

# Diminuição da progressão da miopia com atropina 0,025%

## *Decrease of myopia progression with 0.025% atropine*

Celso Marcelo da Cunha<sup>1</sup>, Renato José Bett Correia<sup>2</sup>, Jéssica Teixeira Cunha<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Demonstrar a eficácia do uso do colírio de atropina 0,025% em crianças míopes, no Brasil, para a diminuição da progressão da miopia. **Métodos:** Realizou-se estudo prospectivo em 60 pacientes do Hospital Geral Universitário e Oftalmocenter Santa Rosa - Cuiabá - MT, com idades entre 6 e 12 anos, com equivalente esférico da refração entre -1,00 a -6,00 DE, refração cilíndrica < -1,00 DC e taxa de progressão anual de 0,50 DE (ou maior). Efetuou-se exame oftalmológico geral, topografia corneana e a medida do diâmetro anteroposterior do globo ocular (DAP). Os pacientes foram divididos em dois grupos: em que o Grupo 1 recebeu colírio de atropina 0,025%, todas as noites, e prescreveu-se a refração total com lentes com antirreflexo de multicamadas; e, no Grupo 2, somente a refração total. Nova avaliação foi realizada dois anos após. O teste T Student pareado foi utilizado para comparações das refrações, DAP e ceratometrias, medidas no exame inicial e no exame com 2 anos de seguimento. **Resultados:** Das 60 crianças, 30 eram do Grupo 1 com idade média de 8,21 ± 1,72 anos, e as do grupo controle com idade média de 8,17 ± 1,73 anos. Quatorze (46,66%) e 16 (53,33%) eram do sexo masculino nos Grupos 1 e 2, respectivamente. O Grupo 1 revelou menor progressão da miopia (Grupo 1: 0,43 ± 0,19D, Grupo 2: 1,24 ± 0,37D) e menor crescimento do DAP em relação ao grupo controle (Grupo 1: 0,19 ± 0,09mm, Grupo 2: 0,48 ± 0,12mm). Houve diferença estatisticamente significativa (P<0,05) entre o grupo tratado e o controle em relação à refração e ao crescimento DAP. A topografia não teve mudança estatisticamente significativa. **Conclusão:** A atropina em baixas concentrações foi eficaz em diminuir a progressão da miopia em 65% desta população estudada, por 2 anos. No entanto estudos com maior número de participantes e em diversas regiões do Brasil poderiam demonstrar melhor esse fato.

**Descritores:** Erros de refração; Miopia; Atropina

### ABSTRACT

**Purpose:** To demonstrate the efficacy of 0.025% atropine eyedrops in myopic children in Brazil for decreasing myopia progression. **Methods:** This was a prospective study with 60 children from Hospital Geral Universitário and Oftalmocenter Santa Rosa in Cuiabá, MT, Brazil, aged between 6 to 12 years, with spherical equivalent refractive error of -1.00 to -6.00 diopters (D) and astigmatism of -1.00 D or smaller. They underwent a complete ophthalmological examination, corneal topography and optical biometry. Children were assigned into two groups: group 1 used 0.025% atropine drop, once-nightly dosing, and it was prescribed total refraction in anti-reflective coating lens; and group 2 was prescribed just total refraction. A new evaluation was conducted 2 years after that. Paired student's t-test was used to compare refractions, axial length and keratometry which were measured in an initial exam and after a two-year follow-up. **Results:** Of the 60 children, the 30 in group 1 had an age mean and SD 8.21 +/- 1.72, and of the control group were 8.17 +/- 1.73 years. Fourteen (46,66%) and 16 (53,33%) were male, respectively. Myopic progression was significantly lower in group 1 (-0.43 +/- 0.19 D) than in group 2 (-1.24 +/- 0.37 D) and axial length increase was also significantly smaller in group 1 (0.19 +/- 0.09 mm) than in group 2 (0.48 +/- 0.12 mm). There were no significant statistical differences regarding keratometry between groups. **Conclusions:** Low dose atropine eyedrops were effective in decreasing myopia progression in 65% of this population studied for 2 years. Furthermore, a larger scale randomized controlled study with longer follow-up seems warranted.

**Keywords:** Refraction errors; Myopia; Atropine

<sup>1</sup> Oftalmocenter Santa Rosa, Cuiabá, MT, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Geral Universitário, Cuiabá, MT, Brasil.

<sup>3</sup> Curso Acadêmico de Medicina, Centro Universitário da UNIVAG, Várzea Grande, MT, Brasil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 21/08/2017 - Aceito para publicação em 07/01/2018.

## INTRODUÇÃO

A prevalência da miopia é variável nas diversas regiões do mundo. Em países asiáticos como Singapura, Taiwan e Hong Kong, há estudos que apontam aumentos alarmantes, encontrando prevalência da miopia em jovens próximos a 80%.<sup>(1-3)</sup> Por sua vez, estudos dos EUA e de países europeus têm revelado aumentos menores, no entanto, significativos nas últimas décadas.<sup>(4,5)</sup> O rápido crescimento da prevalência da miopia tem sugerido o envolvimento de fatores ambientais, como o extensivo uso da visão para perto e pouca exposição em ambientes externos, sendo que tal crescimento não poderia ser explicado pelo envolvimento genético isoladamente.<sup>(6-8)</sup>

Há várias décadas desenvolvem-se estudos, na literatura mundial, sobre formas de controle da progressão da miopia.<sup>(9,10)</sup> Desses, os primeiros estudos eram com uso do colírio de atropina, um agente antagonista muscarínico não seletivo. Quase a totalidade dos estudos demonstrou a diminuição da progressão da miopia relacionando-se com a diminuição do crescimento anteroposterior do globo ocular.<sup>(11)</sup> Adicionando-se a essa forma de controle, há várias formas de controle da progressão da miopia e podem, didaticamente, ser organizadas em controles ópticos, farmacológicos e ambientais. Os ópticos são representados pelo uso de óculos com lentes bifocais ou progressivas, de lentes de contato bifocais e de ortoceratologia (ex. Ortho-K) Nos controles farmacológicos, encontra-se o uso de colírio de atropina, como citado, a pirenzepina, bem como o uso oral da 7-metilxantina. As formas ambientais de controle, por sua vez, estão principalmente relacionadas à maior exposição à luz solar. Essas formas de controle são clinicamente importantes quando se consegue impedir pelo menos 40% da progressão.<sup>(12,13)</sup> Neste artigo, dá-se, a respeito dessas formas de controle, maior ênfase ao uso de colírio de atropina, pois tem demonstrado alto potencial como tratamento de primeira escolha.

O controle com a atropina é dose-dependente. Quanto maior a concentração, maior será o controle de progressão.<sup>(14)</sup> Utilizando-se atropina 1% em doses diárias, por 2 anos, constatou-se quase nenhuma progressão nas crianças.<sup>(11)</sup> Porém, infelizmente, os efeitos colaterais, também, são dependentes da dose, e a maioria dos estudos antigos utilizou altas concentrações de atropina e, assim surgiram altos índices de efeitos colaterais e importantes índices de desistências do tratamento. A fotofobia, o glare e a anulação da acomodação são os efeitos colaterais mais frequentes, que são contornados com uso de lentes progressivas fotossensíveis. Outros efeitos colaterais são menos frequentes, como cefaleia, estado febril, alucinações, diminuição da saliva, conjuntivite folicular, alergias, porém esses são os que aumentam aqueles índices de desistência.<sup>(11)</sup>

Para desestimular ainda mais o uso da atropina 1%, os rebotes intensos, após a suspensão da atropina, foram relatados, e observou-se, nessa situação, que os valores da progressão, em um ano, quase se igualavam ao grupo placebo.<sup>(15)</sup> Esses fatos corroboraram a pouca utilização desse modo de controle da miopia por décadas.

Nos últimos anos, alguns estudos com baixas concentrações de atropina voltaram a chamar atenção da oftalmologia mundial, em que um dos principais foi o ATOM 2, que usou a atropina em diferentes concentrações e demonstrou que mesmo com 0,01% conseguia-se controlar em 50% a progressão da miopia e, ainda melhor, quase sem efeitos colaterais e sem efeito rebote significativo.<sup>(14,16)</sup>

Consideram-se baixas concentrações de atropina as doses inferiores a 0,02%, pois, nessas doses, não alteraria a acomodação significativamente para necessitar correção adicional para perto, nem causaria fotofobia.<sup>(17)</sup> Outro estudo com menor número de participantes, em 2010, foi proposto com 0,025%, e baixos índices de efeitos colaterais, também, foram constatados.<sup>(18)</sup>

No Brasil, publicações recentes revelaram a tolerância ao uso de atropina 0,025% sem lentes fotossensíveis, utilizando-se apenas lentes com antirreflexo de múltiplas camadas (20 no total); e o follow-up de um ano demonstrou maior controle quando comparado ao grupo com lentes fotossensíveis.<sup>(19,20)</sup>

Neste estudo, comparou-se a progressão da miopia em crianças com o uso de colírio de atropina 0,025%, sem lentes fotossensíveis, ao grupo controle.

## MÉTODOS

Realizou-se estudo longitudinal e prospectivo não randomizado nos ambulatórios de oftalmologia do Hospital Geral Universitário e Oftalmocenter Santa Rosa - Cuiabá, MT. O estudo foi registrado na plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética. Incluiu-se pacientes com idade inicial entre 6 e 12 anos.

Sessenta pacientes foram selecionados no período de janeiro a abril de 2015, nos atendimentos ambulatoriais dos dois primeiros autores deste artigo, de maneira consecutiva, após os pais ou responsáveis serem esclarecidos sobre o termo de consentimento informado e aprovarem-no. Foram incluídos os pacientes com acuidade visual  $\geq 0,07$ , equivalente esférico da refração entre -1,00 a -6,00 DE, refração cilíndrica  $< -1,00$  DC e taxa de progressão anual de  $\geq 0,50$  DE (determinada mediante a verificação dos óculos e receitas anteriores). Excluíram-se os candidatos que não correspondiam aos critérios de inclusão, com anisometropia maior que 1,50 DE, alteração no restante do exame geral ocular, astigmatismo irregular, prematuros, sindrômicos, alterações neuropsicomotoras e aqueles que interromperam o colírio por mais de 10 dias consecutivos ou não completaram o seguimento sugerido.

Efetou-se exame oftalmológico geral com a medida da acuidade visual com e sem correção óptica, teste de cobertura, avaliação da motilidade ocular, biomicroscopia do seguimento anterior, tonometria ocular, fundoscopia binocular indireta e refração objetiva com 5 medidas seguidas com autorrefrator Canon, após 40 min de cicloplegia, sendo precedida por colírio anestésico (Proparacaína 0,5%), seguida por 2 gotas de ciclopentolato 1% com intervalo de 5 min e 2 gotas de tropicamida 1%. Avaliou-se, ainda, a ceratoscopia computadorizada e a medida do diâmetro anteroposterior do globo ocular com biômetro óptico (DAP). Os pacientes foram avaliados quanto ao uso correto da medicação, acuidade visual e refração sem cicloplegia quadrimestralmente. Realizaram-se novos exames completos como o inicial anualmente.

Os pacientes foram divididos em dois grupos da seguinte forma:

Grupo 1: recebeu o colírio de atropina 0,025% todas as noites e prescreveu-se a refração total com lentes com antirreflexo de multicamadas.

Grupo 2: usou a refração total com lentes incolores.

O colírio de atropina 0,025% foi preparado em farmácia de manipulação local.

A análise estatística foi executada por meio do software SPSS for Windows (Statistical Package for Social Sciences, versão 9.0, SPSS Inc., Chicago, USA). Variáveis contínuas foram comparadas usando-se o teste t de Student e variáveis categóricas

usando o teste qui-quadrado. As alterações longitudinais para cada parâmetro (refração, ceratometria e DAP) foram analisadas com o teste t de Student, comparando-se esses resultados iniciais àqueles de dois anos de seguimento. Considerou-se estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

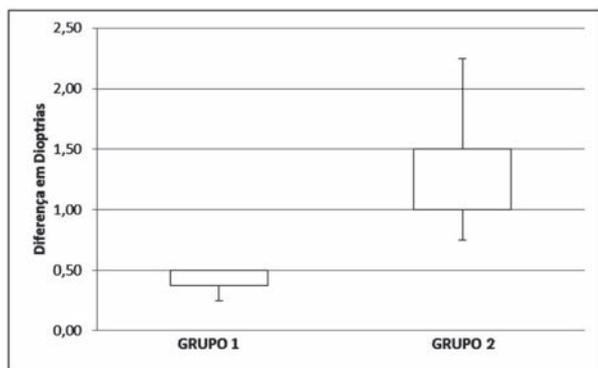
## RESULTADOS

Dos 60 pacientes, 14 (46,66%) e 16 (53,33%) eram do sexo masculino nos Grupos 1 e 2, respectivamente. A média da idade inicial foi de  $8,21 \pm 1,72$  e  $8,17 \pm 1,73$  anos, e a média da miopia inicial foi de  $-3,63 \pm 1,21$  e  $3,89 \pm 1,28$  D, o DAP inicial médio foi de  $24,47 \pm 0,81$  e  $24,23 \pm 0,46$  mm, a ceratometria média foi de  $42,77 \pm 0,95$  e  $43,87 \pm 0,93$  D para os Grupos 1 e 2, respectivamente.

Dos 30 pacientes do Grupo 1, dois foram excluídos por interromperem por mais de 30 dias o colírio, e um do Grupo 2, por não retornar para o exame final.

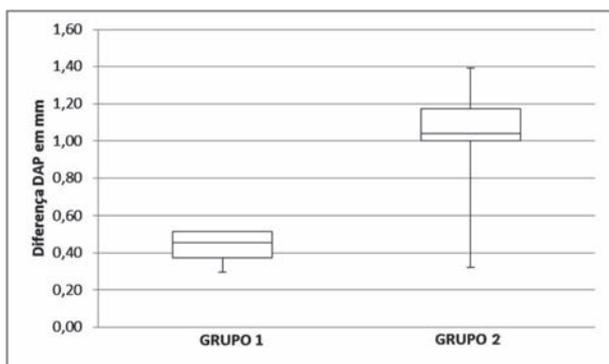
Com relação aos dados colhidos no início do estudo e 2 anos depois, houve redução significativa da progressão da miopia no Grupo 1 (de  $0,43 \pm 0,19$  e  $1,24 \pm 0,37$  D, para os Grupos 1 e 2, respectivamente,  $p < 0,05$ ), e quanto ao DAP, houve redução, também, significativa no Grupo 1 (de  $0,19 \pm 0,09$  e  $0,48 \pm 0,12$  mm, para os Grupos 1 e 2, respectivamente,  $p < 0,05$ ). Não houve diferença no K dos dois Grupos. No tocante à média das idades, refrações e DAP entre os sexos masculino e feminino, não houve diferenças significativas.

Na figura 1, evidencia-se a redução da progressão da miopia no Grupo 1.



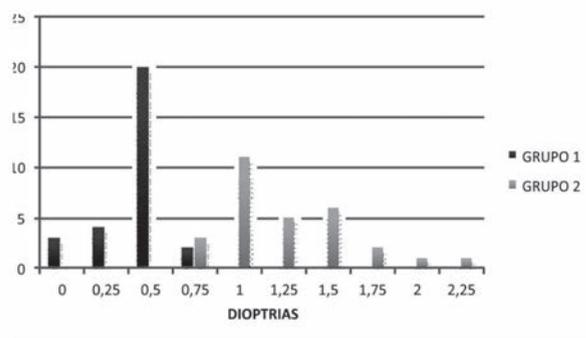
**Figura 1:** Diferenças entre as medidas da refração em 2 anos (em Dioptrias)

Na figura 2, evidencia-se a redução do crescimento do DAP no Grupo 1.



**Figura 2:** Diferenças entre as medidas do DAP em 2 anos (em mm)

Na figura 3, demonstra-se a distribuição das diferenças das medidas das refrações nos dois anos do estudo.



**Figura 3:** Distribuição das diferenças entre as medidas das refrações em 2 anos (em Dioptrias)

## DISCUSSÃO

A Organização Mundial de Saúde tem relacionado o controle da miopia como uma de suas cinco prioridades para os próximos anos.<sup>(21)</sup> Ela levou em consideração não somente o impacto financeiro, mas o aumento dos riscos das complicações da alta miopia já relatadas em países asiáticos.<sup>(22)</sup> Logo, a diminuição da progressão da miopia tem notável relevância clínica devido aos altos riscos de perda funcional da visão associada com a miopia patológica.

Existem algumas teorias mais atuais para explicar o mecanismo de ação da atropina no decréscimo do crescimento do DAP, como a inibição de receptores muscarínicos de células amácrinas da média periferia retiniana, o aumento da dopamina intraocular pela maior entrada da luz, porém elas ainda não foram totalmente esclarecidas.<sup>(23,24)</sup>

A dose baixa de atropina mais difundida no mundo é a concentração de 0,01%, usada no ATOM 2, porém não houve neste estudo a determinação de uma concentração ideal, e sim comparação dos resultados do uso de 0,5, 0,1 e 0,01%. Essa última seria o placebo deste estudo, porém, surpreendentemente, revelou, para os pesquisadores, bom controle, baixos efeitos colaterais e ausência de rebote terapêutico após suspensão da medicação.<sup>(14,16)</sup> Outros estudos anteriores utilizaram atropina 0,025% com baixos índices de relatos de efeitos colaterais também.<sup>(18)</sup> O estudo que considerou como dose máxima aceitável 0,02%, e que, além disso, poderia trazer maiores alterações na acomodação e no diâmetro pupilar, detectou entre os resultados altos níveis de variação da amplitude de acomodação, não encontrada em estudo precedente destes autores.<sup>(17)</sup> Alguns estudos asiáticos têm sugerido que novas concentrações maiores que 0,01% podem ser mais eficazes no controle da miopia.<sup>(25)</sup> As concentrações maiores tenderiam a saturar mais os receptores muscarínicos, tendo, assim, maior efeito terapêutico, como demonstrado neste estudo com os 65% de controle da progressão da miopia em relação ao grupo controle.

Vários estudos têm indicado que a exposição à luz solar leva a menores crescimentos do DAP, logo, diminuindo a progressão da miopia.<sup>(7,24,26)</sup> Neste estudo, o grupo tratado não usou lentes fotossensíveis que filtrariam a luz solar, usou apenas lentes com antirreflexo de multicamadas, para diminuir o excesso de raios UV intraoculares, que estão relacionados a outros danos oculares importantes como a DMRI.<sup>(27,28)</sup>

Pelo fato da progressão da miopia poder estar associada a outros fatores biométricos oculares, para a indicação do uso do

colírio de atropina, no tocante ao controle da miopia, além da refração sob cicloplegia, é fundamental observar-se a regularidade e estabilidade da topografia corneana e o crescimento do poder dióptrico relacionado ao crescimento do DAP, pois a progressão da miopia por aumento de curvatura da córnea não é controlada dessa forma. Neste estudo, conseguiu-se 60% a menos de crescimento do DAP no grupo tratado, corroborando estudos anteriores e sugerindo que o controle, também, pode se relacionar com o cristalino.<sup>(14,20)</sup>

Este estudo tem algumas limitações, como o grupo controle não ter usado o mesmo tipo de lentes, não fazer um tempo pré-tratamento de observação da progressão da miopia, não ser randomizado e duplo-cego.

## CONCLUSÃO

A atropina em baixas concentrações foi eficaz em diminuir a progressão da miopia em 65% desta população estudada, por 2 anos. A concentração de 0,025% sugere ser mais eficaz que a 0,01%, e, por fim, não existe a necessidade de lentes fotossensíveis.

Quanto mais crianças e infanto-juvenis puderem ser tratados, menores miopias eles atingirão na vida adulta e menores riscos de complicações relacionadas eles terão. No entanto estudos com maior número de participantes e em diversas regiões do Brasil poderiam melhor demonstrar esse fato.

## REFERÊNCIAS

1. Wu HM, Seet B, Yap EP, Saw SM, Lim TH, Chia KS. Does education explain ethnic difference in myopia prevalence? A population-based study of young adult males in Singapore. *Optom Vis Sci.* 2001;78(4):234-9.
2. Lin LL, Shih YF, Tsai CB, Chen CJ, Lee LA, Hung PT, Hou PK. Epidemiologic study of ocular refraction among schoolchildren in Taiwan in 1995. *Optom Vis Sci.* 1999;76(5):275-81.
3. Lam CS, Goldschmidt E, Edwards MH. Prevalence of myopia in local and international schools in Hong Kong. *Optom Vis Sci.* 2004;81(5):317-22.
4. Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(12):1632-9.
5. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, Wolfram C, Verhoeven VJ, Anastasopoulos E, et al. Increasing prevalence of myopia in Europe and the impact of education. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1489-97.
6. Cui D, Trier K, Munk Ribell-Madsen S. Effect of day length on eye growth, myopia progression, and change of corneal power in myopic children. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1074-9.
7. Rose KA, Morgan IG, Ip J, Kifley A, Huynh S, Smith W, Mitchell P. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1279-85.
8. Li SM, Li SY, Kang MT, Zhou Y, Liu LR, Li H, et al. Near Work Related Parameters and Myopia in Chinese Children: the Anyang Childhood Eye Study. *PLoS ONE.* 2015; 10(8):e0134514.
9. Gimbel HV. The control of myopia with atropine. *Can J Ophthalmol.* 1973;8(4):527-32.
10. Bedrossian RH. The effect of atropine on myopia. *Ophthalmology.* 1979;86(5):713-7.
11. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology.* 2006;113(4):2285-91.
12. Aller TA. Clinical management of progressive myopia. *Eye.* 2014;28(2):147-53.
13. Huang J, Wen D, Wang Q, McAlinden C, Flitcroft I, Chen H, et al. Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children. A Network Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123(4):697-708.
14. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, Tan D. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Safety and Efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% Doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology.* 2012;119(2):347-54.
15. Tong L, Huang XL, Koh AL, Zhang X, Tan D, Chua WH. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology.* 2009;116(3):572-9.
16. Chia A, Chua WH, Wen L, Fong A, Goon YY, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):451-7.
17. Cooper J, Eisenberg N, Schulman E, Wang FM. Maximum atropine dose without clinical signs or symptoms. *Optom Vis Sci.* 2013;90(12):1467-72.
18. Fang PC, Chung MY, Yu HJ, Wu PC. Prevention of myopia onset with 0.025% atropine in premyopic children. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26(4):341-5.
19. Cunha CM, Queiroz FS, Santos Neto FR, Cunha JT, Correia RJB. Tolerância ao colírio de atropina 0,025%, sem lentes fotossensíveis. In Congresso CBO, Florianópolis. 2015. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(4 Supl):25.
20. Cunha CM, Correia RJB, Cunha JT. Atropine to myopia control without photosensitive lens. In Global Pediatric Ophthalmology Congress, London. 2016. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2016;7:3(suppl).
21. World Health Organization: Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness: action plan 2006-2011, 2007.
22. Ohsugi H, Ikuno Y, Shoujou T, Oshima K, Ohsugi E, Tabuchi H. Axial length changes in highly myopic eyes and influence of myopic macular complications in Japanese adults. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0180851.
23. McBrien NA, Arumugam B, Gentle A, Chow A, Sahebjada S. The M4 muscarinic antagonist MT-3 inhibits myopia in chick: evidence for site of action. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2011;31(5):529-39.
24. Ashby RS, Schaeffel F. The effect of bright light on lens compensation in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(10):5247-53.
25. Chuang AY. How to effectively manage myopia. *Taiwan J Ophthalmol.* 2017;7:4-7.
26. Guo Y, Liu LJ, Xu L, Lv YY, Tang P, Feng Y, Meng M, Jonas JB. Outdoor activity and myopia among primary students in rural and urban regions of Beijing. *Ophthalmology.* 2013;120(2):277-83.
27. Queiroz JM, Queiroz Junior JM, Queiroz FJC. Degeneração macular relacionada à idade: considerações histopatológicas. *Rev Bras Oftalmol.* 2010;69(6):400-6.
28. Dutot M, Rambaux L, Warner M, Rat P. Modulation du stress oxidant par la myrtille riche en polyphénol sur in modèle de cellules humaines de rétine. *J Fr Ophthalmol.* 2008;31(10):975-80.

### **Autor correspondente:**

Celso Marcelo Cunha  
Av: Miguel Sutil, 8000, Santa Rosa Tower, 2º andar, sala 208.  
Cuiabá - MT - CEP 78040 400  
E-mail: celsomcunha@terra.com.br