

Artigo de Revisão**Indicações Clínicas para o Transplante Corneano no Contexto Global: Revisão Integrativa****Clinical Indications for Corneal Transplantation in the Global Context: Integrative Review** <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v10i3.7545>

Mayk Penze Cardoso^{1*} ORCID 0000-0003-2130-5738, Marcos Antonio Ferreira Júnior¹ ORCID 0000-0002-9123-232X, Letícia Pinto Manvailer¹ ORCID 0000-0001-5320-9762, Elen Ferraz Teston¹ ORCID 0000-0001-6835-0574, Oleci Pereira Frota¹ ORCID 0000-0003-3586-1313, Viviane Euzébia Pereira Santos² ORCID 0000-0001-8140-8320

RESUMO

Objetivo: Descrever as principais indicações clínicas para ceratoplastia de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos países estudados. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada em cinco bases de dados relevantes na área da saúde. A amostra final foi composta por 58 artigos, recuperados das bases: SCOPUS, PubMed Central/MEDLINE, *Science Direct*, *Web of Science* e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), os quais foram analisados de forma descritiva. **Resultados:** Das indicações gerais, os estudos apontaram ceratocone (38,7%) como a mais comum, assim como em países com IDH muito alto (22,6%) e países com IDH alto (12,9%) e a ceratite infecciosa em países com IDH médio. **Conclusão:** As principais indicações para ceratoplastia foram o ceratocone, tanto em países com IDH muito alto quanto alto e a ceratite infecciosa em países com IDH médio. Destacou-se a maior frequência de indicações de causas infecciosas em países com IDH médio devido às fragilidades dos sistemas de saúde para lidar com causa evitáveis, e salienta a necessidade de estratégias para atenção à saúde, diagnóstico precoce e medidas preventivas.

Palavras chave: Transplante de Córnea; Revisão; Serviços de Saúde; Doadores de Tecido; Indicadores de Desenvolvimento.

1 Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil

2 Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

ABSTRACT

Objective: To describe the main clinical indications for keratoplasty according to the Human Development Index (HDI) of the countries studied. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review carried out in five relevant databases in the health field. The final sample consisted

of 58 articles, retrieved from the databases: SCOPUS, PubMed Central / MEDLINE, Science Direct, Web of Science and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), which were analyzed descriptively. **Results:** Of the general indications, the studies indicated keratoconus (38.7%) as the most common, as well as in countries with very high HDI (22.6%) and countries with high HDI (12.9%) and infectious keratitis in countries with average HDI. **Conclusion:** The main indications for keratoplasty were keratoconus, both in countries with very high and high HDI and infectious keratitis in countries with medium HDI. The highest frequency of indications of infectious causes in countries with medium HDI was highlighted due to the weaknesses of health systems to deal with preventable causes, and highlights the need for strategies for health care, early diagnosis and preventive measures.

Keywords: Corneal Transplantation; Review; Health Services; Tissue Donors; Development Indicators.

INTRODUÇÃO

O transplante de córneas, também denominado ceratoplastia, consiste no procedimento cirúrgico de transplante mais realizado no mundo, que evoluiu com o passar dos anos, tanto em relação às técnicas cirúrgicas adotadas, quanto ao aumento do número de procedimentos realizados¹. A técnica penetrante tem sido gradativamente substituída pela lamelar, uma vez que algumas condições clínicas podem afetar de modo seletivo as camadas da córnea².

Com o aumento da incidência mundial de doenças oculares crônicas resultantes do processo de envelhecimento e das múltiplas causas de deficiência visual, foi elaborado pela Organização Mundial de Saúde o Plano de Ação Global de Saúde Ocular 2014-2019, que tem como objetivos reduzir a deficiência visual por causas evitáveis e otimizar o acesso aos serviços de reabilitação por meio de estratégias e políticas nacionais³.

Salienta-se que as indicações para realização do transplante corneano englobam doenças de origens traumáticas, degenerativas, infecciosas e congênitas. A tecnologia adotada nos exames por imagem diagnóstica para as doenças corneanas aliada a técnicas cirúrgicas emergentes e seletivas favorecem o diagnóstico em tempo oportuno, com menores riscos de falência do enxerto, além de conferir maior sobrevida aos pacientes transplantados⁴.

O número de ceratoplastias realizadas, bem como a qualidade de seus resultados apresentam relação direta com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de cada país e com suas respectivas políticas de saúde. Em países desenvolvidos, as taxas de ceratoplastias *per capita* anuais são semelhantes, já em países em desenvolvimento esses mesmos indicadores diferem, pois aqueles que fortalecem suas políticas públicas nacionais, como é o caso do Brasil e do Sri Lanka, se destacam entre aqueles que apresentam fragilidades em seus sistemas de saúde¹.

Assim, o presente estudo adotou o IDH como variável de interesse para análise dos resultados em razão da relação direta que há entre este indicador e as condições de vida e saúde das populações dos mais diversos países. Como o IDH é uma medida concebida pela Organização das Nações Unidas (ONU) para avaliar a qualidade de vida e o desenvolvimento econômico de uma população, com base em sua expectativa de vida ao nascer, educação e produto interno bruto (PIB) per capita⁵, é possível correlacionar esses itens. Portanto, a percepção das condições clínicas que indicam a realização da ceratoplastia por IDH devem ser identificadas de acordo com realidades distintas ao redor do globo.

Com os propósitos de sintetizar evidências que possam contribuir com os serviços de saúde para

o estabelecimento de estratégias e políticas públicas, estabelecer medidas preventivas para evitar complicações mais severas, como a cegueira e auxiliar os profissionais envolvidos nesse processo para a tomada de decisão, o presente estudo tem como objetivo descrever as principais indicações clínicas para ceratoplastia com identificação das indicações globais mais prevalentes, de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos países estudados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata de um estudo de revisão integrativa de literatura, que consiste na inclusão de diversas fontes de dados e num método sistemático e rigoroso que permite compreender os problemas estudados de modo abrangente e sob diversas perspectivas por meio do conhecimento teórico produzido e como meio para instrumentalizar a Prática Baseada em Evidências⁶.

Para condução desta investigação percorreram-se os seguintes passos: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa⁷. Assim, ao considerar a população constituída pelos pacientes transplantados com córneas, a variável de interesse relacionada à indicação clínica/causa e o resultado como o transplante corneano, se chegou à seguinte questão de estudo: Quais as indicações clínicas para a realização do transplante de córneas?

A busca nas bases de dados ocorreu nos meses de outubro e novembro de 2018, por dois pesquisadores, independentes, nas seguintes bases de dados: SCOPUS, PubMed Central/MEDLINE], *Science Direct*, *Web of Science* e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*.

Para busca nas bases foram utilizados os descritores indexados e controlados pelo *Medical Subject Headings (MeSH)* e não controlados com aplicação do operador booleano AND nos cruzamentos, a saber: 1# (“corneal transplantation”) AND (“indication”); 2# (“corneal transplantation”) AND (“indication”) AND (“surgical technique”).

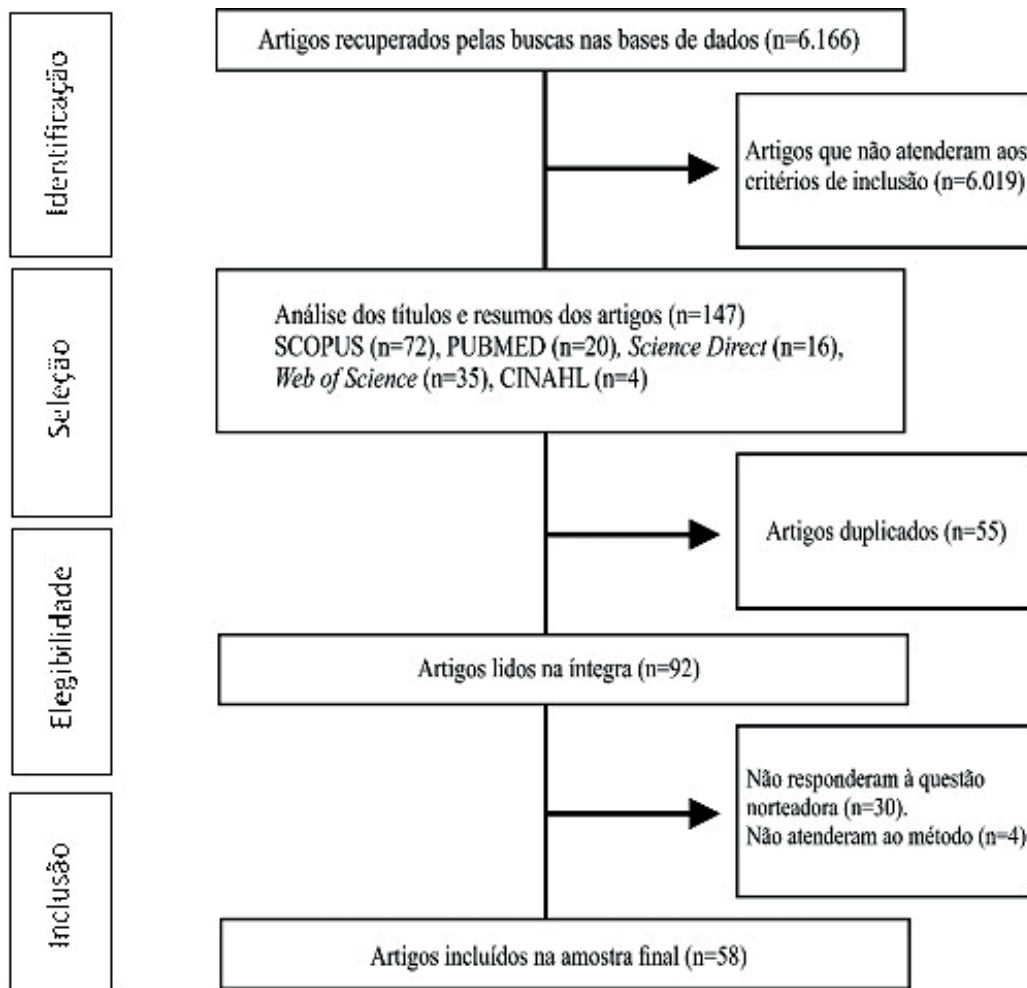
Incluiu-se artigos completos, disponíveis nas bases de dados adotadas, que abordaram as indicações clínicas para o transplante de córneas, independente da modalidade cirúrgica adotada, bem como estudos em todos os idiomas e sem recorte temporal a fim de abranger o máximo de publicação possível para compor os resultados. Por sua vez, foram excluídos artigos de revisão de literatura, editoriais, cartas ao editor, resumos, opiniões de especialistas, resenhas, livros, capítulos de livros, teses, dissertações, monografias e trabalhos de conclusão de curso.

Foi realizada a leitura dos títulos e resumos em um primeiro filtro da amostra para selecionar estudos que atendessem aos critérios de inclusão. Os artigos duplicados foram considerados apenas uma vez. Após serem lidos na íntegra e aplicados os critérios de identificação do nível de evidência e grau de recomendação por meio do índice de *Oxford*⁸, foram excluídos os estudos com grau de recomendação D e nível de evidência 5 em razão do baixo critério metodológico, desse modo 58 artigos foram selecionados para composição da amostra final a ser analisada, conforme apresentado na Figura 1.

Foi elaborado um instrumento específico para sistematizar a coleta de dados da amostra desse estudo, de forma a possibilitar a extração dos resultados dos estudos selecionados para serem analisados, constituído pelas seguintes variáveis: título do artigo, ano de publicação, base de dados de recuperação, nome do periódico, método, objetivo, país de realização, idioma, nível de evidência, grau de recomendação, período do estudo, tipo de cirurgia, população e principais resultados.

Diante dessas particularidades, as indicações por países levaram em consideração as classificações do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas de 2018⁵. As classificações dos países que apareceram nos resultados e levaram a discussão foram: países com IDH muito alto, IDH alto e IDH médio.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos para composição da amostra final da revisão.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 6.166 artigos iniciais, 58 compuseram a amostra final para análise dos resultados, publicados majoritariamente em inglês (79,3%) e português (17,2%), além do francês (1,7%) e esloveno (1,7%). Destes, 72,5% estavam disponíveis na base de dados SCOPUS, 10,3% na PUBMED-PMC, 10,3% na *Web of Science* e 6,9% na *Science Direct*, publicados em um recorte temporal total de 31 anos, de 1987 a 2018, realizados predominantemente no Brasil (17,2%), Alemanha (8,6%) e Canadá (8,6%). Os periódicos que mais publicaram foram a Revista Brasileira de Oftalmologia (12,1%) e a revista *Cornea* (12,1%).

Os delineamentos de estudos mais utilizados foram os estudos transversais (89,7%) seguido por séries de casos (6,9%) e estudos de coorte (3,4%), com predomínio da abordagem quantitativa (100%) e níveis de evidência 2C (89,7%), 4 (6,9%) e 3B (3,4%), respectivamente. Em relação aos graus de recomendação predominou o grau B (93,1%), que remete a uma recomendação consistente de estudos nível 2 ou 3 e C (6,9%) que consiste na recomendação de estudos nível 4⁽⁸⁾.

A Tabela 1 apresenta os estudos analisados e organizados de acordo com as categorias identificadas nos resultados da amostra final: indicações clínicas gerais e indicações por países de acordo com IDH.

Tabela 1. Principais indicações clínicas gerais e por índice de Desenvolvimento Humano para o transplante de córneas. Campo Grande, MS, Brasil, 2018 (n=62)

Indicações clínicas	n* (%)
Causas gerais	
Ceratocone ⁹⁻³⁰	24 (38,7)
Distrofias corneanas ³¹⁻³⁷	07 (11,3)
Ceratopatia bolhosa pseudofácica/afácica ^{15,38-42,49}	07 (11,3)
Cicatriz corneana ⁴³⁻⁴⁷	05 (8,1)
Ceratite infecciosa ⁵²⁻⁵⁵	04 (6,5)
Leucoma ⁵⁶⁻⁵⁹	04 (6,5)
Ceratopatia bolhosa ^{48,50,51}	03 (4,8)
Lesões ulcerativas ⁶⁰⁻⁶²	03 (4,8)
Retransplante ^{63,64}	02 (3,2)
Trauma ^{65,66}	02 (3,2)
Ceratite corneana pelo vírus Herpes Simplex ⁹	01 (1,6)
Indicações por países (IDH**)	
Países com IDH muito alto⁵	
Ceratocone ^{9,10,13-15,17,23,25,26,28-30}	13 (21,0)
Distrofias corneanas ³²⁻³⁷	06 (9,7)
Ceratopatia bolhosa pseudofácica/afácica ^{15,39,40,42,49}	05 (8,1)
Retransplante ^{63,64}	02 (3,2)
Ceratopatia bolhosa ⁴⁸	01 (1,6)
Leucoma ⁵⁸	01 (1,6)
Ceratite infecciosa pelo vírus Herpes Simplex ⁹	01 (1,6)
Cicatriz corneana ⁴³	01 (1,6)
Lesões ulcerativas ⁶²	01 (1,6)
Países com IDH alto⁵	
Ceratocone ^{11,12,19-22,24,26}	09 (14,6)
Leucoma ^{56,57,59}	03 (4,8)
Cicatriz corneana ⁴⁵⁻⁴⁷	03 (4,8)
Ceratopatia bolhosa pseudofácica/afácica ^{38,41}	02 (3,2)
Lesões ulcerativas ^{60,61}	02 (3,2)
Ceratopatia bolhosa ^{50,51}	02 (3,2)
Trauma ^{65,66}	02 (3,2)
Ceratite infecciosa ⁵⁴	01 (1,6)
Países com IDH médio⁵	
Ceratite infecciosa ^{52,53,55}	03 (4,8)
Ceratocone ^{16,18}	02 (3,2)
Distrofias corneanas ³¹	01 (1,6)
Cicatriz corneana ⁴⁴	01 (1,6)

*Refere-se ao número de indicações clínicas que apareceram nos estudos selecionados. **IDH (Índice de Desenvolvimento Humano).

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Os estudos foram publicados predominantemente nos últimos 15 anos, o que permitiu acompanhar a evolução do curso natural das doenças corneanas que levaram ao transplante diante do aparato tecnológico de cada período. As indicações clínicas gerais para a ceratoplastia não apresentaram grandes diferenças quanto à maior parte dos estudos pontualmente, quando o ceratocone prevaleceu nos estudos como a principal indicação cirúrgica. Entretanto, o dado que mais se destacou remete às indicações por países de acordo com o IDH de cada um. Os de IDH muito alto e alto foram muito

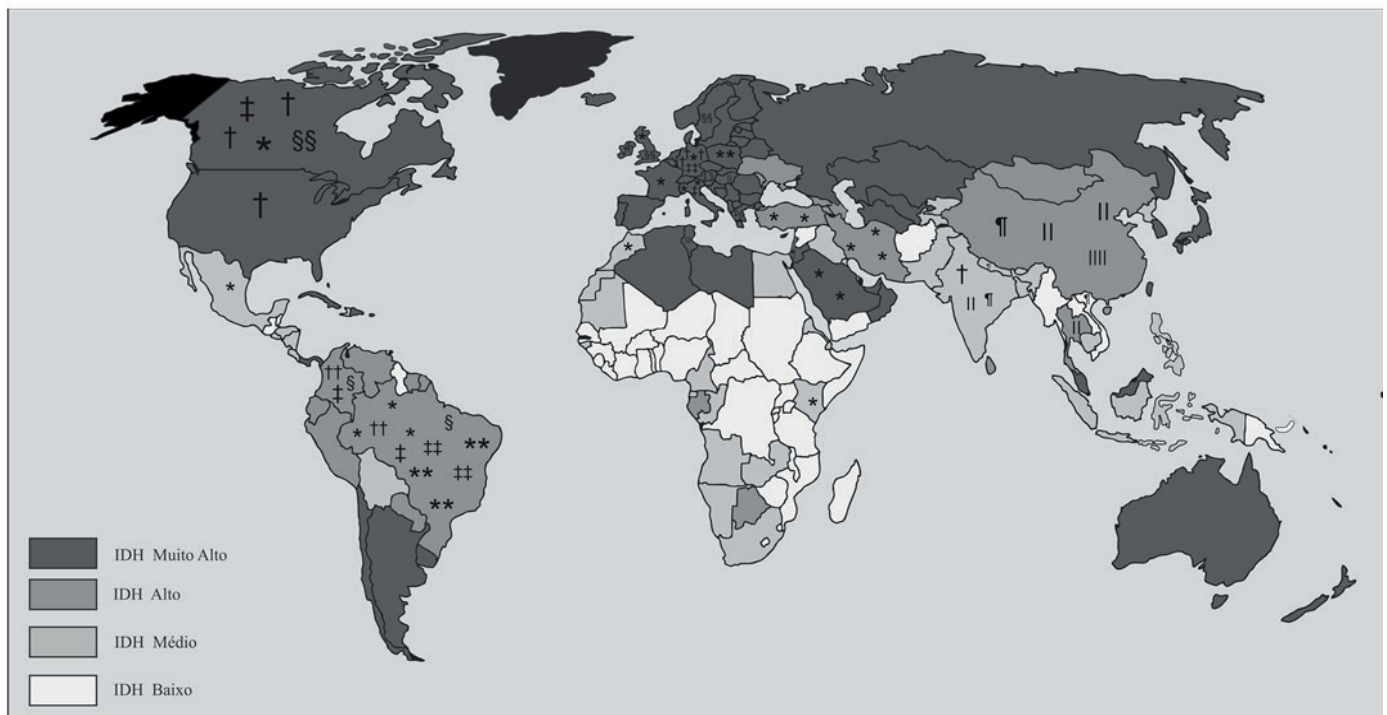
similares, quando após o ceratocone apresentaram as distrofias, doenças da córnea e por último, infecções diversas. Já ao analisar os estudos realizados em países que apresentam IDH médio houve uma inversão, com a ceratite infecciosa como primeira indicação, seguida pelas demais.

Frente a esse resultado vale destacar que os países que mais investem em pesquisa científica são os mais ricos, com IDH muito alto e alto, o que justificaria os poucos estudos em países com IDH médio e nenhum em países com índices baixos. Desse modo, é possível relacionar o IDH com o grau de escolaridade e a capacidade de acesso aos serviços de saúde, bem como às informações sobre as condições de saúde que podem servir de fatores que indiquem a ceratoplastia.

Outro ponto necessário a se destacar é a existência de estudos pontuais em países que apresentam baixo IDH, mas com o mesmo perfil daqueles com índices alto e muito alto, entretanto, que contam com serviços especializados bem estruturados por meio de políticas públicas direcionadas para tais condições. Portanto, apesar dos dados sugerirem tal correlação, não se trata de uma regra rígida relacionada somente ao IDH. De toda forma, estudos que realizaram um apanhado global das condições epidemiológicas e das indicações clínicas para a ceratoplastia foram poucos, o que requer investigações futuras no âmbito global.

A Figura 2 apresenta a distribuição geográfica global das indicações que levaram ao transplante de córneas de acordo com o IDH de cada país identificado no estudo. Dos 58 estudos que compuseram a amostra final, foram encontradas 62 indicações para a ceratoplastia, destas 50% em países com IDH muito alto, 38,7% em países com IDH alto, 11,3% em países com IDH médio e nenhum estudo realizado em países com IDH baixo.

Figura 2. Distribuição geográfica das condições que indicaram o transplante de córneas de acordo com o IDH de cada país.



* Ceratocone, † Distrofias corneanas, ‡ Ceratopatia bolhosa pseudofácica, § Ceratopatia bolhosa afácica, || Cicatriz corneana, ¶ Ceratite infecciosa, ** Leucoma, †† Ceratopatia bolhosa, †† Lesões ulcerativas, §§ Retransplante, |||| Trauma, ¶¶ Herpes Simplex.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

As diferenças entre as indicações globais para a realização do transplante corneano englobam vários determinantes. A caracterização socioeconômica, disposição tecnológica que possibilita diagnosticar processos patológicos, a acessibilidade às técnicas cirúrgicas inovadoras, assim como o

acesso aos serviços de saúde e a ocorrência de doenças que afetam a córnea configuram parte dessas condições^{2,4,67}.

O ceratocone liderou as indicações para o transplante corneano tanto como causas gerais⁹⁻³⁰ quanto em países com IDH alto^(11,12,19-22,24,26) e muito alto^{9,10,13-15,17,23,25,26,28-30}. Uma revisão sistemática realizada na Alemanha, que analisou a mudança nas indicações da ceratoplastia penetrante em 34 anos de relatórios globais, apontou que o ceratocone predominou entre as principais causas de ceratoplastia no mundo². Nesse ponto merece destaque a inversão da principal causa, quando a etiologia infecciosa foi a mais frequente em países com IDH médio, o que sugere uma maior associação de causas infecciosas em populações de países menos desenvolvidos.

Em relação às distrofias corneanas, também foi destacada como uma das principais causas gerais do transplante de córneas³¹⁻³⁷ e em países com IDH muito alto³²⁻³⁷. Estudos retrospectivos^{68,69} apresentaram alta prevalência das indicações do transplante de córneas proveniente dessa causa, principalmente os realizados por técnicas lamelares, além de apontar o envelhecimento populacional como principal fator para o progressivo aumento na incidência de distrofias corneanas, por se tratar de uma condição que afeta grande parte da população idosa.

A ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica compuseram uma das causas que indicaram o transplante corneano nos estudos^{15,38-42,49}. Em um estudo realizado por meio da análise de uma série de casos demonstrou que a ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica apresentaram relação direta com a indicação para realização do transplante corneano⁷⁰.

A cicatrização corneana⁴³⁻⁴⁷, consiste em um agravo corneano causado por um processo infeccioso de origem bacteriana, viral, parasitária e/ou fúngicas entre outros. Se não tratada, pode se tornar extensa e indicar o transplante de córneas⁷¹. Um estudo realizado na Índia destacou a cicatrização corneana como líder das indicações à ceratoplastia⁷². Em outro estudo de análise retrospectiva, a cicatrização corneana se apresentou como prevalente em países em desenvolvimento⁷³.

A ceratite infecciosa representou uma das indicações à ceratoplastia como causas gerais⁵²⁻⁵⁵ e apresentou alta prevalência em países com IDH médio^{52,53,55}. A presença desta condição em países desenvolvidos diminuiu nos últimos tempos, a partir do fortalecimento de cuidados primários e detecção precoce, já em países em desenvolvimento a doença ainda é uma realidade, consequência possivelmente das fragilidades de seus sistemas de saúde².

O leucoma apresenta relação direta com o transplante⁷⁴, e apareceu como indicador à ceratoplastia em causas gerais⁵⁶⁻⁵⁹ e com alta prevalência em países com IDH alto^{56,57,59}. Um estudo retrospectivo realizado em um país em desenvolvimento demonstrou que o leucoma foi líder das indicações de ceratoplastias penetrantes⁷⁵.

A ceratopatia bolhosa esteve presente nos estudos como causas gerais^{48,50,51}, com frequência menor nos últimos anos. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América que analisou retrospectivamente a tendência no transplante corneano em um período de 25 anos, demonstrou que a ceratopatia bolhosa teve um número acentuado de casos que indicaram o transplante nas décadas de 80 e 90⁷⁶.

As lesões ulcerativas de córneas prevaleceram nos estudos⁶⁰⁻⁶², porém menos comum em países com IDH muito alto. O estabelecimento de medidas primárias de atenção à saúde, assim como o maior suporte tecnológico dos países e o diagnóstico precoce destas afecções podem justificar os dados encontrados². Representam um tipo de lesão frequente em pacientes internados em unidades de terapia intensiva pela exposição prolongada da córnea ao ambiente externo pela diminuição do movimento de piscar os olhos menor que cinco vezes por minuto⁷⁷.

O retransplante^{63,64}, bem como as lesões traumáticas^{65,66} e a ceratite de córneas pelo vírus Herpes Simplex⁹ se mostraram como indicações menos comum ao transplante corneano. Visto que as lesões traumáticas. A progressiva diminuição dos casos de traumas que levam à indicação de ceratoplastia está associado ao aumento de medidas de segurança em veículos e políticas que determinam o uso de

equipamentos de proteção individual de modo a amenizar riscos ocupacionais⁷⁸.

CONCLUSÃO

As principais indicações para ceratoplastia foram o ceratocone, tanto em países com IDH muito alto quanto alto e a ceratite infecciosa em países com IDH médio. Destacou-se a maior frequência de indicações de causas infecciosas em países com IDH médio devido às fragilidades dos sistemas de saúde para lidar com causas evitáveis, e salienta a necessidade de estratégias para o diagnóstico precoce e medidas preventivas.

A equipe multidisciplinar em saúde pode utilizar os resultados dessa revisão para subsidiar a tomada de decisão na seleção e implementação de estratégias ou políticas de saúde que estabeleçam medidas preventivas e instrumentos em critérios diagnósticos de acordo com a realidade de cada país e seu IDH. No entanto, há a necessidade da elaboração de estudos com níveis de evidência e graus de recomendação mais elevados para respaldar os profissionais e a comunidade científica acerca do conhecimento das condições que indicam o transplante de córneas, além de otimizar as ações que contribuem para melhorias nesse processo.

A evolução tecnológica favoreceu à mudança no perfil das doenças que indicavam o transplante corneano ao longo dos anos, de modo que as condições infecciosas prevalentes no início da era do transplante passaram a ser combatidas pelas medicações antivirais, com aumento das doenças degenerativas, principalmente em países com maior desenvolvimento econômico.

Esse estudo apresentou como limitação a questão de não ter sido encontrada nenhuma pesquisa realizada em países com IDH baixo, de forma a permitir uma análise mais completa dos fatores relacionados diretamente com os componentes do desenvolvimento humano e as indicações clínicas para realização do transplante corneano, porém não comprometeu a pesquisa, que teve o objetivo alcançado e a pergunta norteadora respondida.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

Contribuição dos Autores

Todos os autores tiveram participação significativa na concepção do estudo, na coleta de dados, ou na análise/interpretação de dados; Envolvimento na elaboração ou revisão do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito para publicação; e Responsabilidade pela exatidão e integridade de todos os aspectos da pesquisa.

Conflito de Interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. 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. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2474372>.
2. Tan DTH, Dart JKG, Holland EJ, Kinoshite S. Corneal transplantation. *Lancet.* 2012;379(9827):1749-61. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60437-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60437-1).
3. World Health Organization. Universal eye health: a global action plan 2014-2019. Geneva, Switzerland: WHO Library. 2013. Available from: https://www.who.int/blindness/AP2014_19_English.pdf?ua=1.
4. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C et al. Changing indications in penetrating keratoplasty: a systematic review of 34 years of global reporting. *Transplantation.* 2017;101(6):1387-99. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2017/06000/Changing_Indications_in_Penetrating_Keratoplasty__37.aspx.
5. United Nations Development Programme (UNDP). Human development indices and indicators: 2018 Statistical Update. 2018;1-112. Available from: <http://hdr.undp.org/en/content/human-development-indices-indicators-2018-statistical-update>.
6. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52(5):546-53. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.
7. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it. *Einstein.* 2010;8(1):102-6. Available from: http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.
8. March JH. Levels of evidence. Oxford CEBM. 2009. Available from: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.
9. Collum LMT, Mullaney J, McDermott MA, Hillery M, Mullaney P. A comparative analysis over a decade of the changing indications for penetrating keratoplasty in Ireland. *IJMS.* 1987;156(9):262-4. Available from: <https://doi-org.ez18.periodicos.capes.gov.br/10.1007/BF02954062>.
10. Benson MD, Kurji K, Tseng C, Bao B, Mah D. Analysis of penetrating keratoplasty in Northern Alberta, Canada, from 2000 to 2015. *Can J Ophthalmol.* 2018;53(6):568-73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjjo.2018.01.024>.
11. Zare M, Javadi MA, Einollahi B, Karimian F, Rafie ARB, Feizi S et al. Changing indications and surgical techniques for corneal transplantation between 2004 and 2009 at a tertiary referral center. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012;19(3):323-9. Available from: <http://www.meajo.org/text.asp?2012/19/3/323/97941>.
12. Altay Y, Burcu A, Aksoy G, Ozdemir ES, Ornek F. Changing indications and techniques for corneal transplantations at a tertiary referral center in Turkey, from 1995 to 2014. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1007-13. Available from: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S102315>.
13. Morris RJ, Bates AK. Changing indications for keratoplasty. *Eye.* 1989 Jul; 3:455-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/eye.1989.67>.
14. Wang J, Hasenfus A, Schirra F, Bohle RM, Seitz B, Szentmáry N. Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010 – histopathology of 1,200 corneal buttons. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Aug; 251:797-802. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2117-2>.
15. Frigo AC, Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, Belluci R, Busin M et al. Corneal transplantation activity over 7 years: changing trends for indications, patient demographics and surgical techniques from the corneal transplant epidemiological study (CORTES). *Transplant Proc.* 2015;47:528-35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.10.040>.
16. Chen MC, Kunselman AR, Stetter CM, Hannush SB, Roberts BW. Corneal transplantation at Tenwek Hospital, Kenya, East Africa: Analysis of outcomes and associated patient socioeconomic characteristics. *PLoS ONE.* 2017 Oct; 12(10):e0187026. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187026>.

17. Crawford AZ, McKelvie J, Craig JP, McGhee CNJ, Patel DV. Corneal transplantation in Auckland, New Zealand, 1999-2009: indications, patient characteristics, ethnicity, social deprivation, and access to services. *Cornea*. 2017;36(5):546-52. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2017/05000/Corneal_Transplantation_in_Auckland,_New_Zealand,.5.aspx.
18. Belghmaidi S, Hajji I, Soummane H, Ennassiri W, Essafi H, Moutaouakil A. Greffe de cornée: expérience du service d'ophtalmologie au CHU Mohammed VI de Marrakech, Maroc. *Pan African Med Journal*. 2016;23. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/158/full/>.
19. Zeschau A, Balestrin IG, Stock RA, Bonamigo EL. Indications of keratoplasty: a retrospective study in a University Hospital. *Rev Bras Oftalmol*. 2013;72(5):316-20. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbof/v72n5/07.pdf>.
20. Cattani S, Kwitko S, Kroeff MAH, Marinho D, Rymer S, Bocaccio FL. Indicações de transplante de córnea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol*. 2002;65:95-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492002000100018>.
21. Netto AA, Botelho CAS, Felicíssimo LC. Indications and epidemiological profile of patients submitted. *Rev Bras Oftalmol*. 2014;73(3):162-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0034-7280.20140035>.
22. Cañizo RG, Salinas RG, Zimbron LFH, Quintela EH, Huerta VS. Indications and outcomes of pediatric keratoplasty in a tertiary eye care center: A retrospective review. *Md Journal*. 2017;96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5690776/>.
23. Al-Arfai KM, Yassin SA, Al-Beshri AS, Al-Jindan MY, Al-Tamimi ER. Indications and techniques employed for keratoplasty in the Eastern province of Saudi Arabia: 6 years of experience. *Ann Saudi Med*. 2015;35(5):387-93. Available from: <http://www.annsaudimed.net/index.php/vol35/vol35iss5/826.html>.
24. Zare M, Javadi MA, Einollahi B, Baradaran-Rafii A, Ghanavati SZ, Farsani MRJ et al. Indications for corneal transplantation at a tertiary referral center in Tehran. *J Ophthalmic Vis Res*. 2010;5(2):82-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3380679/>.
25. Edwards M, Clover GM, Brookes N, Pendergrast D, Chaulk J, McGhee CNJ. Indications for corneal transplantation in New Zealand: 1991-1999. *Cornea*. 2002;21(2):152-55. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=11862084>.
26. Brooks AMV, Weiner JM. Indications for Penetrating Keratoplasty: A clinicopathological review of 511 corneal specimens. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1987;15:277-81. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1987.tb00084.x>.
27. Kanavi MR, Javadi MA, Sanagoo M. Indications for penetrating keratoplasty in Iran. *Cornea*. 2007;26(5):561-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525652>.
28. Legeais JM, Parc C, d'Hermies F, Pouliquen T, Renard G. Nineteen years of penetrating keratoplasty in the Hotel-Dieu Hospital in Paris. *Cornea*. 2001 Aug; 20(6):603-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473160>.
29. Omar N, Chacra CTB, Tabbara KF. Outcome of corneal transplantation in a private institution in Saudi Arabia. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1311-18. Available from: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S43719>.
30. De Cock R. Penetrating keratoplasty in the West Bank and Gaza. *Eye*. 1994 Jan 01; 8:29-34. Available from: <https://doi.org/10.1038/eye.1994.5>.
31. Rao SK, Sudhir RR, Fogla R, Rajagopal R, Sitalakshmi G, Padmanabhan P. Bilateral penetrating keratoplasty – indications, results and review of literature. *Int Ophthalmol*. 2001;23:161-6. Available from: <https://doi-org.ez18.periodicos.capes.gov.br/10.1023/A:1010635231828>.
32. Zhang AQ, Rubenstein D, Price AJ, Côté E, Levitt M, Sharpen L et al. Evolving surgical techniques of and indications for corneal transplantation in Ontario: 2000-2012. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(3):153-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2012.12.008>.
33. Duman F, Kosker M, Suri K, Reddy JC, Ma JF, Hammersmith KM. Indications and outcomes of corneal transplantation in geriatric patients. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):600-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.04.034>.

34. Chan SWS, Yucel Y, Gupta N. New trends in corneal transplants at the University of Toronto. *Can J Ophthalmol*. 2018;22:748-54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2018.02.023>.
35. Röck T, Landenberger J, Bramkamp M, Schmidt KUB, Röck D. The evolution of corneal transplantation. *Ann Transplant*. 2017;22:748-54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248302/>.
36. Röck T, Schimdt KUB, Röck D. Trends in corneal transplantation at the University Eye Hospital in Tübingen, Germany over the last 12 years: 2004 – 2015. *PLoS ONE*. 2018;13(6):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198793>.
37. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C. Trends in corneal transplantation from 2001 to 2016 in Germany: a report of the DOG-Section cornea and its keratoplasty registry. *Am J Ophthalmol*. 2018;188:91-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.01.018>.
38. Galvis B, Tello A, Gomez AJ, Rangel CM, Prada AM, Camacho PA. Corneal transplantation at an ophthalmological referral center in Colombia: indications and techniques (2004-2011). *Open Ophthalmol J*. 2013;7:30-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez51.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC3722533/>.
39. Boimer C, Lee K, Sharpen L, Mashour RS, Slomovic AR. Evolving surgical techniques of and indications for corneal transplantation in Ontario from 2000 to 2009. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(4):360-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2011.06.015>.
40. Tan DTH, Janardhanan P, Zhou H, Chan YH, Htoon HM, Ang LPK. Penetrating keratoplasty in asian eyes: the Singapore corneal transplant study. *Ophthalmology*. 2008;115:975-82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.08.049>.
41. Araújo AA, de Melo GB, Silva RL, Neta VMA. Perfil epidemiológico dos pacientes na lista de espera para transplante de córnea no Estado de Sergipe. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67(4): 613-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492004000400010>.
42. Siganos CS, Tsiklis NS, Miltsakakis DG, Georgiadis NS, Georgiadou IN, Kymionis GD. Changing indications for penetrating keratoplasty in Greece, 1982-2006: a multicenter study. *Cornea*. 2010;29(4):372-4. Available from: <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181bd44a1>.
43. Módis Jr L, Szalai E, Facskó A, Fodor M, Komár T, Berta A. Corneal transplantation in Hungary (1946-2009). *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39:520-5. Available from: <https://doi-org.ez51.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1442-9071.2011.02500.x>.
44. Raj A, Gupta N, Dhasmana R, Nagpal RC, Bahadur H, Maitreya A. Indications and visual outcome of penetrating keratoplasty in tertiary eye care institute in Uttarakhand. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):1-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez51.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC4963679/>.
45. Pariyakanok L, Erjongmanee S, Saonanon P. Indications for corneal transplantation in Thailand between 1996 and 2008. *Asian biomedicine*. 2011;5(6):843-48. Available from: <http://doi.org/10.5372/1905-7415.0506.109>.
46. Chaoram Z, Jianjiang X. Indications for penetrating keratoplasty in East China, 1994 – 2003. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1005-9. Available from: <https://link-springer-com.ez51.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s00417-005-1167-0>.
47. Dasar L, Pujar C, Gill KS, Patil M, Salagar M. Indications of penetrating keratoplasty in Southern India. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(11):2505-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez51.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC3879842/>.
48. Wong TY, Chan C, Lim L, Lim TH, Tan DTH. Changing indications for penetrating keratoplasty: a newly developed country's experience. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1997;25:145-50. Available from: <https://doi-org.ez51.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1442-9071.1997.tb01296.x>.
49. Pahor D, Gracner B, Falez M, Gracner T. Changing indications for penetrating keratoplasty over a 20-year period, 1985 - 2004. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007;224:110-4. Available from: <https://www-thieme-connect-de.ez51.periodicos.capes.gov.br/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-962962>.

50. Galvis V, Tello A, Laiton AN, Salcedo SLL. Indications and techniques of corneal transplantation in a referral center in Colombia, South America (2012–2016). *Int Ophthalmol*. 2018;1-11. Available from: <https://link-springer-com.ez51.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s10792-018-0994-z>.
51. Sobrinho EFA, Negrão BC, Almeida HG. Perfil epidemiológico de pacientes na fila de transplante penetrante de córnea no estado do Pará, Brasil. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70(6):384-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72802011000600009>.
52. Dong PN, Han TN, Aldave AJ, Chau HTM. Indications for and techniques of keratoplasty at Vietnam National Institute of Ophthalmology. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(3):379-83. Available from: <https://doaj.org/article/077201199a234d7c8c8dbd73cca477392?frbrVersion=3>.
53. Bajracharya L, Gurung R, DeMarchis EH, Oliva M, Ruit S, Tabin G. Indications for keratoplasty in Nepal: 2005 – 2010. *Nepal J Ophthalmol*. 2013;5(10):207-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172556>.
54. Xie L, Song Z, Zhao J, Shi W, Wang F. Indications for penetrating keratoplasty in North China. *Cornea*. 2007;26(9):1070-3. Available from: <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318093de07>.
55. Sharma N, Prakash G, Titiyal JS, Tandom R, Vajpayee RB. Pediatric keratoplasty in India: indications and outcomes. *Cornea*. 2007;26(7):810-3. Available from: <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318074ce2e>.
56. Barbosa AP, Almeida Júnior GC, Teixeira MF, Barbosa JC. Avaliação das indicações de ceratoplastia penetrante no interior paulista. *Rev Bras Oftalmol*. 2012;71(6):353-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72802012000600002>.
57. Pimentel LN, Caldas DL, Valbon BF, Canedo ALC, Ramos ICO. Ceratoplastia em crianças: indicações e resultados. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70(2):99-103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72802011000200006>.
58. Szmul JJ, Dobrowolski D, Krysik K, Kwas J, Nejman M, Wylegala E. Changes in technique and indications for keratoplasty in Poland, 1989 to 2014: an analysis of corneal transplantations performed at Saint Barbara Hospital, trauma center, Sosnowiec, Poland. *Transplant Proc*. 2016;48:1818-23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.056>.
59. Almeida HG, Souza ACD. Epidemiological profile of patients waiting for penetrating keratoplasty in state of Pernambuco - Brazil. *Rev Bras Oftalmol*. 2014;73(1):28-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0034-7280.20140006>.
60. Amaral CSR, Duarte JY, Silva PLS, Valbuena R, Cunha F. Indications for penetrating keratoplasty in Pernambuco. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2005;68(5):635-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492005000500012>.
61. Neves RC, Boteon JE, Santiago APMS. Indicações de transplante de córnea no Hospital São Geraldo da Universidade Federal de Minas Gerais. *Rev. Bras. Oftalmol*. 2010;69(2):84-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72802010000200003>.
62. Bredehorn T, Langer C, Eichhorst A, Duncker G, Wilhelm G. Indications for emergency keratoplasty at the University Eye Hospital of the Martin-Luther-University Halle-Wittenberg. *Transplant Proc*. 2002;34. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(02\)03267-0](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(02)03267-0).
63. Dorrepaal SJ, Cao KY, Slomovic AR. Indications for penetrating keratoplasty in a tertiary referral centre in Canada, 1996–2004. *Can J Ophthalmol*. 2001;42:244-50. Available from: <https://doi.org/10.3129/can.j.ophthalmol.i07-030>.
64. Al-Yousuf N, Mavrikakis I, Mavrikakis E, Daya SM. Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:998-1001. Available from: <https://bjophthalmol/88/8/998.full.pdf?frbrVersion=4>.
65. Shi W, Jun H, Li S, Liu M, Xie L. Indications of paediatric keratoplasty in north China. *Clinical and Exp Ophthalmol*. 2007;35:724–7. Available from: <https://doi-org.ez51.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1442-9071.2007.01618.x>.

66. Limaiem R, Chebil A, Baba A, Youssef NB, Mghaieth F, Matri LE. Pediatric penetrating keratoplasty: indications and outcomes. *Transplant Proc.* 2011;43:649-51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.055>.
67. Tilahun Y, Shimelash D. The outcome of corneal transplantation versus indications in a tertiary eye care center in Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2010;48:35–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607996>.
68. Borges T, Lages V, Coelho J, Gomes M, Oliveira L. Evolução dos transplantes de córnea no Centro Hospitalar do Porto (CHP): da queratoplastia penetrante aos transplantes lamelares. *Oftalmologia.* 2016;40(4):309-16. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/index.php/oftalmologia/article/view/7542>.
69. Le R, Yucel N, Khattak S, Yucel YH, Prud'homme GJ, Gupta N. Current indications and surgical approaches to corneal transplants at the University of Toronto: A clinical-pathological study. *Can J Ophthalmol.* 2017;52(1):74-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.07.005>.
70. Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U, Rumelt S. The profile of repeated corneal transplantation. *Ophthalmology.* 2001;108(3):461-69. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00544-3](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00544-3).
71. Peyman GA. Corneal transplantation with a cross-linked cornea. United States patent US 9427355B1. 2016. Available from: <https://patents.google.com/patent/US9427355B1/en>.
72. Dandona L, Ragu K, Janarthanan M, Naduvilath TJ, Shenoy R, Rao GN. Indications for penetrating keratoplasty in India. *Ijo.* 1997;45(3):163-8. Available from: <http://www.ijo.in/article.asp?issn=0301-4738;year=1997;volume=45;issue=3;spage=163;epage=168;aulast=Dandona>.
73. Wang JY, Xie LX, Song XS, Zhao J. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005-2010. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(5):492-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3340731/>.
74. Sallum JMF. Malformações oculares mais frequentes. *Arq. Bras. Oftal.* 1995;58(5):389-94. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.19950049>.
75. Teixeira MF, Almeida Júnior GC, Rodrigues ML, Kamimoto PS, Kashiwabuchi LK. Resultados e indicações de ceratoplastias penetrantes realizadas por médicos em treinamento, num país em desenvolvimento. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2001;64:557-61. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abo/v64n6/8342.pdf>.
76. Ghosheh FR, Cremona FA, Rapuano CJ, Cohen EJ, Ayres BD, Hammersmith KM, Raber IM et al. Trends in penetrating keratoplasty in the United States 1980-2005. *Int Ophthalmol.* 2008;28:147-53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-007-9177-z>.
77. Werli-Alvarenga A, Ercole FF, Botoni FA, Oliveira JADMM, Chianca TCM. Corneal injuries: incidence and risk factors in the Intensive Care Unit. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2011;19(5):[09 telas]. Available from: <https://www.redalyc.org/html/2814/281421964005/>.
78. Lang GK, Wilk CM, Naumann GO. Changing indications for keratoplasty (Erlangen, 1964-1986). *Fortschr Ophthalmol.* 1988;85:255–58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3061899>.