %: 0,7 - 3,2;  $p = 0,328$ ).

### 5.2.2 Subanálise dos participantes com espessura estromal da córnea $\geq$ 400 $\mu$ m

Para análise de comparação do efeito da riboflavina nas doses 200 mg e 60 mg sobre o KCN em pacientes que apresentaram EEC  $\geq$  400  $\mu$ m, 27 pacientes [39 (39,4%) olhos] foram incluídos. Nove participantes [14 olhos; 8 (88,9%) do sexo masculino] do grupo de tratamento com riboflavina 200 mg apresentaram média de idade  $22,4 \pm 4,9$  anos (variação, 17 - 31) e a média do Kmax foi  $51,1 \pm 6,8$  D (variação, 42,4 - 65,1). Onze participantes [14 olhos; 6 (54,5%) do sexo masculino] do grupo de tratamento com riboflavina 60 mg apresentaram média de idade  $19,9 \pm 5,2$  anos (variação, 11 - 29) e a média do Kmax foi de  $54 \pm 4,3$  D (variação, 46,3 - 61,3). No grupo controle, 7 participantes [11 olhos; 4 (57,1%) sexo masculino] apresentaram média de idade  $21,6 \pm 5,55$  anos (variação, 12 - 30) e média do Kmax de  $51,5 \pm 6,9$  D (variação, 43,6 - 64,7).

Os resultados da BSCVA ou cilindro refracional dentro de cada grupo e entre os 3 grupos não apresentaram diferenças significativas em nenhum momento. Da mesma forma, não houve uma diferença estatisticamente significativa nas tendências dos 3 grupos ao longo de 12 meses (Tabela 10).

A melhora clínica das medidas topográficas foi observada nos olhos tratados com riboflavina 60 mg, incluindo aplanamento da média do Kmax de  $-0,68 \pm 2,20$  D aos 6 meses ( $p = 0,600$ ) e  $-1,02 \pm 2,50$  D aos 12 MPT ( $p = 0,275$ ). Houve aplanamento da média de K<sub>2</sub> em todos os grupos entre o pré e 6 MPT, mas sem diferenças estatisticamente significantes; por outro lado, o grupo controle apresentou aumento do K<sub>2</sub> em  $+1,19 \pm 2,03$  D quando comparado o pré com 12 MPT ( $p = 0,25$ ). O mesmo comportamento do K<sub>2</sub> foi observado no astigmatismo topográfico, que apresentou um aumento de  $+0,30 \pm 1,10$  D aos 12 MPT ( $p = 0,641$ ). A análise de tendência não apresentou alterações significantes em nenhum dos parâmetros analisados e nenhum dos grupos (Tabela 10).

**Tabela 10.** Pacientes com EEC  $\geq 400$   $\mu\text{m}$ . Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 200 mg (N = 14 olhos), riboflavina 60 mg (N = 14) e grupo controle (N = 11 olhos) após 6 e 12 meses

Parâmetros	Grupo	Pré - 6 MPT	p - valor*	Pré - 12 MPT	p-valor*	p-valor**
<b><math>\Delta K_{\text{max}}</math> (D)</b>	Riboflavina 200 mg	1,24 $\pm$ 2,20	0,156	0,38 $\pm$ 0,88	0,146	
	Riboflavina 60 mg	-0,68 $\pm$ 2,20	0,600	-1,02 $\pm$ 2,50	0,275	0,411
	Controle	0,51 $\pm$ 1,40	0,844	1,24 $\pm$ 2,70	0,547	
	p-valor***	0,287		0,470		
<b><math>\Delta K_2</math> (D)</b>	Riboflavina 200 mg	-0,61 $\pm$ 2,20	1,000	-0,59 $\pm$ 2,10	0,685	
	Riboflavina 60 mg	-0,05 $\pm$ 0,70	0,685	-0,29 $\pm$ 1,60	0,625	0,359
	Controle	-0,07 $\pm$ 0,80	1,000	1,19 $\pm$ 2,03	0,25	
	p-valor***	0,950		0,384		
<b><math>\Delta</math> Astigmatismo topográfico (D)</b>	Riboflavina 200 mg	-0,87 $\pm$ 1,70	0,563	-0,37 $\pm$ 1,40	0,735	
	Riboflavina 60 mg	-0,26 $\pm$ 0,80	0,556	-0,64 $\pm$ 1,00	0,160	0,230
	Controle	-0,36 $\pm$ 1,10	1,000	0,30 $\pm$ 1,10	0,641	
	p-valor***	0,860		0,347		
<b><math>\Delta</math>BSCVA (logMAR)</b>	Riboflavina 200 mg	-0,05 $\pm$ 0,20	0,833	0,01 $\pm$ 0,20	0,656	
	Riboflavina 60 mg	0,01 $\pm$ 0,10	1,000	-0,01 $\pm$ 0,20	0,919	0,158
	Controle	-0,03 $\pm$ 0,05	1,000	0,30 $\pm$ 0,40	1,000	
	p-valor***	0,832		0,415		
<b><math>\Delta</math>Cilindro refracional (D)</b>	Riboflavina 200 mg	0,82 $\pm$ 2,50	0,476	-0,75 $\pm$ 2,10	0,357	
	Riboflavina 60 mg	-0,50 $\pm$ 1,90	0,328	0,31 $\pm$ 1,80	0,563	0,534
	Controle	-0,30 $\pm$ 0,83	0,498	0,39 $\pm$ 1,30	0,752	
	p-valor***	0,389		0,545		

**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Notas:** EEC: espessura estromal da córnea; N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; Kmax: ceratometria máxima. K<sub>2</sub>: meridiano simulado mais curvo; BSCVA: melhor acuidade visual corrigida com óculos; \*Comparação das alterações aos 6 e 12 meses desde o início do estudo; \*\*Comparação das tendências ao longo do tempo; \*\*\*Comparação entre os grupos de tratamento e controle no mesmo momento.

Ao final do acompanhamento de 1 ano, 5 (35,7%) dos olhos tratados com riboflavina 200mg e 3 (21,4%) dos olhos tratados com riboflavina 60 mg apresentaram progressão do KCN, em comparação com 5 (45,5%) olhos do grupo controle ( $p = 0,437$ ). O risco de progressão do KCN no grupo controle foi 1,27 vezes (IC 95% 0,49 - 3,31;  $p = 0,622$ ) maior que o grupo de tratamento com riboflavina 200 mg, enquanto o grupo tratado com riboflavina 60 mg apresentou um risco de progressão 0,6 vez (IC 95%: 0,18 - 2,04;  $p = 0,403$ ) maior do que o grupo riboflavina 200 mg.

### 5.2.3 Subanálise dos participantes com espessura estromal da córnea < 400 $\mu\text{m}$

Trinta e oito pacientes [60 (60,6%) olhos] apresentaram EEC < 400  $\mu\text{m}$ . Onze participantes [16 olhos; 6 (54,5%) do sexo masculino] do grupo de tratamento com riboflavina 200 mg apresentaram média de idade  $19,5 \pm 5,1$  anos (variação, 13 - 31) e a média do Kmax foi  $64,3 \pm 7,9$  D (variação, 48,9 - 74,6). Treze participantes [24 olhos; 7 (53,8%) do sexo masculino] grupo de tratamento com riboflavina 60 mg apresentaram média de idade  $17,6 \pm 2,5$  (variação, 15 - 23) anos e média do Kmax de  $59,2 \pm 6,1$  D (variação, 48,3 - 73,0). No grupo controle, 14 participantes [20 olhos; 9 (64,3%) sexo masculino] apresentaram média de idade  $21,6 \pm 4,4$  (variação, 16 - 30) anos e a média do Kmax foi  $63,7 \pm 11,9$  D (variação, 39,5 - 88,8).

Os resultados da acuidade visual intragrupo não apresentaram diferenças significantes entre a BSCVA basal e 6 MPT, e basal e 12 MPT, porém se observou uma diferença estatisticamente significante entre os grupos na BSCVA basal e 12 MPT, na qual o grupo riboflavina 200 mg apresentou melhora da acuidade visual de  $-0,31 \pm 0,40$  logMAR ( $p = 0,009$ ) e os outros 2 grupos tiveram piora da acuidade visual. A análise de tendência mostrou que houve uma diferença estatística na evolução da BSCVA entre os grupos ao longo dos 12 meses ( $p = 0,009$ ). O cilindro refracional dentro de cada grupo e entre os 3 grupos não apresentou diferenças significativas em nenhum momento. Da mesma forma, não houve uma diferença estatisticamente significantes nas tendências dos 3 grupos ao longo de 12 meses (Tabela 11).

A melhora clínica das medidas topográficas foi observada nos olhos tratados com riboflavina 200 mg, incluindo aplanamento da média do Kmax de  $-1,46 \pm 7,00$  D aos 6 meses ( $p = 0,164$ ) e  $-0,01 \pm 4,80$  D aos 12 MPT ( $p = 0,32$ ). O grupo controle apresentou encurvamento do Kmax em  $+4,46 \pm 10,30$  D quando comparado o pré com 6 MPT ( $p = 0,176$ ) e em  $+1,47 \pm 10,10$  D ( $p = 0,963$ ) entre pré e 12 MPT. Houve aplanamento da média de K<sub>2</sub> em nos grupos tratados com riboflavina 200 mg ( $-3,26 \pm 5,90$  D;  $p = 0,129$ ) e riboflavina 60 mg ( $-0,74 \pm 4,00$  D;  $p = 0,766$ ) entre o pré e 6 MPT, mas sem diferenças estatisticamente significantes; por outro lado, o grupo controle apresentou aumento do K<sub>2</sub> em  $+3,08 \pm 9,80$  D quando comparado o pré com 6 MPT ( $p = 0,327$ ) e em  $+1,60 \pm 9,30$  D ( $p = 0,890$ ) entre pré e 12 MPT. Com relação ao astigmatismo topográfico, não foram observadas diferenças estatisticamente

significantes intragrupo e entre grupos. A análise de tendência ao longo do tempo não apresentou alterações significantes nos parâmetros topográficos (Tabela 11).

**Tabela 11.** Pacientes com EEC < 400  $\mu\text{m}$ . Variação dos parâmetros topográficos e refrativos do grupo riboflavina 200 mg (N = 16 olhos), riboflavina 60 mg (N = 24) e grupo controle (N = 20 olhos) após 6 e 12 meses

Parâmetros	Grupo	Pré - 6 MPT	P-valor*	Pré - 12 MPT	p-valor*	p-valor**
$\Delta K_{\text{max}}$ (D)	Riboflavina 200 mg	-1,46 $\pm$ 7,00	0,164	-0,01 $\pm$ 4,80	0,320	
	Riboflavina 60 mg	0,24 $\pm$ 2,10	0,711	0,01 $\pm$ 5,10	0,760	0,124
	Controle	4,46 $\pm$ 10,30	0,176	1,47 $\pm$ 10,10	0,963	
	<i>p-valor***</i>	0,137		0,677		
$\Delta K_2$ (D)	Riboflavina 200 mg	-3,26 $\pm$ 5,90	0,129	0,06 $\pm$ 2,60	0,278	
	Riboflavina 60 mg	-0,74 $\pm$ 4,00	0,766	0,66 $\pm$ 3,00	0,067	0,228
	Controle	3,08 $\pm$ 9,80	0,327	1,60 $\pm$ 9,30	0,890	
	<i>p-valor***</i>	0,200		0,221		
$\Delta$ Astigmatismo topográfico (D)	Riboflavina 200 mg	-0,75 $\pm$ 2,20	0,359	0,31 $\pm$ 2,10	0,831	
	Riboflavina 60 mg	-0,31 $\pm$ 1,30	0,468	-0,54 $\pm$ 1,40	0,058	0,095
	Controle	0,19 $\pm$ 1,20	0,519	-0,78 $\pm$ 2,10	0,190	
	<i>p-valor***</i>	0,429		0,474		
$\Delta$ BSCVA (logMAR)	Riboflavina 200 mg	-0,28 $\pm$ 0,60	0,205	-0,31 $\pm$ 0,40	0,075	
	Riboflavina 60 mg	0,20 $\pm$ 0,50	0,074	0,13 $\pm$ 0,30	0,061	0,009
	Controle	0,38 $\pm$ 0,70	0,272	0,45 $\pm$ 0,40	0,098	
	<i>p-valor***</i>	0,072		0,009		
$\Delta$ Cilindro refracional (D)	Riboflavina 200 mg	-1,21 $\pm$ 2,50	0,423	-1,30 $\pm$ 3,70	0,625	
	Riboflavina 60 mg	0,42 $\pm$ 3,00	0,800	-0,32 $\pm$ 3,10	0,401	0,394
	Controle	2,15 $\pm$ 4,10	0,295	0,55 $\pm$ 1,00	0,343	
	<i>p-valor***</i>	0,380		0,396		

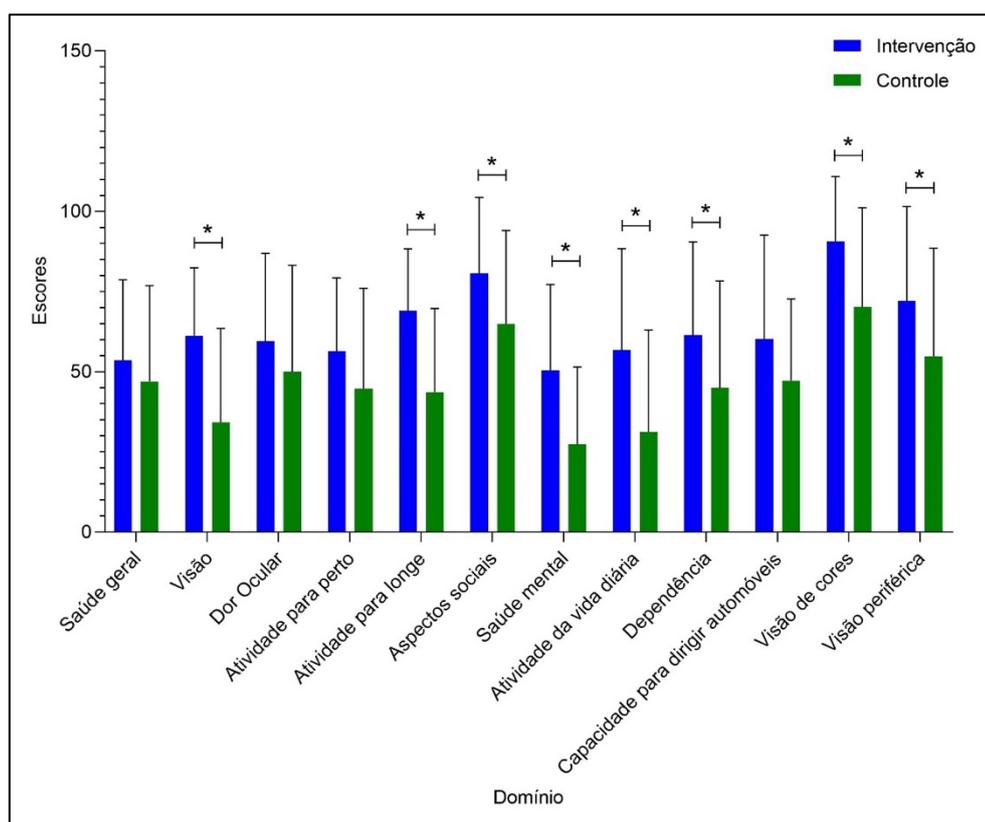
**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Notas:** N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; Kmax: ceratometria máxima. K<sub>2</sub>: meridiano simulado mais curvo; BSCVA: melhor acuidade visual corrigida com óculos; \*Comparação das alterações aos 6 e 12 meses desde o início do estudo; \*\*Comparação das tendências ao longo do tempo; \*\*\*Comparação entre os grupos de tratamento e controle no mesmo momento.

No total, 2 (12,5%) olhos tratados com riboflavina 200 mg e 10 (41,7%) olhos tratados com riboflavina 60 mg apresentaram progressão do KCN, em comparação com 12 (60,0%) olhos do grupo controle ( $p = 0,015$ ). O risco de progressão do KCN no grupo controle foi 4,8 vezes (IC 95%: 1,25 - 18,40;  $p = 0,004$ ) maior que o do grupo de tratamento com riboflavina 200 mg; já o risco de progressão para pacientes que receberam tratamento com riboflavina 60 mg foi 3,3 vezes maior em comparação com o grupo que recebeu riboflavina 200 mg (IC 95%: 0,84 - 13,30;  $p = 0,049$ ).

### 5.3 Qualidade de vida dos participantes tratados com riboflavina 60 mg e grupo controle

Noventa e um pacientes foram avaliados, dos quais 46 (50,55%) eram do grupo tratado com riboflavina 60 mg e 45 (49,45%) eram do grupo controle. A média de idade foi  $19,57 \pm 4,71$  anos e o sexo masculino representou 62,64% (N = 57) da amostra. O grupo intervenção apresentou significativa melhora da QV em comparação com o grupo controle em 8/12 domínios (p-valor < 0,05), sendo estes: visão, atividade para longe, aspectos sociais, saúde mental, atividade de vida diária, dependência, visão de cores e visão periférica (Figura 15). O grupo intervenção apresentou um escore global [ $64,5 \pm 18,1$  (variação, 26,8 - 90,9)] significativamente melhor do que o grupo controle [ $46,8 \pm 21,9$  (variação, 11,8 - 90,6)] ( $p < 0,001$ ).



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 15. Escores dos domínios do NEI-VQF-25 sobre a qualidade de vida relacionada à visão dos pacientes tratados com riboflavina 60 mg e exposição solar. \*valores de  $p < 0,05$ .

## 5.4 Qualidade de vida dos participantes do grupo riboflavina 60 mg no pré- e pós-tratamento

Foram avaliados 46 pacientes tratados com riboflavina 60 mg e exposição solar. A média de idade foi  $18,04 \pm 3,76$  anos e predominou o sexo masculino (N = 28; 60,87%) na amostra. Após o tratamento, os pacientes apresentaram melhora da QV em 8/12 domínios, sendo estes: saúde geral, dor ocular, atividade para perto e para longe, aspectos sociais, saúde mental, visão de cores e visão periférica, embora sem significância estatística. O escore global no pré-tratamento foi  $60,41 \pm 20,08$  (variação, 25,24 - 95,73), aumentando para  $61,41 \pm 20,56$  (variação, 10,28 - 99,48) no pós-tratamento ( $p = 0,900$ ). (Tabela 12).

**Tabela 12.** Escores dos domínios do NEI-VFQ-25 sobre qualidade de vida relacionada à visão no pré e pós-tratamento com riboflavina 60mg e exposição solar (N = 46 participantes)

Domínios	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p-valor*
	Média $\pm$ DP (Mín. – Máx.)		
Saúde Geral	$47,67 \pm 23,66$ (0 - 100)	$51,74 \pm 26,39$ (0 - 100)	0,301
Visão	$64,44 \pm 21,97$ (20 - 100)	$63,89 \pm 20,74$ (0 - 100)	0,954
Dor Ocular	$60,47 \pm 25,72$ (0 - 100)	$61,05 \pm 28,24$ (0 - 100)	0,789
Atividade para Perto	$53,49 \pm 28,82$ (0 - 100)	$60,27 \pm 24,18$ (16,67 - 100)	0,312
Atividade para Longe	$56,01 \pm 22,15$ (0 - 100)	$57,75 \pm 22,00$ (8,33 - 100)	0,705
Aspectos Sociais	$80,23 \pm 29,41$ (0 - 100)	$82,85 \pm 25,45$ (12,5 - 100)	0,529
Saúde Mental	$48,98 \pm 27,00$ (0 - 93,75)	$49,27 \pm 28,32$ (0 - 93,75)	0,802
Atividade da Vida Diária	$55,23 \pm 31,01$ (0 - 100)	$52,62 \pm 30,69$ (0 - 100)	0,520
Dependência	$66,86 \pm 31,47$ (0 - 100)	$63,95 \pm 29,53$ (0 - 100)	0,464
Capacidade para Dirigir automóveis	$35,76 \pm 39,58$ (0 - 100)	$31,69 \pm 37,44$ (0 - 100)	0,663
Visão de Cores	$85,71 \pm 22,86$ (0 - 100)	$89,29 \pm 22,18$ (0 - 100)	0,400
Visão Periférica	$67,68 \pm 31,25$ (25 - 100)	$73,17 \pm 30,82$ (0 - 100)	0,222
<b>Escore global</b>	$60,41 \pm 20,08$ (25,24 - 95,73)	$61,41 \pm 20,56$ (10,28 - 99,48)	0,900

**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Notas:** N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; \*teste Wilcoxon

## 5.5 Qualidade de vida dos participantes do grupo riboflavina 200 mg no pré- e pós-tratamento

No grupo tratado com riboflavina 200 mg e exposição solar, foram avaliados 16 pacientes, com média de idade  $20,25 \pm 4,75$  anos e predominância do sexo masculino (N = 12; 75%). Após o tratamento, os pacientes apresentaram melhora da QV em 7/12

domínios, sendo estes: saúde geral, visão, atividade para longe, saúde mental, atividade da vida diária, dependência e capacidade para dirigir automóveis, embora sem significância estatística. O escore global no pré-tratamento foi  $70,33 \pm 15,45$  (variação, 42,5 - 88,16), aumentando para  $72,35 \pm 16,75$  (variação, 42,5 - 88,33) no pós-tratamento ( $p = 0,418$ ]. (Tabela 13).

**Tabela 13.** Escores dos domínios do NEI-VFQ-25 sobre qualidade de vida relacionada à visão no pré e pós-tratamento com riboflavina 200mg e exposição solar (N = 20 participantes)

Domínios	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p-valor*
	Média $\pm$ DP (Mín. – Máx.)		
Saúde Geral	42,86 $\pm$ 12,20 (25 - 50)	50,00 $\pm$ 14,43 (25 - 75)	0,424
Visão	53,33 $\pm$ 10,33 (40 - 60)	63,33 $\pm$ 26,58 (20 - 100)	0,586
Dor Ocular	62,50 $\pm$ 14,43 (50 - 87,5)	58,93 $\pm$ 15,67 (50 - 87,5)	0,346
Atividade para Perto	72,62 $\pm$ 27,52 (25 - 91,67)	60,71 $\pm$ 30,32 (25 - 100)	0,279
Atividade para Longe	57,14 $\pm$ 24,26 (25 - 100)	59,52 $\pm$ 25,20 (25 - 100)	1,000
Aspectos Sociais	92,86 $\pm$ 14,17 (62,5 - 100)	91,07 $\pm$ 13,91 (62,5 - 100)	0,773
Saúde Mental	43,75 $\pm$ 31,46 (0 - 75)	53,57 $\pm$ 37,48 (0 - 87,5)	0,098
Atividade da Vida Diária	57,14 $\pm$ 44,40 (0 - 100)	58,93 $\pm$ 44,90 (0 - 100)	1,000
Dependência	72,62 $\pm$ 34,26 (8,33 - 100)	73,81 $\pm$ 34,84 (8,33 - 100)	1,000
Capacidade para Dirigir automóveis	64,29 $\pm$ 24,40 (25 - 100)	75,00 $\pm$ 27,95 (25 - 100)	0,174
Visão de Cores	100,00 $\pm$ 0,00 (100 - 100)	100,00 $\pm$ 0,00 (100 - 100)	**
Visão Periférica	78,57 $\pm$ 30,37 (25 - 100)	75,00 $\pm$ 28,87 (25 - 100)	0,773
<b>Escore global</b>	70,33 $\pm$ 15,45(42,5 - 88,16)	72,35 $\pm$ 16,75(42,5 - 88,33)	0,418

**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Notas:** N: número de indivíduos; DP: desvio padrão; \*teste Wilcoxon; \*\*não foi possível calcular o teste, pois não há variação de respostas.

## 6 DISCUSSÃO

Um dos objetivos mais importantes do tratamento do KCN é interromper sua progressão. Embora esta seja frequentemente acompanhada por uma diminuição na acuidade visual, uma mudança na acuidade visual não corrigida ou na BSCVA não é necessária para documentar a progressão.<sup>(65)</sup> Portanto, não foram utilizados dados refracionais como critérios de progressão, devido à variabilidade inerente e baixa reprodutibilidade da refração subjetiva e medição da acuidade visual em olhos com KCN.<sup>(117)</sup> Além disso, os dados de espessura corneana (central e mínima; estromal e epitelial) foram empregados nas subanálises e na subdivisão dos grupos.

O uso do CXL, indubitavelmente, mudou o curso natural do KCN, reduzindo sua progressão e a necessidade de ceratoplastia. No entanto, esta tecnologia apresenta algumas limitações.<sup>(2)</sup> A maioria das córneas com ectasia avançada não pode ser tratada com o protocolo padrão ouro de CXL, devido à EEC < 400 µm e, apesar de alternativas para aumentar a EEC artificialmente terem sido desenvolvidas, elas ainda apresentam resultados variáveis e eficácia limitada.<sup>(85)</sup> Além disso, o seu elevado custo, estimado em 4.630 dólares nos Estados Unidos, é um fator limitante à sua utilização em populações de baixo poder aquisitivo.<sup>(10,11,48)</sup> Da mesma forma, muitos pacientes que vivem em áreas remotas e carentes do mundo, especialmente em países de baixa renda, não têm acesso aos dispositivos necessários para realizar o procedimento com segurança e eficácia.<sup>(10,118)</sup>

Mais recentemente, surgiu uma discussão sobre o uso da suplementação oral de riboflavina como uma alternativa mais acessível para estabilizar a progressão do KCN. Inicialmente, Jarstard et al. publicaram uma série de casos utilizando altas doses de riboflavina oral (400 mg/dia, 500 mg/dia e 400 mg 2 ou 3 vezes ao dia) e exposição solar (tempo não informado), descrevendo aplanamento da córnea 1 e 3 meses após o tratamento.<sup>(112)</sup> Além disso, Almodin et al. conduziram um estudo multicêntrico piloto com KCN em estágio inicial e leve, utilizando riboflavina oral (400 mg/dia) e luz solar (30 minutos/dia), observando aos 6 e 12 meses um pequeno aplanamento corneano em todos os participantes, sem efeitos colaterais e sem redução da espessura da córnea.<sup>(113)</sup>

Um estudo publicado em 2023, que avaliou os níveis sanguíneos de vitamina B12, ácido fólico, homocisteína e riboflavina, encontrou que o grupo com KCN

apresentava níveis significativamente mais baixos de riboflavina em comparação com o grupo controle ( $84,0 \pm 21,8 \mu\text{g/L}$  vs.  $183,6 \pm 74,3 \mu\text{g/L}$ ,  $p < 0,001$ ), indicando que a deficiência de riboflavina pode desempenhar um papel no desenvolvimento do KCN. Além disso, os níveis de riboflavina foram menores em casos de KCN avançado em comparação com os estágios iniciais da doença, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significante.<sup>(111)</sup> Entretanto, na nossa amostra, a média da riboflavina sérica no grupo tratado foi  $178 \pm 39,9 \mu\text{g/L}$ , sem diferença estatística entre os subgrupos de espessura estromal  $\geq 400 \mu\text{m}$  ou  $< 400 \mu\text{m}$ ; e o grupo controle não realizou dosagem sanguínea de riboflavina. Considerando que os pacientes do estudo estavam com os níveis séricos de riboflavina dentro da normalidade, é possível que em pacientes com KCN o nível sérico de riboflavina funcione como um biomarcador da gravidade e da progressão da doença. Estudos com diferentes grupos de gravidade do KCN devem ser estimulados para avaliar essa hipótese, para verificar as causas da deficiência de riboflavina em pacientes com KCN e determinar se a progressão da ectasia pode ser causada por uma deficiência severa e/ou persistente de riboflavina.

Nosso estudo buscou avaliar os efeitos do uso de riboflavina oral associado à exposição solar como uma forma de retardar a progressão do KCN. Para isso, os participantes incluídos no estudo foram orientados a ingerir riboflavina oral 60 mg ou 200 mg e, após 2 horas, quando o ocorre o pico máximo de concentração plasmática,<sup>(14)</sup> submeter-se a 30 minutos/dia de exposição solar, calculada com base na localização geográfica do estudo.

Na primeira etapa do estudo, avaliamos a dose de 60 mg/dia de riboflavina associada à luz solar. Os resultados evidenciaram que, no grupo tratado, 27,5% dos olhos apresentaram progressão versus 49,5% dos olhos no grupo controle, após 12 meses de acompanhamento, demonstrando um risco de progressão do KCN significativamente maior no grupo não tratado, de 1,8 vezes ( $p = 0,002$ ). Além disso, pacientes com espessura corneana  $\geq 400 \mu\text{m}$  obtiveram maior benefício do tratamento com riboflavina oral (60 mg) associada à exposição solar, em comparação ao grupo sem intervenção, que apresentou um risco de progressão do KCN 3,85 vezes maior em relação ao grupo tratado ( $p = 0,001$ ). Por outro lado, apesar do tratamento, foi observada progressão em pacientes com córneas finas. Esse resultado pode ser

explicado pela maior gravidade e complexidade do KCN nesse subgrupo, o que motivou o ajuste da dose de riboflavina para 200 mg.

Na segunda etapa do estudo, que avaliou a ingestão de riboflavina 200 mg associada à exposição solar, foi observada progressão do KCN em 23,3% dos olhos do grupo tratado, contra 54,8% no grupo controle. Esse resultado corresponde a um risco de progressão significativamente maior, de 2,35 vezes, no grupo que não recebeu tratamento ( $p = 0,012$ ). Os participantes do grupo controle com córneas  $< 400 \mu\text{m}$  apresentaram uma probabilidade de progressão do KCN 4,8 vezes maior ( $p = 0,004$ ) em comparação ao grupo tratado, que também demonstrou melhora clínica nos parâmetros ceratométricos. Esses achados sugerem que uma concentração mais elevada de riboflavina pode ser necessária para bloquear a progressão do KCN em pacientes com córneas finas. Em contrapartida, em pacientes com córneas  $\geq 400 \mu\text{m}$ , não foram observadas diferenças significativas entre a dose de 60 mg e 200 mg.

Uma revisão sistemática e meta-análise de dados da história natural do KCN, que incluiu 11.529 olhos de 41 publicações, identificou que os pacientes menores de 17 anos progrediram de forma mais agressiva ( $> 1,5 \text{ D}$  de progressão  $K_{\text{max}}$ ), assim como pacientes com  $K_{\text{max}}$  mais acentuado ( $> 55 \text{ D}$ ) demonstraram progressão mais grave.<sup>(117)</sup> Na nossa amostra, o grupo controle apresentou média basal de  $K_{\text{max}}$  maior do que os grupos de intervenção, o que levaria a esperar maior progressão no grupo não tratado. Vale ressaltar que essa diferença basal do  $K_{\text{max}}$  não teve significância estatística, bem como, nos três grupos avaliados, a maioria dos participantes que apresentaram progressão tinham uma média de  $K_{\text{max}} > 57 \text{ D}$ . Por outro lado, os participantes do grupo riboflavina 60 mg eram estatisticamente mais jovens que os do grupo controle, o que também poderia levar a se esperar maior progressão. Diante do exposto, o tratamento alternativo poderia beneficiar pacientes com alto risco de progressão (por exemplo, menores de 17 anos e/ou com  $K_{\text{max}} > 55 \text{ D}$ ), para evitar ou postergar a progressão do KCN.

Diversos protocolos de CXL têm se mostrado eficazes na estabilização do KCN, com taxas de sucesso relatadas de 89,6% para o CXL tradicional, 95,7% para o CXL acelerado<sup>(79)</sup> e 90,0% para o protocolo sub400, que envolve fluência individualizada em córneas ultrafinas.<sup>(85)</sup> A combinação de riboflavina oral 60 mg e exposição solar resultou na interrupção da progressão do KCN em 72,5% dos casos no grupo geral, e em 84,8% olhos com córnea  $\geq 400 \mu\text{m}$ . Por sua vez, o tratamento com riboflavina oral

200 mg estabilizou o KCN em 76,7% do grupo geral, com uma taxa de sucesso de 87,5% nos casos com córneas finas. Em comparação com a literatura, a terapia proposta demonstrou menor eficácia em relação ao CXL, mas se mostrou significativamente mais efetiva do que o grupo não tratado.

A densidade de células endoteliais permaneceu estável ao longo do seguimento, sem evidências de dano endotelial ou toxicidade, após o tratamento com riboflavina 60 mg e exposição solar, reforçando o perfil de segurança dessa abordagem. Além disso, apresenta vantagens importantes, como ser uma terapia não invasiva, que não requer sedação em crianças, não causa efeitos colaterais, é de fácil acesso e baixo custo. As análises de custo-efetividade e da vantagem de custo deverão ser abordadas em estudos futuros.

Ceratocone é uma ectasia corneana que impacta de forma significativa na qualidade de vida de indivíduos portadores, sendo o estágio da patologia o principal fator relacionado à severidade dos sintomas visuais e impacto sobre saúde mental. Tendo em vista as principais modalidades terapêuticas para tratar a ectasia, alguns estudos avaliaram, através do formulário NEI-VFQ-25, a relação de desfecho visual pós-tratamento com qualidade de vida.<sup>(119)</sup>

Pacientes portadores de KCN experimentam limitações nas atividades de vida diária ocasionadas pela baixa visão imposta pela ectasia, por conseguinte, diversos estudos propõem a utilização de um questionário validado, que relaciona visão à qualidade de vida, como um importante instrumento para avaliar o impacto de modalidades terapêuticas com o grau de satisfação visual subjetiva do paciente após procedimentos.<sup>(91,94,120)</sup>

Sabendo que as principais modalidades de tratamento para o KCN incluem correção refracional com óculos, uso de lentes de contato, CXL, ICRS, CAIRS e ceratoplastias, é amplamente reconhecido que indivíduos submetidos a qualquer abordagem terapêutica para a ectasia apresentam melhor qualidade de vida relacionada à visão quando comparados àqueles que não recebem tratamento.<sup>(121,122)</sup>

Nesse cenário, um estudo realizado por Rodrigues et al. demonstrou melhora significativa no escore NEI-VFQ-25 antes e depois da realização de implante intraestromal bilateral de segmento de anel em pacientes com KCN estabilizado.<sup>(97)</sup> Paralelo a isso, outro estudo sobre qualidade de vida antes e após realização de CXL, avaliando uma possível relação entre fatores demográficos (gênero, idade, estado

civil) com o resultado do NEI-VFQ-25, entretanto, não encontrou diferença significativa nos resultados, e a média do escore geral foi de 73,97.<sup>(121)</sup>

No presente estudo, os pacientes submetidos ao tratamento com riboflavina oral associado à exposição solar apresentaram melhor escore geral, tanto em comparação ao grupo controle, de maneira significativa, quanto na análise pré- e pós-tratamento dentro do mesmo grupo. Embora haja o viés da longa espera por tratamento no grupo controle, podendo influenciar negativamente no escore geral e nos domínios da qualidade de vida, os resultados do grupo tratado estão em conformidade com a literatura, sugerindo um desfecho positivo para essa nova modalidade terapêutica.

Considerando que o domínio de saúde mental apresentou expressiva diferença de escore entre o grupo de intervenção e o controle neste estudo, é notório o impacto do KCN na saúde mental de indivíduos acometidos. Nessa perspectiva, Durakovic et al. relacionaram em seu estudo menores níveis de acuidade visual com maior impacto negativo sobre saúde mental dos pacientes e levantaram a hipótese de que a melhora no estado psíquico de indivíduos pode melhorar a aceitação pessoal da doença.<sup>(120)</sup>

Um desses estudos, realizado por Aydin Kurna et al., constatou que os pacientes com KCN relataram pontuações mais baixas em várias subescalas de qualidade de vida em comparação com o grupo controle, principalmente em áreas como visão geral, dor ocular, visão de perto, saúde mental, dificuldades de função específicas da visão, acuidade visual de baixo contraste e visão periférica.<sup>(122)</sup>

Como limitações do presente estudo, não foi possível realizar a tomografia de Scheimpflug, porque o aparelho não estava disponível no serviço no momento do estudo. Para minimizar esse viés, os pacientes realizaram a topografia corneana pelo menos três vezes pelo mesmo técnico, no mesmo aparelho e o valor mediano de Kmax foi calculado para análises estatísticas. Além disso, os participantes do grupo de tratamento foram orientados a incorporar a exposição solar à sua rotina diária durante 3 meses. Apesar da orientação exaustiva do pesquisador e da confirmação dos pacientes de que foram expostos à luz solar em pelo menos 95% dos dias, não podemos garantir que todos os participantes seguiram adequadamente o regime de exposição solar durante 3 meses.

Outra limitação do nosso estudo é que os dados do grupo controle foram coletados retrospectivamente de pacientes que estavam aguardando CXL ou

ceratoplastia. Não foi possível comparar com os dados dos pacientes submetidos ao CXL, conforme previsto no projeto original, devido às restrições impostas pela pandemia de COVID-19, que limitaram a realização de procedimentos eletivos. Esse contexto resultou no represamento da fila de pacientes com indicação para CXL, aumentando o tempo de espera em alguns serviços do SUS para mais de um ano. Ademais, seria eticamente inadequado acompanhar prospectivamente um grupo controle composto por pacientes com KCN avançado e progressivo sem oferecer qualquer tratamento.

Embora o seguimento de 1 ano tenha fornecido informações relevantes, é fundamental avaliar a eficácia a longo prazo na estabilização do KCN. Uma abordagem potencial seria repetir os 3 meses de tratamento a cada semestre ou anualmente. Estudos com seguimento mais longo, monitoramento e ajustes terapêuticos ao longo do tempo são necessários para determinar se essa estratégia resultaria em uma estabilização mais eficaz da doença e, possivelmente, em uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Ainda há dados limitados sobre a relação dose-resposta da riboflavina absorvida sistemicamente e sua biodisponibilidade ocular, a concentração estromal específica de riboflavina, a variabilidade na exposição à radiação ultravioleta, a adesão do paciente aos regimes terapêuticos externos<sup>(8)</sup> e a relação custo-efetividade. Apesar das limitações, nossos achados sugerem que a combinação de riboflavina oral e exposição solar pode ser uma alternativa acessível, de baixo custo e não invasiva, oferecendo uma opção segura e eficaz para pacientes com KCN em progressão, que enfrentam longos períodos de espera, superiores a um ano, pelo tratamento em serviços públicos de saúde, especialmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.

## 7 CONCLUSÕES

- Na avaliação geral, o grupo tratado com riboflavina 60 mg e exposição solar apresentou aplanamento do Kmax, do K<sub>2</sub> e redução do astigmatismo topográfico ao longo dos 12 meses de acompanhamento, em comparação com o grupo controle. O tratamento estabilizou o ceratocone em 66 (72,5%) casos, contra 46 (50,5%) no grupo controle. O risco de progressão do ceratocone foi 1,8 vezes maior no grupo controle em relação ao grupo tratado;
- O grupo tratado com riboflavina 200 mg e exposição solar apresentou melhora na BSCVA após 6 e 12 meses. O tratamento estabilizou o ceratocone em 23 (76,7%) olhos, em comparação com 14 (45,2%) no grupo controle. O risco de progressão do ceratocone foi 2,35 vezes maior no grupo controle do que no grupo tratado;
- Participantes com córneas  $\geq 400 \mu\text{m}$  obtiveram maior benefício com o tratamento de riboflavina 60 mg e exposição ao sol, uma vez que o grupo controle apresentou um risco de progressão 3,85 vezes maior em relação ao grupo tratado. Por outro lado, no subgrupo com córneas  $< 400 \mu\text{m}$ , o grupo controle apresentou um risco de progressão 4,8 vezes maior do que o grupo tratado com riboflavina 200 mg e exposição solar;
- No subgrupo com córneas  $\geq 400 \mu\text{m}$ , não houve diferença significativa entre as doses de 200 mg e 60 mg de riboflavina;
- Pacientes tratados com riboflavina oral associada à exposição solar apresentaram melhora da qualidade de vida, tanto em comparação ao grupo controle, quanto na análise pré- e pós-tratamento dentro do mesmo grupo;
- O tratamento com riboflavina oral associada à exposição solar pode representar uma alternativa terapêutica promissora para o ceratocone em progressão.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Uzel MM, Koc M, Can C, Polat S, Yilmazbaş P, Ileri D. Effect of accelerated corneal crosslinking on ocular response analyzer waveform-derived parameters in progressive keratoconus. *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82(1):18–24.
2. Beckman KA, Gupta PK, Farid M, Berdahl JP, Yeu E, Ayres B, et al. Corneal crosslinking: Current protocols and clinical approach. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2019; 45:1670–9.
3. de Moura e Silva I dos S, Botteon CS. Clinical analysis therapy and tomographic parameters of patients diagnosed with keratoconus attended at Fundação Hilton Rocha. *Rev Bras Oftalmol.* 2018;77(1):30–3.
4. Santhiago MR. Corneal crosslinking: The standard protocol. *Rev Bras Oftalmol.* 2017;76:43–9.
5. Ambrósio Júnior R, Lopes B, Amaral J, Correia FF, Canedo ALC, Salomão M, et al. Keratoconus: Breaking paradigms and contradictions of a new subspecialty. *Rev Bras Oftalmol.* 2019;78(2):81–5.
6. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of Cross-links in Corneal Tissue. *Exp Eye Res.* 1998; 66:97–103.
7. Nassaralla BA, Vieira DM, Machado ML, Figueiredo MNFC de, Nassaralla JJ. Corneal thickness changes during corneal collagen cross-linking with UV-A irradiation and hypo-osmolar riboflavin in thin corneas. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(3):155–8.
8. Serrao S, Lombardo G, Lombardo M. Adverse events after riboflavin/UV-A corneal cross-linking: a literature review. *Int Ophthalmol.* 2022;42(1):337–48.
9. Wu D, Lim DKA, Lim BXH, Wong N, Hafezi F, Manotosh R, et al. Corneal Cross-Linking: The Evolution of Treatment for Corneal Diseases. *Front Pharmacol.* 2021;12.
10. Godefrooij DA, Mangen MJJ, Chan E, O’Brart DPS, Imhof SM, de Wit GA, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Corneal Collagen Crosslinking for Progressive Keratoconus. *Ophthalmology.* 2017 Oct 1;124(10):1485–95.

11. Lindstrom RL, Berdahl JP, Donnenfeld ED, Thompson V, Kratochvil D, Wong C, et al. Corneal cross-linking versus conventional management for keratoconus: a lifetime economic model. *J Med Econ*. 2021;24(1):410–20.
12. Thakur K, Tomar SK, Singh AK, Mandal S, Arora S. Riboflavin and health: A review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(17):3650–60.
13. Suwannasom N, Kao I, Pruß A, Georgieva R, Bäuml H. Riboflavin: The health benefits of a forgotten natural vitamin. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).
14. Zemleni J, Galloway J, McCormick D. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(1):54–66.
15. Pandolfi A. Cornea modelling. *Eye and Vision*. 2020;7(1).
16. Esporcatte LPG, Salomão MQ, Lopes BT, Vinciguerra P, Vinciguerra R, Roberts C, et al. Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye and Vision*. 2020;7(1).
17. Espana EM, Birk DE. Composition, structure and function of the corneal stroma. *Experimental Eye Research*. Academic Press; 2020; 198.
18. Soh YQ, Kocaba V, Weiss JS, Jurkunas U V., Kinoshita S, Aldave AJ, et al. Corneal dystrophies. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6.
19. Wels M, Roels D, Raemdonck K, De Smedt SC, Sauvage F. Challenges and strategies for the delivery of biologics to the cornea. *Journal of Controlled Release*. 2021;333:560–78.
20. Peris-Martínez C, García-Domene MC, Penadés M, Luque MJ, Fernández-López E, Artigas JM. Spectral transmission of the human corneal layers. *J Clin Med*. 2021;10(19).
21. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human Corneal Anatomy Redefined. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778–85.
22. Navaratnam J, Utheim T, Rajasekhar V, Shahdadfar A. Substrates for Expansion of Corneal Endothelial Cells towards Bioengineering of Human Corneal Endothelium. *J Funct Biomater*. 2015;6(3):917–45.
23. Lavker RM, Kaplan N, Wang J, Peng H. Corneal epithelial biology: Lessons stemming from old to new. *Exp Eye Res*. 2020;198.

24. Gong J, Ding G, Hao Z, Li Y, Deng A, Zhang C. Elucidating the mechanism of corneal epithelial cell repair: unraveling the impact of growth factors. *Front Med.* 2024;11.
25. Erich Knop, Nadja Knop. The Cornea and the Sclera together build the wall of the spherical eyeball [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 21]. Available from: <https://oscb-berlin.org/deeper-insight-into-the-cornea>
26. Parker J, Dockery P, Preda-Naumescu A, Jager M, Van Dijk K, Dapena I, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty and Bowman Layer Transplantation: An Anatomic Review and Historical Survey. *Ophthalmic Research.* 2021;64:532–53.
27. Wilson SE. The Cornea: No Difference in the Wound Healing Response to Injury Related to Whether, or Not, There's a Bowman's Layer. *Biomolecules.* 2023;13(5).
28. Maya Tong C, Van Dijk K, Melles GRJ. Update on Bowman layer transplantation. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(4):249–55.
29. Ghezzi CE, Rnjak-Kovacina J, Kaplan DL. Corneal Tissue Engineering: Recent Advances and Future Perspectives. *Tissue Eng Part B Rev.* 2015;21(3):278–87.
30. Tidu A, Schanne-Klein MC, Borderie VM. Development, structure, and bioengineering of the human corneal stroma: A review of collagen-based implants. *Exp Eye Res.* 2020;200:108256.
31. Formisano N, van der Putten C, Grant R, Sahin G, Truckenmüller RK, Bouten CVC, et al. Mechanical Properties of Bioengineered Corneal Stroma. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(20).
32. de Oliveira RC, Wilson SE. Descemet's membrane development, structure, function and regeneration. *Exp Eye Res.* 2020;197.
33. Jeang LJ, Margo CE, Espana EM. Diseases of the corneal endothelium. *Exp Eye Res.* 2021;205:108495.
34. Price MO, Mehta JS, Jurkunas U V., Price FW. Corneal endothelial dysfunction: Evolving understanding and treatment options. *Prog Retin Eye Res.* 2021;82:10904.
35. Meir YJJ, Chen HC, Chen CC, Ma HKD. Revisiting Existing Evidence of Corneal Endothelial Progenitors and Their Potential Therapeutic

- Applications in Corneal Endothelial Dysfunction. *Adv Ther* [Internet]. 2020;37(3):1034–48.
36. Wilson A, Marshall J. A review of corneal biomechanics: Mechanisms for measurement and the implications for refractive surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(12):2679–90.
  37. Gokul A, Patel D V., McGhee CNJ. Dr John Nottingham's 1854 Landmark Treatise on Conical Cornea Considered in the Context of the Current Knowledge of Keratoconus. *Cornea*. 2016 May;35(5):673–8.
  38. Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, Alió del Barrio JL, Barua A, Ang M, et al. Management of keratoconus: an updated review. *Front Med*. 2023;10:1-26.
  39. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2020;39(2):263–70.
  40. Chan E, Chong EW, Lingham G, Stevenson LJ, Sanfilippo PG, Hewitt AW, et al. Prevalence of Keratoconus Based on Scheimpflug Imaging: The Raine Study. *Ophthalmology*. 2021;128(4):515–21.
  41. Loh IP, Sherwin T. Is Keratoconus an Inflammatory Disease? The Implication of Inflammatory Pathways. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(1):246–55.
  42. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye*. 2015 Jul 1;29(7):843–59.
  43. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. Vol. 18, *Ocular Surface*. 2020;363–73.
  44. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(3):101559.
  45. Torres Netto EA, Al-Otaibi WM, Hafezi NL, Kling S, Al-Farhan HM, Randleman JB, et al. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(10):1436–41.
  46. Buzzonetti L, Bohringer D, Liskova P, Lang S, Valente P. Keratoconus in Children: A Literature Review. *Cornea*. 2020;39(12):1592–8.

47. Blackburn BJ, Jenkins MW, Rollins AM, Dupps WJ. A review of structural and biomechanical changes in the cornea in aging, disease, and photochemical crosslinking. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:1-16.
48. Kobashi H, Yunoki S, Kato N, Shimazaki J, Ide T, Tsubota K. Evaluation of the Physiological Corneal Intrastromal Riboflavin Concentration and the Corneal Elastic Modulus After Violet Light Irradiation. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(5).
49. Crawford AZ, Zhang J, Gokul A, McGhee CNJ, Ormonde SE. The Enigma of Environmental Factors in Keratoconus. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2020;9(6):549–56.
50. Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, Rueda D, García JD. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2021;202.
51. Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and Environmental Risk Factors for Keratoconus. *Annu Rev Vis Sci.* 2020;6(1):25–46.
52. Loukovitis E, Sfakianakis K, Syrmakesi P, Tsotridou E, Orfanidou M, Bakaloudi DR, et al. Genetic Aspects of Keratoconus: A Literature Review Exploring Potential Genetic Contributions and Possible Genetic Relationships with Comorbidities. *Ophthalmol Ther.* 2018;7(2):263–92.
53. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is Consanguinity a Risk Factor for Keratoconus? *Optometry and Vision Science.* 2013;90(5):448–54.
54. Barbara R, Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Essa M, Anton M. Prevalence of Keratoconus among Young Arab students in Israel. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2014;3(1):9–14.
55. Aulia R, Agni AN, Pawiroranu S, Mahayana IT. Effect of Oral Riboflavin and Direct-sun UV-A on Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-• ) Concentrations in Tears of Mild-Moderate Keratoconus Patients. *Pakistan Journal of Ophthalmology.* 2024;40(1):3–9.
56. Navel V, Malecaze J, Pereira B, Baker JS, Malecaze F, Sapin V, et al. Oxidative and antioxidative stress markers in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(6):e777–94.

57. Falgayrettes N, Patoor E, Cleymand F, Zevering Y, Perone JM. Biomechanics of keratoconus: Two numerical studies. *PLoS One*. 2023;18:1-25.
58. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(2):211–7.
59. Sykakis E, Carley F, Irion L, Denton J, Hillarby MC. An in depth analysis of histopathological characteristics found in keratoconus. *Pathology*. 2012;44(3):234–9.
60. Hollingsworth JG, Bonshek RE, Efron N. Correlation of the Appearance of the Keratoconic Cornea In Vivo by Confocal Microscopy and In Vitro by Light Microscopy. *Cornea*. 2005;24(4):397–405.
61. Khaled ML, Helwa I, Drewry M, Seremwe M, Estes A, Liu Y. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–16.
62. Zhou D, Abass A, Lopes B, Eliasy A, Hayes S, Boote C, et al. Fibril density reduction in keratoconic corneas. *J R Soc Interface*. 2021;18(175):rsif.2020.0900.
63. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998 Jan;42(4):297–319.
64. Quantock AJ, Winkler M, Parfitt GJ, Young RD, Brown DJ, Boote C, et al. From nano to macro: Studying the hierarchical structure of the corneal extracellular matrix. *Exp Eye Res*. 2015;133:81–99.
65. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Guell JL, et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359–69.
66. Belin M, Duncan J. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(06):701–7.
67. Bevara A, Vaddavalli PK. The Evolution of Diagnostics for Keratoconus: From Ophthalmometry to Biomechanics. Vol. 38, *Seminars in Ophthalmology*. 2023; 265–74.
68. Bui AD, Truong A, Pasricha ND, Indaram M. Keratoconus Diagnosis and Treatment: Recent Advances and Future Directions. *Clinical Ophthalmology*. 2023;17:2705–18.

69. Koc M, Tekin K, Kiziltoprak H, Inanc M, Kosekahya P, Ozulken K, et al. Topometric and Tomographic Evaluation of Subclinical Keratoconus. *Ophthalmic Epidemiol.* 2020;27(4):289–97.
70. Kanellopoulos J, Asimellis. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clinical Ophthalmology.* 2013;7:1539.
71. Kanellopoulos J, Asimellis G. OCT corneal epithelial topographic asymmetry as&nbsp;a sensitive diagnostic tool for early and advancing keratoconus. *Clinical Ophthalmology.* 2014;2277.
72. Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Gomes Esporcatte LP, Correa FF, Lopes B, Sena N, et al. Ectatic diseases. *Exp Eye Res.* 2021;202.
73. 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.
74. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. principles. *Ocular Surface.* 2013;11:65–74.
75. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis G, Kling S, Shah R, Padmanabhan P, et al. Current concepts in crosslinking thin corneas. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(1):8–15.
76. Sharif R, Sejersen H, Frank G, Hjortdal J, Karamichos D. Effects of collagen cross-linking on the keratoconus metabolic network. *Eye.* 2018;32(7):1271–81.
77. Caruso C, Troisi M, Rinaldi M, Piscopo R, Troisi S, Costagliola C. Corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus from the Dresden protocol to customized solutions: theoretical basis. *Int J Ophthalmol.* 2024;17(5):951–62.
78. Wan KH, Ip CKY, Kua WN, Chow VWS, Chong KKL, Young AL, et al. Transepithelial corneal collagen cross-linking using iontophoresis versus the Dresden protocol in progressive keratoconus: A meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2021;49(3):228–41.
79. Marafon SB, Kwitko S, Marinho DR. Long-term results of accelerated and conventional corneal cross-linking. *Int Ophthalmol.* 2020;40(10):2751–61.

80. Krueger RR, Herekar S, Spoerl E. First Proposed Efficacy Study of High Versus Standard Irradiance and Fractionated Riboflavin/Ultraviolet A Cross-Linking with Equivalent Energy Exposure. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2014;40(6):353–7.
81. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The Efficacy of Corneal Cross-Linking Shows a Sudden Decrease with Very High Intensity UV Light and Short Treatment Time. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(2):1176.
82. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact Lens-Assisted Collagen Cross-Linking (CACXL): A New Technique for Cross-Linking Thin Corneas. *Journal of Refractive Surgery*. 2014;30(6):366–72.
83. Sachdev MS, Gupta D, Sachdev G, Sachdev R. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(5):918–23.
84. Kling S, Hafezi F. An Algorithm to Predict the Biomechanical Stiffening Effect in Corneal Cross-linking. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(2):128–36.
85. Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, Hafezi N, Hillen M, Abrishamchi R, et al. Individualized Corneal Cross-linking with Riboflavin and UV-A in Ultrathin Corneas: The Sub400 Protocol. *Am J Ophthalmol*. 2021;224:133–42.
86. Jacob S, Patel SR, Agarwal A, Ramalingam A, Saijijmol AI, Raj JM. Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments (CAIRS) Combined with Corneal Cross-linking for Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2018;34(5):296–303.
87. Riau AK, Htoon HM, Alió del Barrio JL, Nubile M, El Zarif M, Mastropasqua L, et al. Femtosecond laser-assisted stromal keratophakia for keratoconus: A systemic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2021;41(5):1965–79.
88. Rafat M, Jabbarvand M, Sharma N, Xeroudaki M, Tabe S, Omrani R, et al. Bioengineered corneal tissue for minimally invasive vision restoration in advanced keratoconus in two clinical cohorts. *Nat Biotechnol*. 2023;41(1):70–81.
89. Barbosa Gonçalves T, Forseto AD, Martins AD, Pereira NC. Femtosecond laser-assisted Bowman layer transplantation for advanced keratoconus. *European Journal of Ophthalmology*. 2023 Mar;33(2):697-703.

90. Steinberg J, Bußmann N, Frings A, Katz T, Druchkiv V, Linke SJ. Quality of life in stable and progressive 'early-stage' keratoconus patients. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(2):e196–201.
91. Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea.* 2020;39(3):386–93.
92. Yildiz M, Turhan SA, Yargı B, Ergün S, Örnek E, Baz F, et al. Psychiatric morbidity of patients with keratoconus: A cross-sectional study. *J Psychosom Res.* 2021;143.
93. Kandel H, Nguyen V, Piermarocchi S, Ceklic L, Teo K, Arnalich-Montiel F, et al. Quality of life impact of eye diseases: a Save Sight Registries study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(4):386–97.
94. Fan L, Kandel H, Watson SL. Impacts of keratoconus on quality of life: a qualitative study. *Eye.* 2024;38(16):3136–44.
95. Al Bdour M, AlRyalat SA, Salameh R, Alomari L, Riyalat A, Fakhouri Z, et al. Quality of life and tomography indices in patients with keratoconus. *Journal of International Medical Research.* 2023;51(4).
96. Yeung SN, Lichtinger A, Kim P, Amiran MD, Rootman DS. Retrospective contralateral study comparing deep anterior lamellar keratoplasty with penetrating keratoplasty: A patient's perspective. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2012;47(4):360–4.
97. Rodrigues PF, Moscovici BK, Hirai F, Mannis MJ, de Freitas D, Campos M, et al. Vision-Related Quality of Life in Patients with Keratoconus with Enantiomorphic Topography After Bilateral Intrastromal Corneal Ring Implantation. *Cornea.* 2024;43(2):190–4.
98. Pinto JT, Zempleni J. Riboflavin. *Advances in Nutrition.* 2016;7(5):973–5.
99. McNulty H, Pentieva K, Ward M. Causes and Clinical Sequelae of Riboflavin Deficiency. 2024;16:45.
100. Mazzotta C, Caragiuli S, Caporossi A. Riboflavin and the Cornea and Implications for Cataracts. In: *Handbook of Nutrition, Diet and the Eye.* 2014;123–30.
101. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays

- induced cross-linking of corneal collagen. Preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(5):837–45.
102. Nunomura CY, Sousa SJ de F e. Ultraviolet radiation and the human eye. *Arq Bras Oftalmol*. 2022;86(6).
103. Chawda D, Shinde P. Effects of Solar Radiation on the Eyes. *Cureus*. 2022; 14(10): e30857
104. Coroneo M. Ultraviolet Radiation and the Anterior Eye. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2011;37(4):214–24.
105. Masili M, Duarte FO, Ventura L. Calculation of solar ultraviolet influx in the eye considering the field of view and pupillary dilation due to sunglasses. *Sci Rep*. 2024;14(1).
106. Hoover HL. Solar ultraviolet irradiation of human cornea, lens, and retina: equations of ocular irradiation. *Appl Opt*. 1986;25(3):359.
107. Sliney DH. Ultraviolet Radiation Effects Upon the Eye: Problems of Dosimetry. *Radiat Prot Dosimetry*. 1997;72(3):197–206.
108. Omar A, Vigoderis R, Pandorfi H, Moura G, Guiselini C. Green roof: Simulation of energy balance components in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Engenharia Agricola*. 2018;38(3):334–42.
109. Al Zabadi H, Shehadeh M, Amro L, Ghattass N, Taha I. Vision-related quality of life among patients with keratoconus: a cross-sectional study. *Front Med*. 2023;10.
110. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(2):167–73.
111. Sozer O, Ozalp O, Atalay E, Demir SS, Alatas IO, Yildirim N. Comparison of blood levels of vitamin B12, folic acid, riboflavin, and homocysteine in keratoconus and healthy subjects. *J Cataract Refract Surg*. 2023;49(6):589–94.
112. S Jarstad J, M McDaniel L, R Schaeffer A, A Taranissi M. High-dose dietary riboflavin and direct sunlight exposure in the treatment of keratoconus and post-refractive surgery ectasia of the cornea. *Integr Clin Med*. 2019;3(4).

113. Almodin E, Almodin F, Almodin JM. Drug Therapy in Keratoconus Patients. In: Keratoconus. 1st ed. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 251–7.
114. Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH. Vitamin B2 (FAD, FMN, Riboflavin total) in whole blood – HPLC. 2021.
115. Simão LM, Lana-Peixoto MA, Araújo CR, Moreira MA, Teixeira AL. The Brazilian version of the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: translation, reliability and validity. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(4):540–6.
116. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A Randomized, Controlled Trial of Corneal Collagen Cross-Linking in Progressive Keratoconus. *Ophthalmology.* 2014;121(4):812–21.
117. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, Allan BD, Rozema JJ, Watson SL. Keratoconus Natural Progression. *Ophthalmology.* 2019;126(7):935–45.
118. Torres-Netto EA, Abdshahzadeh H, Lu NJ, Kling S, Abrishamchi R, Hillen M, et al. Corneal crosslinking with riboflavin using sunlight. *J Cataract Refract Surg.* 2023;49(10):1049–55.
119. Panthier C, Moran S, Bourges JL. Evaluation of vision-related quality of life in keratoconus patients, and associated impact of keratoconus severity indicators. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2020;258(7):1459–68.
120. Durakovic E, Kandel H, Watson SL. Mental Health Impact of Keratoconus: A Systematic Review. *Cornea.* 2023;42(9):1187–97.
121. Chiraples AC, Stanca H, Margarit D, Munteanu M. Impact on quality of life of keratoconus patients treated with accelerated “epi-on” corneal collagen crosslinking technique: results from the NEI VFQ-25 Questionnaire in a Romanian population. *Rom J Ophthalmol.* 2023;67(3).
122. Aydin Kurna S, Altun A, Gencaga T, Akkaya S, Sengor T. Vision Related Quality of Life in Patients with Keratoconus. *J Ophthalmol.* 2014;2014:1–7.

## ANEXOS

### ANEXO 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Altino Ventura



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** ALTERAÇÕES TOPOGRÁFICAS RELACIONADAS AO USO DE RIBOFLAVINA ORAL EM PACIENTES COM ECTASIA CORNEANA

**Pesquisador:** EDILANA SÁ RIBEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 26900619.5.0000.5532

**Instituição Proponente:** FUNDACAO ALTINO VENTURA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.069.794

**Apresentação do Projeto:**

Aprovado Parecer número 4.055.294 em 28/05/2020

**Objetivo da Pesquisa:**

Aprovado Parecer 4.055.294 em 28/05/2020

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Aprovado Parecer 4.055.294 em 28/05/2020

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Aprovado Parecer 4.055.294 em 28/05/2020

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Aprovado Parecer 4.055.294 em 28/05/2020

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

**Endereço:** Rua da Soledade, 170

**Bairro:** Bairro Boa Vista

**CEP:** 50.070-040

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)3302-4324

**E-mail:** comitedeetica.fav@hotmail.com

## FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA



Continuação do Parecer: 4.089.794

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1567025_E2.pdf	28/05/2020 22:07:57		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	ADENDO_CEP.pdf	28/05/2020 22:06:20	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_RIBOFLAVINA_2020.docx	22/05/2020 21:33:14	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_UNIFESP.pdf	22/05/2020 21:26:45	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3784470.pdf	22/05/2020 21:24:56	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Natalia_Regnis.pdf	22/05/2020 21:23:25	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Walton_Nose.pdf	22/05/2020 21:16:18	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RIBOFLAVINA_2020.docx	22/05/2020 21:15:06	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_RIBOFLAVINA.docx	22/05/2020 21:12:16	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Jose_Alvaro_Pereira_Gomes.pdf	22/05/2020 21:09:20	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Taciana_Higino.pdf	11/12/2019 18:00:33	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Raquel_Gomes.pdf	11/12/2019 18:00:17	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Priscilla_Macedo.pdf	11/12/2019 17:59:36	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Edilana_Sa.pdf	11/12/2019 17:59:00	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Bruna_Ventura.pdf	11/12/2019 17:58:09	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Autorizacao_submissao_CEP.pdf	11/12/2019 17:57:39	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_ACEITE_ORIENTADOR.pdf	11/12/2019 17:53:56	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_HOPE.pdf	11/12/2019 17:53:12	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_FAV.pdf	11/12/2019 17:52:58	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito

Endereço: Rua da Soledade, 170

Bairro: Bairro Boa Vista

CEP: 50.070-040

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3302-4324

E-mail: comitedeetica.fav@hotmail.com

FUNDAÇÃO ALTINO VENTURA 

Continuação do Parecer: 4.089.794

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_riboflavina.docx	11/12/2019 17:51:01	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_riboflavina.docx	11/12/2019 17:50:34	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	11/12/2019 17:49:47	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 04 de Junho de 2020

Assinado por:

Vasco Torres Fernandes Bravo Filho  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua da Soledade, 170

Bairro: Bairro Boa Vista

UF: PE

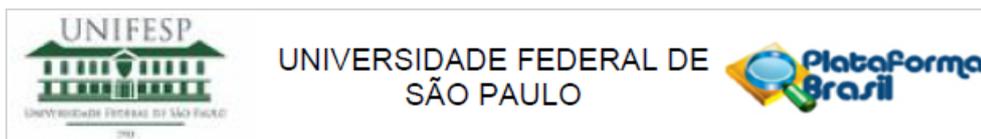
Município: RECIFE

Telefone: (81)3302-4324

CEP: 50.070-040

E-mail: comitedeetica.fav@hotmail.com

## ANEXO 2 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ALTERAÇÕES TOPOGRÁFICAS RELACIONADAS AO USO DE RIBOFLAVINA ORAL EM PACIENTES COM ECTASIA CORNEANA

**Pesquisador:** EDILANA SÁ RIBEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 26900619.5.3003.5505

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO PAULO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.256.901

#### Apresentação do Projeto:

-Projeto CEP/UNIFESP n:0950/2020 Centro CoParticipante

Na UNIFESP:

-Pesquisador responsável: Dr. Walton Nosé;

-Trata-se de Projeto de DOUTORADO de EDILANA SÁ RIBEIRO (Programa de Pós Graduação em Oftalmologia e Ciências Visuais, UNIFESP). Orientador: Prof. Dr. Dr. Walton Nosé;

-Projeto vinculado ao Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

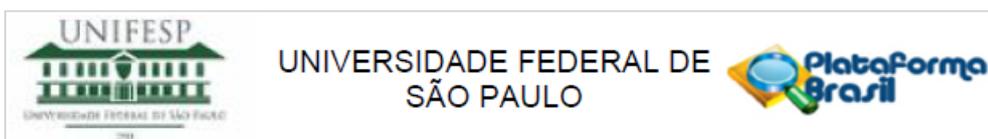
Centro Coordenador: Fundação Altino Ventura, Recife, PE; pesquisador responsável: Edilana Sá Ribeiro;

Outro Centro Coparticipante: HOPE - Hospital de Olhos de Pernambuco LTDA; pesquisador responsável: Dr. Bernardo Cavalcanti.

-As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1571159.pdf, gerado em 5/8/2020)

**APRESENTAÇÃO:** O estudo se propõe a avaliar alterações topográficas em pacientes portadores de

**Endereço:** Rua Botucatu, 740  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.256.901

ceratocone em uso de riboflavina oral (vitamina B2) sensibilizada pela luz solar. Trata-se de um estudo intervencionista, randomizado, longitudinal e prospectivo, no qual serão avaliados 150 pacientes em acompanhamento na Fundação Altino Ventura, divididos em dois grupos, sendo um grupo de 75 pacientes com diagnóstico de ceratocone que serão submetidos ingestão oral de 60mg de riboflavina associado à exposição solar e o segundo grupo submetido a tratamento com cross-linking. Na presente pesquisa haverá duas etapas: a primeira constará de investigação de deficiência de riboflavina (todos os grupos farão dosagem sanguínea de vitamina B2). Em caso de deficiência de riboflavina, haverá a administração oral de vitamina B2 e acompanhamento clínico até se alcançar a correção dos níveis sanguíneos. Quando os pacientes atingirem níveis laboratoriais normais de riboflavina, seguirão para a segunda etapa da pesquisa. Nesta fase, o grupo I fará exposição solar diária por 30 minutos durante 3 meses com associação de 60 mg de riboflavina oral duas horas antes da exposição solar; o grupo II fará o cross-linking corneano com riboflavina tópica a 0,1% (protocolo fast). Todos os grupos serão submetidos a exame oftalmológico completo, topografia corneana, paquimetria e microscopia especular, antes da primeira fase (dosagem sanguínea de riboflavina), assim como, um mês, três meses, seis meses, um ano e dois anos após o tratamento proposto. Espera-se evidenciar uma melhora dos aspectos topográficos de pacientes com ceratocone após o tratamento com riboflavina oral sensibilizada pela luz solar.

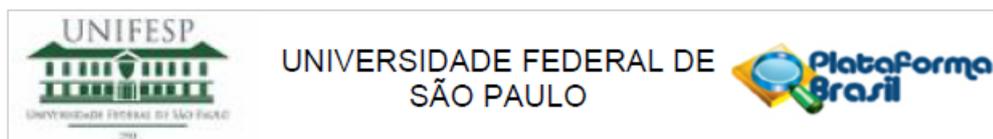
-HIPÓTESE: O uso de riboflavina oral associada à exposição solar pode induzir alterações topográficas benéficas na estrutura da córnea, sugerindo um novo tratamento não invasivo, mais barato e mais acessível no controle da progressão da doença.

#### Objetivo da Pesquisa:

-OBJETIVO PRIMÁRIO: Avaliar os efeitos da ingestão oral da Riboflavina (vitamina B2) associada à exposição solar sobre a topografia corneana em pacientes com ceratocone.

-OBJETIVO SECUNDÁRIO: Avaliar prevalência de deficiência de riboflavina em pacientes com ceratocone; Avaliar a acuidade visual, a espessura corneana, a densidade de células endoteliais, a curvatura corneana e o astigmatismo corneano antes e após o tratamento (1 mês, 3 meses, 6 meses, 12 meses e 24 meses de acompanhamento); Avaliar impacto da suplementação oral de riboflavina oral sensibilizada pela luz solar na estabilização do ceratocone; Comparar o tratamento proposto com o padrão-ouro (cross-linking corneano); Conhecer a repercussão do tratamento do ceratocone com suplementação oral de riboflavina sensibilizada pela luz solar na qualidade de vida relacionada à visão dos pacientes, comparada à obtida com o tratamento com cross-linking

Endereço: Rua Botucatu, 740  
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-900  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.256.901

corneano.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

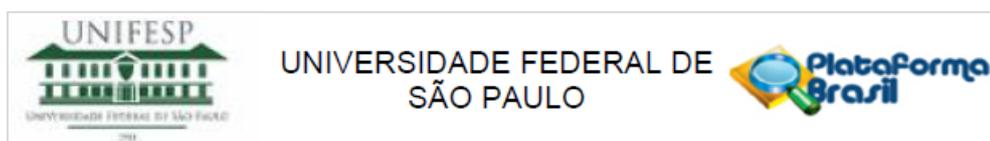
-RISCOS: O risco inerente ao estudo é a exposição solar inadequada, entre às 10 horas da manhã e às 16 horas da tarde, que pode causar queimaduras, envelhecimento e câncer de pele. Para minimizar tal risco, os participantes serão aconselhados a evitar os horários impróprios à saúde, receberão protetor solar e orientações para usá-lo em todos os períodos de exposição ao sol. Na dosagem de riboflavina, pode haver desconforto no local da coleta sanguínea. Quanto ao uso de vitamina B2 por via oral, como a mesma dissolve-se em água, não permanece no corpo por muito tempo. Além disso, a vitamina B2 já é utilizada para tratamento de outras doenças (enxaqueca, por exemplo), e mesmo em altas doses (400 mg), não se mostra prejudicial. Em relação ao procedimento de cross-linking taxas muito baixas de complicações foram descritas, podendo ocorrer haze e opacidade corneana após o tratamento, com desaparecimento pouco tempo após CXL ou em até no máximo um ano após o procedimento. Taxas ainda mais baixas de ceratite infecciosa foram relatadas. Em caso do paciente apresentar alguma destas complicações, os pesquisadores irão prontamente encaminhá-lo para atendimento e tratamento adequado, sem custos e pelo tempo que for necessário. Quanto ao exame oftalmológico, pode haver ardor e irritação ocular com a instilação dos colírios para dilatação pupilar (mapeamento de retina), para aferir a pressão intraocular (tonometria de aplanção) e desconforto leve na realização dos exames complementares (paquimetria, microscopia especular e topografia corneana). No entanto, esses desconfortos são passageiros e não oferecem risco a visão ou saúde do paciente. Caso se mantenha a progressão do ceratocone, em qualquer etapa do estudo, o tratamento proposto será interrompido e o participante será submetido ao tratamento padrão-ouro preconizado, com cross-linking corneano, sem custos adicionais ao paciente.

-BENEFÍCIOS: Destaca-se a possibilidade de um novo tratamento não invasivo, mais barato e mais acessível no controle da progressão do ceratocone

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

TIPO DE ESTUDO: Trata-se de um estudo intervencionista, randomizado, longitudinal e prospectivo

Endereço: Rua Botucatu, 740  
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-900  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.256.901

**LOCAL:**

Na UNIFESP: Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais, EPM, UNIFESP (não haverá envolvimento do Hospital São Paulo).

No Centro Coordenador: pacientes em acompanhamento na Fundação Altino Ventura, Recife, PE;

**PARTICIPANTES:**

Na UNIFESP: Não haverá participantes na UNIFESP.

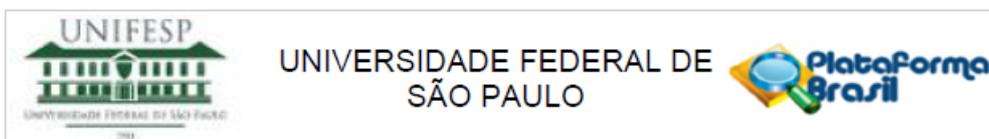
No Centro Coordenador: 150 pacientes com diagnóstico de ceratocone, em acompanhamento na Fundação Altino Ventura.;

**PROCEDIMENTOS:**

Na UNIFESP: A participação do Prof. Dr. Walton Nosé se restringe a colaboração intelectual e de orientação (coordenar ações dos objetivos, análises e discussão).

No Centro Coordenador: Todos os participantes serão submetidos à avaliação oftalmológica, que consistirá de biomicroscopia em lâmpada de fenda, mapeamento de retina através de oftalmoscopia binocular indireta sob midríase, aferição da pressão intraocular por meio do tonômetro de aplanção de Goldman, além da medida da melhor acuidade visual com correção. As alterações corneanas serão avaliadas por meio de paquimetria, microscopia especular e topografia corneana. As variáveis avaliadas serão: sexo, idade, histórico familiar de ceratocone, nível sanguíneo de riboflavina, melhor acuidade visual corrigida, espessura corneana, densidade de células endoteliais, curvatura central da córnea, curvatura máxima da córnea e astigmatismo corneano. O estudo consistirá de duas etapas e dois grupos randomizados através de sorteio, compostos por 75 portadores de ceratocone em cada grupo. Na primeira etapa, haverá a investigação de deficiência sanguínea de riboflavina (todos os participantes farão dosagem sanguínea de vitamina B2). Em caso de deficiência de riboflavina, haverá a administração oral de vitamina B2 e acompanhamento clínico, até se alcançar a correção dos níveis sanguíneos. Quando os pacientes atingirem níveis laboratoriais normais de riboflavina, seguirão para a segunda fase. Na segunda etapa, os participantes do grupo I serão orientados sobre a exposição solar diária por 30 minutos ao longo de 3 meses, durante suas atividades habituais, como por exemplo, durante o trajeto para escola/faculdade/trabalho, em horários mais seguros para exposição solar (antes das 10h da manhã), sem o uso de chapéus, guarda-chuva, óculos escuros, lentes de contato, sem olhar diretamente para o sol e com uso adequado de protetor solar. Concomitantemente, o grupo I fará também a suplementação oral de 60mg de riboflavina, 1vez ao dia, 2 horas antes da

**Endereço:** Rua Botucatu, 740  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.256.901

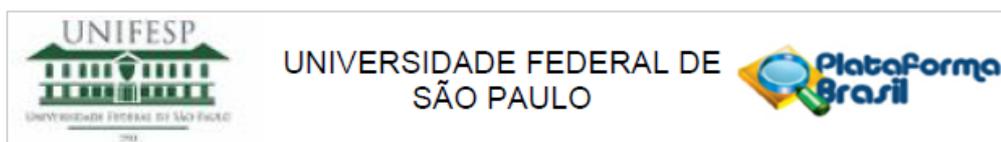
exposição solar. Os indivíduos do grupo II serão submetidos à terapia com cross-linking corneano na instituição co-participante do estudo, Hospital de Olhos de Pernambuco. No cross-linking corneano, será utilizado o protocolo fast, obedecendo o critério de segurança de espessura corneana mínima de 400 micra (após remoção do epitélio). Tal procedimento consiste de instilação de colírio anestésico, desepitelização corneana, instilação de riboflavina tópica 0,1% (400 mOsm/L) com metilcelulose 0,1%, na posologia de 1 gota de 2/2 minutos por 10 a 12 minutos, seguida pela radiação UVA de 9mW/cm<sup>2</sup> por 10 minutos. Ao final do procedimento, coloca-se uma lente de contato terapêutica e instila-se 1 gota de colírio antibiótico combinado com corticóide (moxifloxacino 0,5% + dexametasona 0,1%), que deve ter uso continuado no domicílio na posologia de 1 gota de 6/6 horas por 7 dias, até reepitelização da córnea e retirada da lente de contato terapêutica. Os 2 grupos serão reavaliados após 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano e 2 anos do tratamento proposto, com o mesmo protocolo de avaliação inicial (exame oftalmológico completo, topografia corneana, paquimetria e microscopia especular). Durante o seguimento de 2 anos, se houver sinal de progressão do ceratocone, o protocolo será interrompido e o paciente será submetido ao tratamento padrão-ouro preconizado, com cross-linking corneano, a ser realizado pela instituição co-participante do estudo, Hospital de Olhos de Pernambuco. Após a completa explanação de todos os procedimentos, bem como os riscos e os benefícios do estudo, os pacientes e/ou responsáveis serão convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Apenas os pacientes que assinarem o TCLE serão incluídos no estudo. A coleta dos iniciará após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Altino Ventura.

(mais informações, ver projeto detalhado).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- 1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados.
- 2- TCLE a ser aplicado aos participantes.
- 3- outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil:
  - a)- carta de encaminhamento assinada pelo pesquisador vinculado à UNIFESP, Dr. Walton Nosé (Carta\_de\_encaminhamento\_UNIFESP.pdf, postado em 5/8/2020)

Endereço: Rua Botucatu, 740  
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-900  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.256.901

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

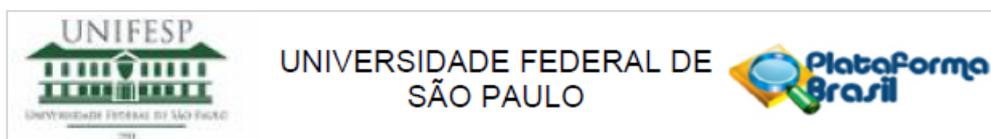
1 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação toda proposta de modificação ao projeto original, incluindo necessárias mudanças no cronograma da pesquisa, deverá ser encaminhada por meio de emenda pela Plataforma Brasil.

2 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1571159.pdf	05/08/2020 22:53:47		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	CEP_Walton.pdf	05/08/2020 22:52:51	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_de_encaminhamento_UNIFESP.pdf	05/08/2020 22:52:09	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	05/08/2020 22:50:54	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_RIBOFLAVINA_2020.docx	22/05/2020 21:33:14	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3784470.pdf	22/05/2020 21:24:56	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Natalia_Regnis.pdf	22/05/2020 21:23:25	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Walton_Nose.pdf	22/05/2020 21:16:18	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RIBOFLAVINA_2020.docx	22/05/2020 21:15:06	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TALE_RIBOFLAVINA.docx	22/05/2020 21:12:16	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 740  
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-900  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)5571-1082 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.256.901

Ausência	TALE_RIBOFLAVINA.docx	22/05/2020 21:12:16	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Jose_Alvaro_Pereira_Gomes.pdf	22/05/2020 21:09:20	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Taciana_Higino.pdf	11/12/2019 18:00:33	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Raquel_Gomes.pdf	11/12/2019 18:00:17	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Priscilla_Macedo.pdf	11/12/2019 17:59:36	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Edilana_Sa.pdf	11/12/2019 17:59:00	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Bruna_Ventura.pdf	11/12/2019 17:58:09	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Outros	Autorizacao_submissao_CEP.pdf	11/12/2019 17:57:39	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_riboflavina.docx	11/12/2019 17:51:01	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_riboflavina.docx	11/12/2019 17:50:34	EDILANA SA RIBEIRO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 03 de Setembro de 2020

Assinado por:  
Miguel Roberto Jorge  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Botucatu, 740  
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-900  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)5571-1082 Fax: (11)5539-7162 E-mail: oep@unifesp.br

## ANEXO 3 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido



### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Você está sendo convidado para participar como voluntário(a) da pesquisa “ALTERAÇÕES TOPOGRÁFICAS RELACIONADAS AO USO DE RIBOFLAVINA ORAL EM PACIENTES COM ECTASIA CORNEANA”, sob responsabilidade de Edilana Sá Ribeiro Campêlo, que tem como objetivo avaliar se a córnea (parte transparente mais externa do olho) de quem tem ceratocone (alteração que deixa a córnea fina e mais encurvada, em formato de cone) melhora após tomar a vitamina em comprimido (riboflavina - vitamina B2) e tomar banho sol por 30 minutos, pelo período de 3 meses, sugerindo um novo tratamento sem cirurgia (não invasivo) e mais barato para evitar a piora da doença (evolução do ceratocone). Seus pais ou responsáveis autorizaram sua participação nessa pesquisa.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

1. **Justificativa:** O ceratocone é uma doença que altera a estrutura da córnea (parte transparente mais externa do olho), onde uma parte da córnea é empurrada para frente, formando uma saliência em forma de cone. Na maioria dos casos, a doença pode afetar os dois olhos e tende a piorar com o passar do tempo, podendo evoluir para diminuição da visão. O presente estudo busca um novo tratamento para evitar a piora da doença (ceratocone), sem a necessidade de cirurgia, através do uso de comprimido de vitamina B2 (riboflavina) e da exposição ao Sol.
2. **Participação:** A pesquisa será feita em duas etapas. Na primeira, todos os participantes farão exame dos olhos, que consistirão de: medida da pressão do olho (tonometria), exame da parte posterior do olho (mapeamento de retina) após pingar colírio para dilatar a pupila (“menina do olho”), medida da visão com óculos (acuidade visual corrigida), medida da curva da córnea (topografia da córnea) e medida da espessura da córnea (paquimetria). Estes exames são feitos com rotina em muitos pacientes, não são invasivos (não penetram o olho), não usam radiação, funcionam como uma “fotografia” da córnea (parte transparente mais externa do olho) e não representam risco à saúde dos olhos.

Antes de começar o tratamento, precisamos saber se a quantidade de vitamina B2 que tem no seu sangue está normal, então o laboratório conveniado à Fundação Altino Ventura vai coletar uma pequena quantidade do seu sangue (o equivalente a duas colheres de sopa) para fazer este exame (dosagem sanguínea de riboflavina). Se o exame de sangue estiver alterado, vamos dar para você tomar os comprimidos de vitamina B2 até normalizar a quantidade desta vitamina no sangue, e você ficará em acompanhamento clínico com nossa equipe. Quando o exame da



quantidade de vitamina B2 no sangue (dosagem sanguínea de riboflavina) estiver normal, os pacientes com ceratocone vão passar para a próxima fase da pesquisa.

Na segunda etapa, por meio de sorteio, os participantes do estudo serão divididos em 2 grupos. No grupo I, todos serão orientados a tomar banho de sol ou andar pela rua antes das 10:00 da manhã (exposição ao sol), fazendo as atividades do dia-a-dia, como por exemplo, na ida para escola/faculdade/trabalho, por 30 minutos ao dia por 3 meses. Você receberá protetor solar para usar na pele do rosto e do corpo antes de se expor ao sol. Neste período sob o sol, você deve usar protetor solar, não usar chapéu ou boné, não usar guarda-chuva, não usar óculos escuros nem lentes de contato, porque o sol precisa ativar a vitamina B2 (riboflavina), e você não deve olhar diretamente para o sol.

Além disso, os participantes dos grupos I tomarão comprimidos de vitamina B2 (riboflavina) na dose de 60 mg, 1 vez ao dia, duas horas antes de se expor ao sol, por 90 dias. O grupo II tomará comprimidos de vitamina B2 (riboflavina) na dose de 200 mg, 1 vez ao dia, duas horas antes de se expor ao sol, por 90 dias. Os participantes dos grupos I e II serão reavaliados após um mês, três meses, seis meses, um ano e dois anos do tratamento proposto, com os mesmos exames da avaliação inicial (medida da pressão do olho, exame da porção posterior do olho (mapeamento de retina), medida da visão com óculos, medida da curva da córnea e medida da espessura da córnea).

3. **Riscos:** O risco do estudo é a exposição ao sol sem proteção em horários prejudiciais à saúde (entre às 10 horas da manhã e às 16 horas da tarde) que pode causar queimaduras, envelhecimento e câncer de pele. Para evitar que isto ocorra, você está recebendo o protetor solar para usar em todos os períodos de exposição ao sol e você deve evitar os horários que prejudicam à saúde (entre às 10 horas da manhã e às 16 horas da tarde).
  - a. Quanto ao exame dos olhos, pode haver ardor e irritação após uso do colírio para dilatar a pupila ("menina do olho") e para medir a pressão do olho. Também pode haver desconforto com a luz dos aparelhos durante a realização dos exames da retina (parte de trás do olho) e da córnea (parte da frente do olho).
  - b. Quanto ao exame da vitamina B2 (riboflavina) no sangue, pode haver desconforto durante a coleta de sangue no laboratório. Este procedimento de coleta do sangue é igual ao realizado para fazer outros exames, como hemograma ou glicemia, por exemplo.
  - c. Quanto ao uso de vitamina B2 por via oral (em comprimido), já é utilizada para tratamento de outras doenças (por exemplo, enxaqueca), e mesmo em doses altas (400 mg), não se mostra prejudicial. Como a riboflavina se dissolve em água, não permanece no corpo por muito tempo.



- d. Caso se mantenha a piora (progressão) do ceratocone em qualquer etapa do estudo, o tratamento será interrompido e o participante será submetido ao tratamento convencional (procedimento de fortalecimento da córnea, chamado de *cross-linking* corneano), sem custos adicionais.
4. **Benefícios:** O benefício principal com sua participação neste estudo é a possibilidade de sugerir um novo tratamento sem cirurgia, mais barato e mais fácil, para estacionar a evolução do ceratocone. Você poderá se beneficiar com o controle da progressão da doença (evitar piora), evitando a necessidade de ser submetido(a) à cirurgia e podendo manter a qualidade da sua visão.
5. **Confidencialidade:** Seu nome e sua identidade serão mantidos sob sigilo absoluto. Nos comprometemos a utilizar os dados coletados apenas para divulgação em publicações e/ou eventos científicos.
6. **Pagamento:** Não existirão despesas ou compensações pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira em relação à sua participação.
7. **Ética:** Você será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá ainda retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

Você poderá obter toda e qualquer informação sobre este estudo ao contactar o pesquisador responsável: Edilana Sá Ribeiro Campêlo, Fundação Altino Ventura - Rua da Soledade, 170 - Boa Vista, Recife - PE, 50070-020, Telefone: (81) 3302-4300.

Este termo está sendo elaborado em duas vias: uma ficará com seu responsável e outra será arquivada com os pesquisadores do estudo. Em anexo, está o termo de assentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

#### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Acredito ter sido suficiente as informações que li ou que foram lidas para mim, explicando o estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e a garantia de esclarecimentos.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.



Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim ou me prejudicar quanto a qualquer benefício que possa ter adquirido.

Ficou claro que os meus dados permanecerão em segredo absoluto.

Ficou claro também que a minha participação não vai gerar despesas e que tenho total garantia de acesso aos resultados.

### **CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO**

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa  
ALTERAÇÕES TOPOGRÁFICAS RELACIONADAS AO USO DE RIBOFLAVINA ORAL EM  
PACIENTES COM ECTASIA CORNEANA

Recife, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do menor

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Impressão digital do  
participante menor  
(Opcional)

Impressão digital do  
responsável  
(Opcional)

## ANEXO 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar como voluntário(a) da pesquisa “ALTERAÇÕES TOPOGRÁFICAS RELACIONADAS AO USO DE RIBOFLAVINA ORAL EM PACIENTES COM ECTASIA CORNEANA”, sob responsabilidade de Edilana Sá Ribeiro Campêlo. A pesquisa que tem como objetivo avaliar o efeito da ingestão de riboflavina oral (vitamina B2 em comprimido) associada à exposição ao sol sobre a curvatura da córnea (curva da parte transparente mais externa do olho) em pacientes portadores de ceratocone (doença que deixa a córnea fina e mais encurvada, em formato de cone), sugerindo um novo tratamento não invasivo (sem cirurgia), mais barato e de acesso mais fácil, no controle da progressão da doença (evitando a evolução do ceratocone).

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

1. **Justificativa:** O ceratocone é uma doença que altera a estrutura da córnea (parte transparente mais externa do olho), onde uma parte da córnea é empurrada para frente, formando uma saliência em forma de cone. Na maioria dos casos, a doença pode afetar os dois olhos e tende a piorar com o passar do tempo, podendo evoluir para diminuição da quantidade e qualidade da visão. O presente estudo busca um novo tratamento para evitar a progressão da doença (ceratocone), sem a necessidade de cirurgia, através do uso de comprimido de vitamina B2 (riboflavina) e da exposição ao Sol.

**Participação:** A pesquisa será feita em duas etapas. Na primeira, todos os participantes farão exame dos olhos, que consistirão de: medida da pressão do olho (tonometria), exame da porção posterior do olho após pingar colírio para dilatar a pupila (mapeamento de retina), medida da visão com óculos (acuidade visual corrigida), medida da curva da córnea (topografia da córnea) e medida da espessura da córnea (paquimetria). Estes exames são feitos com rotina em muitos pacientes, não são invasivos (não penetram o olho), não usam radiação, funcionam como uma "fotografia" da córnea (parte transparente mais externa do olho) e não representam risco à saúde dos olhos.

Antes de começar o tratamento, precisamos saber se a quantidade de vitamina B2 que tem no seu sangue está normal, então o laboratório conveniado à Fundação Altino Ventura vai coletar uma pequena quantidade do seu sangue (o equivalente a duas colheres de sopa) para fazer este exame (dosagem sanguínea de riboflavina). Se o exame de sangue estiver alterado, vamos dar para você tomar os comprimidos de vitamina B2 até normalizar a quantidade desta vitamina no



sangue, e você ficará em acompanhamento clínico. Quando o exame da quantidade de vitamina B2 no sangue (dosagem sanguínea de riboflavina) estiver normal, os pacientes com ceratocone vão passar para a próxima fase da pesquisa.

Na segunda etapa, por meio de sorteio, os participantes do estudo serão divididos em 2 grupos. No grupo I, todos serão orientados a se expor ao sol (banho de Sol ou andar pela rua antes das 10:00 da manhã, fazendo as atividades do dia-a-dia, como por exemplo, na ida para escola/faculdade/trabalho,) por 30 minutos ao dia por 3 meses. Você receberá protetor solar para usar na pele do rosto e do corpo antes de se expor ao sol. No período de meia-hora sob o Sol, você deve usar protetor solar, não usar chapéu ou boné, não usar guarda-chuva, não usar óculos escuros nem lentes de contato, porque o sol precisa ativar a vitamina B2 (riboflavina), e você não deve olhar diretamente para o sol.

Além disso, os participantes dos grupos I tomarão comprimidos de vitamina B2 (riboflavina) na dose de 60 mg, 1 vez ao dia, duas horas antes de se expor ao sol, por 90 dias. O grupo II tomará comprimidos de vitamina B2 (riboflavina) na dose de 200 mg, 1 vez ao dia, duas horas antes de se expor ao sol, por 90 dias. Os participantes dos grupos I e II serão reavaliados após um mês, três meses, seis meses, um ano e dois anos do tratamento proposto, com os mesmos exames da avaliação inicial (medida da pressão do olho, exame da porção posterior do olho (mapeamento de retina), medida da visão com óculos, medida da curva da córnea, medida da espessura da córnea e contagem do número de algumas células da córnea).

2. **Riscos:** O risco inerente ao estudo é a exposição ao sol sem proteção em horários prejudiciais à saúde (entre às 10 horas da manhã e às 16 horas da tarde) que pode causar queimaduras, envelhecimento e câncer de pele. Para minimizar este risco, você está recebendo o protetor solar para usar em todos os períodos de exposição ao sol e você deve evitar os horários impróprios à saúde (entre às 10 horas da manhã e às 16 horas da tarde).
  - a. Quanto ao exame dos olhos, pode haver ardor e irritação após uso do colírio para dilatar a pupila e para medir a pressão do olho. Também pode haver desconforto com a luz dos aparelhos durante a realização dos exames da retina (parte de trás do olho) e da córnea (parte da frente do olho).
  - b. Quanto ao exame da vitamina B2 (riboflavina) no sangue, pode haver desconforto durante a coleta de sangue no laboratório. Este procedimento de coleta do sangue é igual ao realizado para fazer hemograma ou glicemia, por exemplo.
  - c. Quanto ao uso de vitamina B2 por via oral (em comprimido), já é utilizada para tratamento de outras doenças (por exemplo, enxaqueca), e mesmo em altas doses (400 mg), não se



mostra prejudicial. Como a Riboflavina dissolve-se em água, não permanece no corpo por muito tempo.

- d. Caso se mantenha a progressão (piora) do ceratocone em qualquer etapa do estudo, o tratamento será interrompido e o participante será submetido ao tratamento convencional (procedimento de fortalecimento da córnea, chamado de *cross-linking* corneano), sem custos adicionais ao paciente.
3. **Benefícios:** Os benefícios esperados com sua participação neste estudo visam sugerir um novo tratamento não-cirúrgico, mais barato e mais acessível para estacionar a evolução do ceratocone. Você poderá se beneficiar com o controle da progressão da doença (evitar piora), evitando a necessidade de ser submetido(a) à cirurgia e podendo apresentar manutenção da qualidade da visão.
4. **Confidencialidade:** Seu nome e sua identidade serão mantidos sob sigilo absoluto. Nos comprometemos a utilizar os dados coletados apenas para divulgação em publicações e/ou eventos científicos.
5. **Pagamento:** Não existirão despesas ou compensações pessoais em qualquer fase do estudo. Também não haverá compensação financeira em relação à sua participação. Não haverá custo para os pacientes em nenhuma etapa do estudo.
6. **Ética:** Você será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá ainda retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

Você poderá obter toda e qualquer informação sobre este estudo ao contatar o pesquisador responsável: Edilana Sá Ribeiro Campêlo, na Fundação Altino Ventura - Rua da Soledade, 170 - Boa Vista, Recife - PE, 50070-020, Telefone: (81) 3302-4300.

Este termo está sendo elaborado em duas vias: uma ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis. Em anexo, está o termo de consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficiente as informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo.

Discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão em participar do estudo e ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e a garantia de esclarecimentos.

Ficou claro que os meus dados permanecerão em sigilo absoluto.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho total garantia de acesso aos resultados.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Fone: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) voluntário(a) (ou responsável), Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



Impressão digital (Opcional)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) pesquisador(a), Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_