

## Resumo IMI 2023

### Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

Presidente do Grupo de Trabalho do IMI

Escola de Optometria e Ciências da visão, University of New South Wales, Sydney, Australia

A investigação mais recente em áreas temáticas abrangidas em anteriores séries de artigos do IMI foi analisada por especialistas e os resultados resumidos no resumo IMI 2023.

#### Definições da miopia

Embora o primeiro livro branco do IMI que definia a miopia estabelecesse limiares refrativos como  $\leq -0,5$  D para a miopia e  $\leq -6,0$  D para a alta miopia, o livro também reconhecia os desafios e limitações dos limiares fixos e recomendava a adaptação das definições para se adequarem à natureza da investigação. Em vez de estipular a utilização de cicloplegia, a definição aplicou-se quando "a acomodação ocular está relaxada", uma vez que é difícil para os clínicos de cuidados primários da visão acederem a agentes cicloplégicos em muitas partes do mundo. Com base na literatura recente, reconhece-se que os resultados da refração diferem com e sem cicloplégia e que um limiar mais elevado para a miopia em estudos sem cicloplégia pode ser mais adequado para a miopia, mas não um limiar menos míope para a miopia elevada. A utilização de fórmulas de correção também pode ser um método viável para ter em conta as diferenças. No entanto, com os estudos mais recentes, houve um bom consenso sobre os valores de limiar de  $-0,5$  D para miopia e  $-6,0$  D para alta miopia, mas variou no uso de  $\leq$  ou  $<$  dentro da definição.

No artigo original do IMI sobre definições de miopia, a "pré-miopia" também foi definida. Recentemente, tem-se registado um número crescente de publicações sobre a pré-miopia. A identificação de fatores preditivos para o aparecimento da miopia durante a fase pré-míope oferece o potencial para uma intervenção precoce. Apesar de ser necessária mais investigação, incluindo estudos longitudinais, para compreender esta fase na sua totalidade, em Taiwan e na China, é relatado como sendo o estado refrativo mais comum em crianças em idade pré-escolar e no ensino primário. Os ensaios em curso estão a explorar intervenções como a atropina para a pré-miopia, com resultados promissores em pequenos ensaios clínicos, mas há necessidade de mais investigação com dados de ensaios maiores.

#### Modelos experimentais de emetropização e miopia

A investigação em modelos animais tem sido fundamental para moldar a nossa compreensão do desenvolvimento da miopia e das estratégias de tratamento. As atualizações incluem:

- *Vias de Sinalização*: embora a cascata de sinalização da retina para a esclerótica não seja totalmente compreendida, a investigação continua a caracterizar as vias, com investigações recentes em pintos a indicar que a interleucina 6 e o lumican podem desempenhar um papel no crescimento visual do olho.
- *Integração Temporal de Estímulos Miopiogénicos*: breves períodos de visão sem restrições ou de escuridão em experiências com saguis mostraram que podem atenuar o crescimento do olho míope em resposta ao desfocado hipermetrópico, realçando a natureza não linear da integração do desfocado.
- *Retina Periférica como Alvo no Controle da Progressão da Miopia*: a desfocagem miópica na periferia distante, para além de  $20^\circ$  da fóvea, não orienta de forma consistente o desenvolvimento refrativo em macacos.
- *Ritmo Circadiano, Dopamina e Intensidade da Iluminação*: estudos em vários modelos animais, incluindo pintos e ratos, apoiam o papel da dopamina no controle da progressão da miopia, com potenciais implicações para o tratamento com combinações de levodopa e carbidopa. Além disso, descobertas em ratos com falta de melanopsina indicam a sua importância no desenvolvimento refrativo e no abrandamento da progressão da miopia, enquanto estudos em macacos rhesus sugerem que a iluminação ambiente reduzida prejudica a emetropização.

- **Aberração Cromática Longitudinal (ACL):** experiências com musaranhos utilizando a ACL, ou seja, em que os comprimentos de onda curtos focalizam à frente dos comprimentos de onda mais longos, mostraram que uma simulação cromática de desfocagem míope pode contrariar um ambiente miopiogénico, realçando o papel significativo das pistas cromáticas na emetropização.
- **Iluminação Ambiente de Banda Estreita:**
  - Verificou-se que a luz vermelha e âmbar de comprimento de onda longo induz hipermetropia em musaranhos e macacos rhesus, mas os seus efeitos variam em diferentes modelos animais, o que coloca um quebra-cabeças na compreensão dos seus mecanismos.
  - A luz azul de comprimento de onda curto demonstrou potencial para retardar a progressão da miopia em pintos e porquinhos-da-índia, enquanto que a atenção recente se voltou para a luz violeta, com estudos que sugerem os seus potenciais efeitos anti miopiogénicos mediados pela neuropsina opsina (OPN5).
- **Vias ON versus OFF:** os fotorreceptores (bastonetes e cones) respondem à luz através da hiperpolarização. As vias ON e OFF são importantes para a deteção de aumentos e diminuições de luminosidade. Estudos recentes em ratos indicam que a perturbação da via ON conduz a maiores défices na função visual e na sinalização da dopamina do que a perturbação da via OFF. Além disso, a presença de células bipolares ON dedicadas aos cones de comprimento de onda curto sugere que a emetropização pode depender mais do contraste de comprimento de onda curto processado através da via ON.
- **Cross-linking escleral:** à medida que os indivíduos envelhecem, a emetropização é parada devido ao facto de a esclerótica se tornar mais rígida devido às ligações cruzadas naturais de colagénio. Em modelos animais, como o musaranho e a cobaia, os métodos de aceleração das ligações cruzadas de colagénio foram eficazes no controle da progressão da miopia, mas foram associados a patologia da retina. A utilização de luz azul-riboflavina demonstrou induzir eficazmente a reticulação sem patologia em macacos e coelhos, mas a eficácia no controle da progressão da miopia não foi testada.

### **Ensaio clínico**

**Participantes:** O número de ensaios clínicos prospetivos sobre o controle da progressão da miopia está a aumentar. O desrespeito pelos critérios recomendados (página 7 do Resumo de 2023 do IMI) conduzirá geralmente a que a eficácia aparente de um tratamento seja subestimada ou sobrestimada, com diferenças nas abordagens que tornam mais difícil a comparação entre estudos.

**Desenho do estudo:** Os estudos publicados estão a tornar-se mais longos e mais complexos em termos de conceção. No entanto, os estudos mostram uma eficácia reduzida após 1 ano, o que realça a necessidade de ensaios a mais longo prazo (pelo menos 2 anos). Devido aos dilemas éticos da inclusão de um grupo de controlo, podem ser considerados grupos de controlo históricos se houver correspondência para covariáveis importantes como a idade, o sexo, a estação do ano (para estudos mais curtos), o erro refrativo, o comprimento axial, a exposição ambiental, a miopia parental e a raça/etnia. Os estudos de maior dimensão e em vários locais são raros, mas ajudam a aumentar a generalização.

**Medidas de resultados:** Estas são categorizadas em primárias (erro refrativo e comprimento axial), secundárias (resultados relatados pelo paciente e cumprimento do tratamento) e medidas exploratórias (incluindo refração periférica e espessura da coróide). As atualizações recentes defendem a comunicação de reduções percentuais e absolutas na progressão da miopia, salientando a importância dos intervalos de confiança e das análises pré-planeadas de subgrupos para uma interpretação precisa dos resultados e para a formação de novas hipóteses.

### **Intervenções para controlo da progressão miopia**

Tem havido um número crescente de produtos óticos especializados para o controle da progressão da miopia e há também mais dados sobre a eficácia dos produtos e combinações existentes. As evidências de ensaios clínicos controlados e aleatórios revelam:

- Os dados de estudos plurianuais com óculos para controle da progressão da miopia e lentes de contacto de duplo foco mostram uma eficácia contínua durante períodos de teste mais longos (> 1 ano) e com crianças mais velhas (até aos 15 anos de idade).
- A acuidade visual (AV) e a função visual permanecem praticamente inalteradas pelos tratamentos. A AV central com lentes de contacto de centro-longo, óculos DIMS e HAL e diferentes doses de Atropina é comparável aos grupos de controlo. Ao ver através da área periférica de "tratamento" dos óculos para controle da progressão da miopia, a redução da AV é inferior a uma linha.
- No caso da ortoqueratologia (OK), as zonas de tratamento mais pequenas (ou seja, menor diâmetro da zona ótica posterior) revelam uma melhor eficácia no controlo da miopia. A OK pode ser uma opção mais benéfica para as pessoas com anisometropia, uma vez que se verifica um maior controlo da miopia no olho mais míope.
- A OK combinada com Atropina a 0,01% tem maior eficácia em comparação com a OK isolada, mas a Atropina combinada com lentes de contacto multifocais não mostra eficácia adicional.

- A terapia com luz vermelha está a ganhar popularidade na China e os estudos mostram uma elevada eficácia, mas a sua segurança ainda tem de ser estabelecida. A luz violeta parece ter pouco efeito no controlo da progressão da miopia, tal como observado num estudo.
- Outros tratamentos parecem geralmente seguros, mas são necessários ensaios a longo prazo.

### **Considerações éticas e da Indústria**

**Segurança:** Com base nos dados atuais, as crianças não correm um risco mais elevado do que os adultos de complicações relacionadas com as lentes de contacto. Embora os óculos possam ser mais seguros do ponto de vista da infeção, é necessário ter em conta a função visual, por exemplo, a sensibilidade ao contraste periférica, a auto-perceção e a qualidade de vida relacionada com a visão. Sabe-se que a atropina causa cicloplegia e fotofobia em concentrações mais elevadas. No que respeita às terapias com luz, há atualmente uma falta de dados abrangentes e de análise da segurança.

**Eficácia:** O alongamento axial é a medida de resultado primário preferida devido a uma correlação mais forte com a deficiência visual, pela precisão, a imunidade aos artefactos de acomodação e as alterações da córnea causadas pela ortoqueratologia noturna.

**Situação regulamentar:** O processo de aprovação regulamentar para a indicação de controlo da miopia varia em todo o mundo. Normalmente, a FDA exige dados de 3 anos de um ensaio clínico aleatório controlado, com um ano de acompanhamento após a interrupção do tratamento para avaliar a eventuais efeitos de progressão mais rápida da miopia após a interrupção do tratamento. Outras jurisdições variam na sua avaliação ou aceitação de formas de prova. A gama de produtos que foram aprovados para retardar a progressão da miopia e comercializados em diferentes países aumentou desde os relatórios IMI de 2019.

### **Directrizes de gestão clínica**

**Eficácia comparativa do tratamento:** existe um debate crescente sobre o método mais adequado para comunicar e comparar os resultados do tratamento entre várias intervenções. A variação nas características do grupo de controlo, na duração do estudo e no tempo de uso torna os dados do grupo de controlo incomparáveis entre estudos. Consequentemente, a comunicação da percentagem de eficácia, que é relativa ao controlo, pode produzir conclusões enganadoras quando se comparam ensaios. Apenas um número limitado de estudos comparou diretamente diferentes modalidades de tratamento dentro do mesmo ensaio, utilizando grupos de controlo idênticos. Estes estudos comparativos revelaram níveis de eficácia semelhantes entre tratamentos.

Ao contrário da eficácia percentual, que é limitada por fatores do estudo como a duração e as características dos participantes, a Redução Absoluta Cumulativa do Comprimento Axial (CARE) mede a redução absoluta do crescimento axial, permitindo comparações entre diversos estudos. Utilizando esta métrica, uma revisão comparou os resultados de eficácia absoluta dos óculos, das lentes de contacto gelatinosas multifocais (LMF) e das intervenções OK, mostrando resultados similares. Ensaio recentes corroboram este facto, mostrando uma eficácia de controlo da miopia comparável entre as lentes de contacto multifocais e as lentes de contacto OK, bem como entre as lentes de contacto multifocais e as lentes de contacto de profundidade de foco aumentada. Para além da eficácia, os especialistas da visão devem ter em conta o seu próprio conjunto de competências, a disponibilidade de tratamentos, as preferências e a capacidade dos doentes e dos pais, bem como as considerações regulamentares.

**Maximização dos resultados:** o tempo de utilização e/ou o cumprimento com as indicações foram considerados uma via potencial para maximizar os resultados do tratamento, com maiores benefícios obtidos com tempos de utilização mais longos. As estratégias de combinação oferecem outro método para melhorar a eficácia dos tratamentos de controlo da miopia existentes, mas os resultados têm sido mistos, com alguns a indicarem um benefício, enquanto outros não encontraram qualquer benefício na combinação de tratamentos. Recomenda-se o tratamento proativo de todos os jovens míopes, particularmente os que têm menos de 12 anos de idade.

### **Resumo**

A investigação sobre a miopia está a expandir rapidamente. As definições do IMI estão a ser amplamente adotadas e continuam a ser aperfeiçoadas e adaptadas. Os estudos em animais estão a clarificar os mecanismos de feedback visual e as vias de sinalização que influenciam o crescimento do olho, enquanto os ensaios clínicos em humanos estão a explorar novos tratamentos promissores. Embora seja necessária mais investigação para estabelecer a eficácia e a segurança a longo prazo, as provas atuais apoiam a prescrição proactiva do controlo da miopia na prática clínica.

## AGRADECIMENTOS

Este Livro Branco da IMI foi resumido pela Diretora do Programa da IMI, Dra. Nina Tahhan PhD, MPH, BOptom. Uma lista completa dos membros do grupo de trabalho da IMI e os livros brancos completos da IMI podem ser encontrados em [myopiainstitute.org](http://myopiainstitute.org). Os custos de publicação e tradução do resumo clínico foram suportados por donativos da BHVI, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon, HOYA, Théa e Oculus.

A tradução da versão em Português foi realizada por: Dra. Sofia C. Peixoto-de-Matos, MSc; Dra. Sara Leite, MSc; Prof. Paulo RB Fernandes, PhD; Prof. José M. González-Méjome, PhD no Clinical and Experimental Optometry Research Lab (CEORLab), Centro de Física, Universidade do Minho, Portugal

## REFERÊNCIA

Padmaja Sankaridurg, David A. Berntsen, Mark A. Bullimore, Pauline Cho, Ian Flitcroft, Timothy J. Gawne, Kate L. Gifford, Monica Jong, Pauline Kang, Lisa A. Ostrin, Jacinto Santodomingo-Rubido, Christine Wildsoet, James S. Wolffsohn; IMI 2023 Digest. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2023;64(6):7. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.64.6.7>.

## CORRESPONDÊNCIA

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](mailto:imi@bhvi.org)