

RESUMO CLÍNICO

IMI Ensaios Clínicos de Controle de Miopia e Relatório de Instrumentação

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD
IMI Committee Chair
Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

INTRODUÇÃO

Este relatório detalha recomendações baseadas em evidências para orientar protocolos de ensaios clínicos e informar o desenvolvimento futuro de instrumentação, facilitando a melhoria e permitindo a comparação de dados entre os ensaios clínicos. Os resultados foram classificados em primário (erro de refração e/ou comprimento axial), secundário (resultados relatados pelo paciente e adesão ao tratamento) e exploratório (refração periférica, alterações acomodativas, alinhamento ocular, tamanho da pupila, atividade ao ar livre/níveis de iluminação, imagens do segmento anterior e posterior e biomecânica dos tecidos).

PRINCIPAIS CONCLUSÕES

- I. **PROJETO DO ESTUDO:** Para determinar a eficácia de qualquer opção/ estudo de tratamento, uma metodologia sólida é crítica para minimizar a variabilidade e o viés, além de maximizar a capacidade e a comparação com outros estudos. Todos os protocolos de ensaios clínicos devem aderir aos princípios da *Declaração de Helsinque* e ser aprovados pelo comitê de ética local apropriado; o consentimento informado deve ser obtido junto aos responsáveis e crianças, além da inclusão de relatórios com eventos adversos. As pesquisas clínicas devem ser registradas em um arquivo de ensaios clínicos.
 - a. **Duração do estudo:** Recomenda-se uma duração mínima de três anos. Os ensaios devem avaliar a eficácia por um longo período além de qualquer efeito inicial do tratamento, equilibrando outros problemas, como retenção e custos dos participantes.
 - b. **Crítérios de seleção dos participantes:** As recomendações foram baseadas em 24 artigos recentes baseados em evidências de quatro categorias designadas de ensaios clínicos: **Categoria 1** incluiu óculos multifocais e sub-correção com óculos de visão única; **Categoria 2** incluiu lentes de ortoceratologia (OK); **Categoria 3** incluiu lentes de contato bifocais e lentes de contato multifocais;

Categoria 4 incluiu tratamento com atropina. Os estudos sobre atividades ao ar livre não foram incluídos porque as *coortes* eram substancialmente diferentes daquelas das outras quatro categorias.

i. **Erro de Refração**

1. Equivalente esférico ou esférico cicloplegiado de miopia de pelo menos $-0,75\text{DE}$, astigmatismo $\leq 1,00\text{DC}$ e anisometropia $\leq 1,50\text{D}$.
2. A progressão pode ser considerada, mas difícil de avaliar, com dados retrospectivos muitas vezes mínimos.

ii. **Idade:** a maioria dos estudos adotou uma idade mínima de 6 anos com um máximo de 12 anos.

iii. **Crítérios de Exclusão:** Os participantes foram excluídos se tivessem tratamento prévio para controle da miopia, patologia ocular, anomalias da visão binocular (como estrabismos), uso de medicamentos que podem afetar o tamanho da pupila, a acomodação ou impactar na superfície ocular (como medicamentos para alergias) e doenças sistêmicas que podem afetar a visão, o desenvolvimento da visão ou o uso das lentes de contato (como diabetes e síndrome de Down). A consideração da correção óptica anterior é importante.

c. **Grupo controle (não tratado) apropriado:** Um estudo clínico controlado por placebo, no qual os participantes não sabem sua atribuição de grupo, é geralmente considerado o padrão-ouro. O grupo de controle mais apropriado dependerá da intervenção que está sendo estudada e o duplo mascaramento aleatório (investigador e participante, ambos desconhecedores dos grupos) deve ser usado sempre que possível para minimizar o potencial de viés. É necessário um grupo de controle concorrente para distinguir a progressão da miopia naturalmente em declínio e as mudanças na progressão sazonal do efeito do tratamento. Idealmente, os grupos de tratamento e controle devem corresponder aos fatores como idade, erro de refração inicial, tempo livre, etnia e status da miopia dos pais, pois todos esses fatores influenciam a taxa de progressão.

i. **Estudos farmacêuticos:** O placebo recomendado é o veículo usado na intervenção do tratamento ativo sem que o agente farmacêutico ativo seja avaliado no grupo de tratamento.

ii. **Lente de contato e estudos OK:** A melhor escolha para um grupo de controle depende das lentes que estão sendo avaliadas. Por exemplo, o grupo de controle em um estudo de lentes de contato gelatinosas idealmente deveria estar usando uma lente de contato feita do mesmo material e qualidade óptica, não podendo alterar o desfoque periférico. Não é possível os ensaios duplo-mascarados de tratamento se OK e as lentes de óculos de visão única já foram usadas anteriormente, como grupo de controle.

iii. **Estudos de óculos multifocais:** os grupos de controle geralmente usavam lentes de óculos de visão única. Não é possível mascarar com lentes de óculos bifocais.

d. **Randomização e estratificação:** A randomização é uma parte crítica de um ensaio clínico, que distribui potenciais características de linha de base de confusão (conhecidas e desconhecidas) entre os grupos de tratamento e o controle. A randomização deve ser definida, depois que o investigador confirmar a elegibilidade do participante para se inscrever no ensaio clínico, e administrada usando um portal on-line que requer verificações importantes de elegibilidade, antes de revelar a atribuição da randomização. A estratificação da randomização por fatores-chave conhecidos por influenciar a progressão da miopia, como idade e etnia, deve ser considerada. Uma filosofia de intenção de tratamento deve ser usada ao analisar os dados.

e. **Mascaramento:** O mascaramento duplo deve ser adotado sempre que possível.

- f. **Cicloplegia:** A refração cicloplégica deve ser usada ao medir os desfechos primários em estudos de progressão da miopia para obter maior precisão. O regime recomendado em ensaios clínicos é de duas gotas de tropicamida a 1%, separadas por cinco minutos, com medidas de desfecho primário iniciadas 30 minutos após a instilação da primeira gota de tropicamida (no entanto, deve ser considerada a cor da etnia/íris).
- g. **Avaliação do rebote:** A aceleração do crescimento ocular após a interrupção do tratamento é denominada “efeito rebote”. Os estudos projetados para avaliar o potencial rebote devem ter um seguimento mínimo de 1 ano após a interrupção do tratamento, onde todos os participantes passam para o tratamento controle, mas as implicações éticas devem ser consideradas.
- h. **Segurança.**
- i. **Relatório Padronizado de Eventos Adversos:** Um evento adverso é “qualquer ocorrência médica indesejável em um paciente ou participante de uma investigação clínica”, que administrou um medicamento ou dispositivo, que “não precisa ter uma relação causal”. Também, pode ser desfavorável os sinais, sintomas ou doenças associadas não intencionais ao uso de um dispositivo ou medicamento médico. A notificação de eventos adversos deve ocorrer de maneira e prazos padronizados para os órgãos designados.
 - ii. **Saúde ocular:** Na visita inicial de cada estudo, uma avaliação do segmento anterior e posterior detalhado, incluindo a visão binocular, deve ser realizada. Em cada visita de acompanhamento, a avaliação do fundo-de-olho é útil para detectar as alterações periféricas da retina.
 - iii. **Visão:** A acuidade visual (LogMAR) deve ser usada para avaliar a segurança ou qualquer impacto de modificações ópticas, farmacêuticas e ambientais, durante e após o tratamento. A velocidade de leitura pode ser útil, pois se correlaciona melhor com a qualidade de vida relacionada à visão (satisfação com a visão funcional) do que a acuidade visual de alto contraste.
 - iv. **Disfotopsia:** Disfotopsia, como o brilho, é interessante nas estratégias de controle da miopia que afetam os níveis de luz, alteram o espectro de luz que entra no olho, dilatam a pupila ou impõem junções ópticas na pupila (como potência diferente ou alternada das zonas ópticas das lentes de contato).
- i. **Efeito clinicamente significativo:** Definir e relatar um efeito clinicamente significativo é importante nos estudos de resultados clínicos. A média e o desvio padrão da diferença na progressão entre os grupos, bem como uma descrição completa dos grupos e quaisquer valores de P correspondentes e valores de intervalo de confiança de 95%, também devem ser relatados. Ao ser relatado uma redução percentual na progressão da miopia, a duração do tratamento, a população da amostra e o desenho do estudo também deverão ser incluídos. Outras constatações na eficácia do tratamento podem ser mais detalhadas no relatório completo.

II. RESULTADOS DO JULGAMENTO CLÍNICO E INSTRUMENTAÇÃO RELACIONADA

- a. **Desfechos primários:** comprimento axial e alterações de erro de refração.
- i. **Comprimento axial:** é definido como a distância axial da córnea anterior à retina, ao longo do eixo visual. O desenvolvimento e a progressão da miopia tendem a ser axiais e há uma forte correlação entre a progressão da miopia e as alterações no comprimento axial. As medições de

comprimento axial podem ser realizadas usando métodos de contato (biometria ultrassônica) e métodos não-contato, como interferometria de coerência parcial óptica (ICP) e tomografia de coerência óptica (OCT). A ICP e a OCT são mais precisas e reproduzíveis que a biometria ultrassônica, por isso são recomendadas. O efeito das variações diurnas, acomodação e alterações na pressão intraocular na medição do comprimento axial devem ser considerados, ao desenvolver o protocolo.

- ii. **Medição de erro de refração:** Refrações objetivas usando um autorrefrator, para controlar a acomodação, devem ser usadas. Os autorefratores têm uma repetibilidade de $\sim \pm 0,21$ D, o que poderia abranger uma boa porcentagem do efeito do tratamento, sendo direcionado de 0,30 a 0,50 D por ano. Mas, os autorefratores exibem maior precisão e minimizam o viés inconsciente do investigador. Autorefratores de campo aberto são recomendados para minimizar a variabilidade, devido à acomodação residual e à miopia do instrumento. Os instrumentos devem ser validados e calibrados em intervalos regulares. Como a refração clínica padrão é projetada para gerar um único ponto focal, pode-se supor erroneamente que um olho tenha um único estado refrativo. Mas, devido a aberrações oculares, o estado refrativo pode variar significativamente entre as pupilas. Portanto, os métodos de refração que empregam um local conhecido da pupila, reproduzível ao longo do tempo, são os preferidos.

- b. **Resultados secundários:** devem ser avaliadas informações subjetivas sobre a experiência da aderência da criança ao tratamento, bem como da eficácia e da compreensão do tratamento. A adesão ao tratamento é um aspecto importante que contribui para o resultado e a validade dos resultados em qualquer ensaio clínico. A conformidade pode ser melhorada usando mensagens de texto e *gamificação* (que é processo de adicionar jogos ou elementos semelhantes a jogos, como algo para incentivar a participação), coletando dados sobre atividades fora das visitas clínicas, usando um questionário diário, noturno ou semanal (entre as visitas), com métodos eletrônicos otimizando ainda mais. A metodologia também pode ser completada usando formulários de consentimento por escrito apropriados. A tecnologia customizada também pode ser utilizada para capturar dados comportamentais/ambientais.

- III. **Resultados exploratórios:** Exames laboratoriais diversos, como refração periférica, alterações de acomodação com dispositivos ópticos, pupilometria, imagem do segmento anterior, imagem do segmento posterior, atividade ao ar livre / níveis de luz, biomecânica escleral e da córnea, podem ser adicionados para auxiliar na previsão de eficácia do tratamento e para entender melhor o mecanismo de controle ou ainda investigar aspectos de segurança.

Conjunto Mínimo de Dados Esperado para Cada Modalidade de Tratamento

Modalidade de tratamento	Acuidade visual longe	Acuidade visual perto	Tamanho da pupila	Refração cicloplegia	Comprimento axial	Amplitude da acomodação	Sensibilidade de contraste	Centração da lente	Tempo de uso	Aderência à instilação
óculos	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-
Lentes de contato multifocal	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Ortoceratologia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Colírio	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X

Reference: Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI - Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60(3): M132-M60. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report, the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Praveen Bandela for his professional assistance in this summary. The publication cost of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute.

Correspondence

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org