

RESUMO CLÍNICO

IMI Relatório de Intervenções para o Início e a Progressão da Miopia

Christine F. Wildsoet, DipAppSci (Optom) BSci (Hons Pharm) PhD
Committee Chair IMI

Berkeley Myopia Research Group, School of Optometry & Vision Science Program, University
of California Berkeley, Berkeley, CA, USA

INTRODUÇÃO

O *White Paper* de intervenção publicado pelo IMI representa uma revisão da pesquisa sobre intervenções relacionadas à miopia, organizada em quatro categorias: óptica, farmacológica, comportamental e cirúrgica. As evidências de eficácia do tratamento contidas nos estudos relevantes publicados foram avaliadas e foram feitas recomendações, com base na qualidade dos estudos e na força das evidências. Uma visão geral das principais conclusões deste relatório é fornecida aqui.

PRINCIPAIS CONCLUSÕES

Intervenções ópticas

O uso de lentes de óculos para retardar a progressão da miopia apresenta muitas vantagens sobre outras opções ópticas para crianças. Por serem fáceis de encaixar, são bem aceitas, toleradas e são acessíveis pela maioria das crianças, além de serem minimamente invasivas. As intervenções baseadas em lentes de óculos incluem designs de lente de visão simples (VS), padrão (monofocal) e personalizadas, bem como lentes de óculos bifocais e progressivas. Os resultados de estudos com animais prevêm que a sub-correção da miopia com óculos de VS, deixando erros míopes residuais para visualização à distância, retardará a progressão. No entanto, desde 2000, três ensaios clínicos randomizados que examinaram o efeito da sub-correção (de +0,50 a +0,75 D, durante 1,5 a 2,0 anos) encontraram um aumento na progressão da miopia ou nenhum benefício, em comparação à progressão em usuários de óculos totalmente corrigidos. Porém, um estudo recente na China rural, que examinou as taxas de progressão em crianças sub-corrigidas ao acaso, ou não corrigidas, produziu resultados contraditórios, apontando para prováveis fatores de confusão. Essa subcorreção intencional leva a mudanças comportamentais, incluindo atividades ao ar livre reduzidas, que está entre as possíveis explicações para esses diferentes resultados do estudo.

Outras descobertas de estudos com animais oferecem fortes evidências de contribuições da retina periférica para a regulação do crescimento ocular e o desenvolvimento de erros de refração. É importante notar que a imposição de desfocagem hiperópica na periferia da retina acelera o crescimento ocular, enquanto o inverso é verdadeiro para a miopia imposta. Com base em relatos de hipermetropia periférica relativa em olhos míopes corrigidos com óculos de VS, especula-se que tais erros hipermetrópicos possam conduzir à progressão da miopia. No entanto, ensaios clínicos randomizados de três novos modelos de lentes para óculos, com o objetivo de reduzir a hipermetropia periférica relativa, produziram resultados geralmente decepcionantes, sem que ocorram reduções clinicamente significativas na progressão da miopia. Da mesma forma, dois ensaios mais recentes, um envolvendo o design de uma lente positivamente asferizada (lente MyoVision) em crianças japonesas e outro com uma combinação de desfocagem míope periférica relativa e uma zona de adição progressiva para perto, também não encontraram benefícios.

O uso de *óculos bifocais* para o controle da miopia tem uma longa história. A lógica tradicional para o seu utilização é reduzir ou eliminar as defasagens de acomodação durante o trabalho próximo prolongado. As defasagens acomodativas são uma fonte de desfocagem hiperópica, conhecida por acelerar o crescimento dos olhos em estudos com animais. A possibilidade de que a contração sustentada do músculo ciliar possa influenciar adversamente o crescimento ocular, talvez por meio de interações com a esclera sobrejacente, também tem sido objeto de especulação. As lentes de adição progressiva são usadas com uma lógica semelhante aos óculos bifocais. De qualquer forma, a redução da acomodação mediante a prescrição de óculos multifocais pode ser benéfica. Além disso, todos os designs de lentes multifocais, inclusive os de lentes bifocais, induzem mudanças miópicas relativas aos erros refrativos periféricos experimentados pela retina superior. No entanto, com apenas algumas exceções, os estudos de ensaios clínicos dos mesmos produziram resultados ambíguos, mesmo os primeiros envolvendo óculos bifocais executivos com divisória alta e com prisma de base prescrito a um subgrupo de indivíduos mostrarem um melhor controle da miopia. Tais diferenças nos resultados do estudo apontam mais uma vez para a importância do comportamento individual como uma variável confusa. No caso de óculos multifocais, os resultados de um estudo com crianças japonesas sugeriram que as crianças nem sempre fazem o uso correto da zona de adição para visão de perto. Portanto, é esperado que maior altura da adição no conjunto melhorem os resultados, assim como prescrições de prisma apropriadas para pessoas com exoforia para a visão de perto.

Em termos de *lentes de contato*, a literatura a respeito dos efeitos na progressão da miopia pelo uso convencional de lentes de contato gelatinosas para VS é limitada, embora tenham sido relatadas diferenças significativas, dependentes do estudo, em seus efeitos pelos erros de refração periféricos (fora do eixo visual), para incluir aumentos nos hipermetropia relativa, em alguns casos. Dois estudos recentes envolvendo lentes gas permeáveis de VS confirmaram que seu uso não afeta negativamente o alongamento axial, ao mesmo tempo que anulam a antiga crença de que essas lentes retardam a progressão da miopia; em vez disso, o controle aparente da miopia pode ser atribuído ao achatamento induzido da córnea. Os ensaios com lentes de contato gel multifocais (a maioria dos casos representando o uso off-label de correções da presbiopia) produziram resultados muito mais promissores. Para 8 ensaios publicados no período de 2011-2016, houve uma desaceleração de 38,0% na progressão da miopia e uma desaceleração de 37,9% no alongamento axial, com base nas médias ponderadas do tamanho da amostra. As diferenças entre os estudos nos protocolos de medição e os perfis oculares dos indivíduos influenciaram nos resultados dos estudos, principalmente os resultados relacionados ao erro de refração versus alterações de comprimento axial. Assim, alguns estudos relatam maior lentidão na progressão da miopia do que no alongamento axial, enquanto o inverso foi verdadeiro para alguns outros. Para outros ainda, alterações na progressão da miopia correspondiam aproximadamente às alterações no alongamento axial. Por exemplo, os desenhos de anéis concêntricos parecem oferecer melhor controle sobre o alongamento axial do que os desenhos progressivos (44,4% vs. 31,6%), mas seus efeitos na progressão da miopia foram semelhantes (36,3% vs. 36,4%). Em termos de eficácia do tratamento, os efeitos no alongamento axial sempre devem receber mais peso.

A *ortoceratologia (OK)* envolve a remodelagem (achatamento) da córnea para reduzir os erros de refração míope. O objetivo inicial do OK era eliminar a necessidade de correções ópticas diurnas e o desenvolvimento de projetos

de lentes rígidas gas permeáveis (com geometria reversa) revolucionou o OK, permitindo que a remodelagem suficiente da córnea seja alcançada com o aplanamento corneano da noite para o dia. O OK também provou ser muito eficaz na redução do alongamento axial nos míopes. Como o achatamento da córnea com OK é amplamente limitado à córnea central, também resulta em mudanças miópicas relativas em erros de refração periféricos, consistentes com uma explicação para seu efeito no controle da miopia, embora não se possa excluir um papel relativo para as mudanças nas aberrações de alta ordem. Foi sugerido que a eficácia relativa do tratamento pode diminuir com o tempo, embora a interpretação dos dados longitudinais seja confundida por vários fatores, incluindo a desaceleração bem documentada da progressão da miopia relacionada à idade. O término precoce do tratamento com OK pode levar à um efeito rebote, com aceleração da recuperação no alongamento axial, o que é sugerido pelos resultados de alguns estudos em crianças, embora tendências semelhantes não sejam evidentes nos resultados para estudantes universitários e miopia progressiva de início tardio. Mais uma vez, uma nota de advertência é oferecida na interpretação de tais diferenças, pois os aparelhos ópticos usados para corrigir a miopia provavelmente interferem significativamente no comportamento, especialmente em crianças.

Controle farmacológico

Dos medicamentos testados para o controle da progressão da miopia, ultimamente, o uso de atropina tópica domina os ensaios clínicos e a prática clínica, sendo agora amplamente utilizada, principalmente off-label. A atropina é um antagonista muscarínico irreversível não seletivo, como refletido na midríase e cicloplegia prolongadas induzidas por apenas uma gota de atropina tópica a 1%. Em relação aos cuidados oftalmológicos, possui um longo histórico de seu uso como agente cicloplégico para avaliar erros de refração em crianças menores e penalizar o olho dominante na terapia para ambliopia; também é usado ocasionalmente como um coadjuvante na terapia para condições inflamatórias uveais.

Em termos de avaliação da eficácia da atropina tópica, como terapia de controle da miopia, indiscutivelmente as alterações no comprimento axial refletem com mais precisão os efeitos do tratamento do que os dados de erro de refração, estando livres do efeito de interferência do fator acomodativo residual. Mesmo com baixas concentrações de atropina, seu uso crônico pode levar a um acúmulo intraocular significativo, o que poderia falsear os dados de erro de refração. Assim, preconize-se o melhor controle da evolução da miopia pelos dados relativos ao comprimento axial equivalente. A eficácia da concentração mais baixa de 0,01% incluída no estudo ATOM de ensaios clínicos de Cingapura foi recentemente confrontada com os resultados de um estudo de curta duração (12 meses) de Hong Kong. Esses estudos demonstraram que maiores concentrações (por exemplo atropina 1%, como usadas em estudos anteriores) foram associadas a efeitos colaterais maiores e efeitos de rebote após o término do tratamento prolongado. Os dados dos ensaios clínicos também apontam para diferenças individuais na capacidade de resposta e alterações na eficácia do tratamento ao longo do tempo. Assim, embora exista pouca dúvida sobre a eficácia da atropina tópica como terapia de controle da miopia, muitas questões relacionadas aos regimes posológicos ideais ainda precisam ser resolvidas.

Outros agentes farmacológicos submetidos a ensaios clínicos para controle da miopia incluem 7-metilxantina oral (7-MX), um antagonista da adenosina. Seu uso é limitado na Dinamarca, o local do único ensaio clínico do 7-MX e agora é aprovado para uso como comprimidos via oral, com reembolso do Seguro Nacional de Saúde da Dinamarca para pacientes com até 18 anos de idade. Embora pareça relativamente ineficaz, em comparação com outras opções de tratamento para o controle da miopia, o 7-MX e a cafeína (dos quais o 7-MX é um subproduto metabólico) são alvos de estudos relacionados em macacos.

As recomendações para o uso de drogas hipotensivas oculares para o controle da miopia aparecem em várias publicações anteriores. A premissa subjacente é que a redução da PIO reduziria a tensão na parede do olho e lentificaria o alongamento ocular. Nesse contexto, há relatos de resultados positivos de tratamento para epinefrina, labetolol (uma combinação de pilocarpina e timolol), ou ainda timolol isoladamente. Embora resulte de um grande ensaio clínico randomizado, o uso tópico do timolol (0,25%, duas vezes ao dia), que é um antagonista beta-

adrenérgico não seletivo, foi decepcionante. No entanto, descobertas positivas recentes em dois estudos independentes em animais, envolvendo latanoprost (um análogo da prostaglandina) e brimonidina, um agonista alfa₂ adrenérgico, renovaram o interesse nessa abordagem do controle da miopia, com potencial mérito profilático, já que conhecidamente a miopia está ligada a um risco aumentado no glaucoma.

Influências ambientais e o papel do tempo ao ar livre

Os resultados de uma série de estudos relevantes apontam para a importância do tempo ao ar livre, que parece oferecer proteção contra o desenvolvimento da miopia, com evidências um pouco mais fracas que vinculam o aumento do tempo ao ar livre com a progressão lenta da miopia. O mecanismo subjacente para esse efeito ambiental permanece sem solução. O fato de o aumento da intensidade da luz visível ao ar livre ser um fator preventivo é apoiado por dados de estudos em animais envolvendo miopia induzida na forma de privação, que é inibida pela exposição à luz intensa. Porém, os resultados de estudos envolvendo miopia induzida por lentes são menos convincentes. Embora, um estudo da China tenha relatado uma redução na miopia incidente, um ano após elevar os níveis de luz nas salas de aula das escolas (de aproximadamente 100 para 500 lux). Deve-se ressaltar, neste caso, que esse nível de luz é bem inferior ao normalmente usado em estudos com animais relacionados. No entanto, o nível inicial de luz (100 lux) também é comparativamente baixo pelos padrões modernos, consistente com a noção de que a luz fraca é miopiogênica. Também, outro estudo relatou uma associação entre o uso de luzes de mesa fluorescentes e miopia, mas ele não controlou o status socioeconômico. Até o momento, não há descrição de estudos relacionados sobre as influências de fontes de luz mais recentes, como diodos emissores de luz (LEDs). Além do impacto potencial das diferenças nos tipos de atividades realizadas em ambientes internos e externos, também é relevante analisar o potencial do efeito protetor da exposição ao ar livre e as diferenças nos perfis de imagem da retina (espacial, temporal e desfocagem).

Estudos que apontam para um papel protetor da exposição ao ar livre também aumentaram o interesse no possível vínculo entre a deficiência de vitamina D e a miopia, pois a síntese de vitamina D na pele, que contribui significativamente para os seus níveis séricos, é catalisada pela radiação ultravioleta e, portanto, depende da exposição à luz solar. No entanto, os dados atuais tendem a argumentar contra uma relação causal entre a deficiência de vitamina D e a miopia; em vez disso, os níveis séricos de vitamina D provavelmente representam um substituto para a exposição ao ar livre.

Intervenções cirúrgicas

Procedimentos para estabilizar a esclera, através da prevenção ou redução do alongamento axial adicional em olhos altamente míopes, visam reduzir ou eliminar as complicações patológicas associadas da retina e da coróide. As intervenções se enquadram em três categorias principais: cirurgias de “*buckling*” na esclera posterior, tratamentos baseados em injeção escleral e reticulação de colágeno escleral. Somente a primeira dessas opções foi implantada substancialmente na clínica, com as outras duas permanecendo amplamente experimentais, no momento. A cirurgia de “*buckling*” escleral posterior foi limitada principalmente a olhos instáveis e altamente míopes, nos quais o tecido escleral doador é implantado sobre a esclera do polo posterior. Até o momento, doze estudos relacionados foram publicados (principalmente envolvendo casos retrospectivos ou séries de controle de casos), com resultados geralmente positivos, embora muitas publicações não disponham de detalhes cirúrgicos importantes.

CONCLUSÃO

Atualmente, existem vários caminhos para intervenção em todas as categorias, com as opções dentro de cada uma delas continuando a crescer. No entanto, no momento, não existe uma intervenção “tamanho único” para prevenir ou retardar a progressão da miopia e a maioria das opções não consegue atingir 100% de eficácia, pelo menos por um período prolongado. Pesquisas adicionais são essenciais para entender os mecanismos subjacentes e, portanto,

os fatores que contribuem para essa variabilidade, além de serem fundamentais para o desenvolvimento de recomendações baseadas em evidências para tratamentos e combinações dos mesmos. Os desenvolvimentos neste espaço até o momento, em grande parte, podem ser vistos como de natureza incremental e, portanto, também há espaço e necessidade de pesquisas em abordagens mais atuais para o controle da miopia.

Reference: Wildsoet CF, Chia A, Cho P, Guggenheim JA, Polling JR, Read S, et al. IMI - Interventions Myopia Institute: Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M106-M31.

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Interventions for Myopia Onset and Progression report, and the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Dr Maria Markoulli for her professional assistance in this summary. The publication and translation costs 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