



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

PROCESSO-CONSULTA CFM nº 41/2017 – PARECER CFM nº 8/2019

INTERESSADO:	Conselho Brasileiro de Oftalmologia
ASSUNTO:	Uso do colírio de atropina para o controle da progressão de miopia em crianças.
RELATOR:	Cons. José Fernando Maia Vinagre

EMENTA: O uso de uma gota/noite do colírio de atropina (0,01%) para o controle da taxa de progressão de miopia em crianças é de eficácia clínica comprovada e reconhecida cientificamente, devendo o seu fracionamento seguir as normas emanadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

DA CONSULTA

“A miopia é, hoje, a causa principal de perda visual para longe, afetando mais de 1,4 bilhões de pessoas ou mais de 27% da população mundial. O número de pessoas com miopia deverá continuar crescendo. Em certos grupos etários, de muitos países asiáticos, a prevalência da miopia está acima de 80%. Entre adolescentes e adultos jovens da Coreia, de Taiwan e da China, a prevalência da miopia está entre 84% e 97%.

Existem evidências de que o aumento da prevalência é acompanhado pelo aumento da intensidade da miopia. Corroborando esse fato, a prevalência de alta miopia aumentou oito vezes de 1971-1972 para 1999-2000 e em 2010 alcançou 2,9% ou 224 milhões de pessoas.

A alta miopia está associada com aumento do risco de desenvolvimento de condições que ameaçam a visão, como degeneração macular miópica, retinosquise, estafiloma posterior, glaucoma, descolamento de retina e catarata. A prevalência de perda visual por alta miopia, nos estudos europeus, está entre 0,1% e 0,5%, e entre 0,2% e 1,4%, nos estudos asiáticos. Um estudo realizado com população japonesa em 2010 verificou que 12,2% da deficiência visual era causada por alta miopia. A degeneração macular miópica, que era o principal motivo de cegueira monocular em Tajimi, Japão, atualmente está liderando as novas causas de cegueira em Xangai, China.

Por todas essas razões, atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elegeu a miopia como uma de suas cinco prioridades e a inseriu no programa Iniciativa Global para Eliminação da Cegueira Evitável. Além do impacto do custo da correção da miopia, há ainda o risco de perda visual por outras doenças oculares mais prevalentes nos



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

míopes, como glaucoma, catarata e descolamento de retina.

O Brasil, com 201 milhões de habitantes, tem a população míope estimada entre 22 e 72 milhões de indivíduos, e entre 2 e 7 milhões de pessoas com alta miopia. Sem intervenções para controlar seu progresso, a prevalência da alta miopia deverá continuar aumentando. Atualmente, sua prevalência global é da ordem de 3%, e uma proporção muito alta dessas pessoas desenvolverá neovascularização coroidal miópica, que é a causa principal de perda visual progressiva.

Estudos atuais com evidência de boa qualidade têm demonstrado que o uso tópico de baixa dose de atropina (uma gota, uma vez por dia, de atropina a 0,01%) em crianças é efetivo no controle da progressão da miopia e é seguro, uma vez que nessa concentração praticamente não induz sintomas clínicos. Isso faz do uso da baixa dose de atropina (0,01%) a melhor estratégia terapêutica para o controle da progressão da miopia. O uso terapêutico do colírio de atropina a 0,01% para o controle da progressão de miopia em crianças é reconhecido cientificamente e possui eficácia comprovada.

Feitas essas considerações, venho por meio desta carta, em nome do Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO), da Sociedade Brasileira de Lentes de Contato, Córnea e Refração (Soblec) e da Disciplina de Oftalmologia do Departamento Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, questionar o Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio de sua Câmara Técnica de Oftalmologia, para que se manifeste quanto à comprovação da eficácia e ao reconhecimento científico do uso oftalmológico do colírio de atropina a 0,01% em crianças para o controle da progressão de miopia.”

DO PARECER

Globalmente, a miopia é a principal causa de perda visual para longe, afetando 1,4 bilhões de indivíduos ou 27% da população mundial em 2010¹. A quantidade de míopes deverá continuar crescendo, tanto em número absoluto como em porcentagem da população. Em certos grupos etários de muitos países asiáticos, a prevalência da miopia está acima de 80%. Atualmente, entre adolescentes e adultos jovens de Coreia, Taiwan e China, a prevalência está entre 84% e 97%²⁻⁴. Existem evidências de que esse aumento é acompanhado pelo aumento da miopia degenerativa (alta miopia)³. Vitale e colaboradores⁵, nos Estados Unidos da América, encontraram que a prevalência da miopia moderada (definida como entre -2,00D e -7,90D) praticamente dobrou (foi de 11,4%, em 1971-1972 para 22,4%, em 1999-2000) e a de alta miopia (definida como maior que -5,00D) aumentou oito vezes durante o mesmo período (foi de



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

0,2% a 1,6%). A prevalência global da alta miopia (comumente definida como igual ou maior que -5,00D) era de 2,9% (224 milhões de pessoas) em 2010¹.

A alta miopia está associada com aumento do risco de desenvolvimento de condições que ameaçam a visão, como degeneração macular miópica, retinosquise, estafiloma posterior, glaucoma, descolamento de retina e catarata^{6,7}. A prevalência de perda visual por miopia patológica, nos estudos europeus, está entre 0,1% e 0,5%, e entre 0,2% e 1,4%, nos estudos asiáticos⁷. Yamada e colaboradores, em 2010, em estudo realizado com população japonesa, verificaram que dos casos 12,2% de deficiência visual foram causados por miopia patológica⁸. A degeneração macular miópica foi a principal causa de cegueira monocular em Tajimi, Japão⁹, e atualmente está liderando as novas causas de cegueira em Xangai, China¹⁰.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), por todas essas razões, elegeu a miopia como uma de suas cinco prioridades e a inseriu no programa Iniciativa Global para Eliminação da Cegueira Evitável¹¹. A organização considerou, além do impacto do custo da correção da miopia, o risco de perda visual por outras doenças oculares mais prevalentes nos míopes, como glaucoma, catarata e descolamento de retina⁶⁻¹¹.

O Brasil, com 201 milhões de habitantes, tem a população míope estimada entre 22 e 72 milhões de indivíduos, e entre 2 e 7 milhões de pessoas com miopia degenerativa¹².

Sem intervenções para controlar o progresso da doença, a prevalência da miopia patológica deverá continuar aumentando. Atualmente, sua prevalência global é da ordem de 3%, e uma proporção muito alta dessas pessoas desenvolverão neovascularização coroidal miópica, que é a causa principal de perda visual progressiva⁷.

HISTÓRICO

A miopia manifesta-se na infância, mais comumente entre os 7 e 10 anos de idade, e tipicamente progride por muitos anos¹²⁻¹⁴. A explosão global da incidência de miopia e, conseqüentemente, da miopia patológica e de suas complicações tem contribuído para o desenvolvimento de estratégias eficazes e seguras para controlar a taxa de progressão do problema¹⁵.

Neste momento, estratégias farmacológicas que empregam bloqueadores colinérgicos muscarínicos têm sido mais efetivas no controle da progressão da miopia em crianças¹⁴⁻¹⁹. O uso tópico do colírio de atropina, um poderoso antagonista muscarínico, tem diminuído a taxa anual de progressão da miopia em crianças em mais de 70%¹⁴⁻¹⁹. É clinicamente significativo que o controle da progressão da miopia ocorra pela diminuição da taxa do alongamento ocular (comprimento axial)¹⁴⁻¹⁹.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Chia e colaboradores¹⁶ publicaram os resultados de cinco anos de tratamento de crianças com colírio de atropina para o controle da progressão da miopia. No estudo, as crianças usaram atropina nas concentrações de 0,5%, 0,1%, e 0,01% durante dois anos, e após um ano de *washout* voltaram a usar na concentração de 0,01% por mais dois anos. As que foram tratadas com a atropina nas concentrações de 0,5% e 0,1% apresentaram maior taxa de progressão da miopia no ano de *washout* (efeito rebote). As que receberam o medicamento na concentração de 0,01% apresentaram menor efeito rebote durante o ano de *washout* e manifestaram eficácia clínica no controle da progressão da miopia nos dois anos de uso após o *washout*, com marcada redução dos efeitos adversos que requereram, inclusive, o uso de lentes progressivas e fotossensíveis enquanto o tratamento empregava as doses mais altas de atropina (0,5% e 0,1%).

O controle da progressão do problema reveste-se de notável importância clínica devido aos altos riscos de perda funcional da visão associada com a miopia patológica ou a alta miopia²⁰.

SEGURANÇA DO MÉTODO

O uso tópico de atropina para o tratamento da miopia progressiva em crianças iniciou-se há mais de 50 anos e estudos subsequentes têm confirmado sua eficácia e segurança na redução da taxa anual de progressão da doença²¹. Em um estudo de coorte conduzido em Minnesota (Estados Unidos), 214 crianças com idades entre 6 e 15 anos receberam atropina de 1967 a 1974, por um período médio de 3,5 anos. O grupo tratado com uma gota/noite de atropina a 1% apresentou taxa média de progressão anual significativamente mais baixa que o grupo controle (0,05D vs. 0,6D/ano, $p < 0,001$).

Não ocorreram efeitos adversos graves; no entanto, fotofobia e visão borrada para perto foram queixas frequentes²².

O uso de concentrações mais baixas de atropina passou então a ser estudado com a intenção de se reduzir as queixas de fotofobia e o borramento da visão de perto e, assim, aumentar a fidelização das crianças ao tratamento. De novo, estudos subsequentes com o uso da atropina em doses mais baixas confirmaram sua eficácia e segurança na redução da taxa anual de progressão da miopia, com redução significativa das queixas de fotofobia e do borramento da visão para perto²³.

Huang e colaboradores²⁴, em 2016, publicaram meta-análise com o objetivo de investigar a eficácia e comparar a efetividade de 16 intervenções no controle da progressão da miopia em crianças. Os principais achados foram os seguintes:



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Doses de atropina alta (1% e 0,5%), moderada (0,1%) e baixa (0,01%) mostraram efeitos claros no controle da miopia (todos estatisticamente significantes); pirenzepina, ortoceratologia, lentes de contato que modificam o *defocus* periférico, ciclopentolato e lentes oftálmicas bifocais prismáticas mostraram efeitos moderados (todos estatisticamente significantes, exceto o ciclopentolato e as lentes oftálmicas bifocais prismáticas); lentes oftálmicas progressivas, lentes oftálmicas bifocais, lentes oftálmicas que modificam o *defocus* periférico e mais atividades *outdoor* mostraram efeitos fracos (somente lentes oftálmicas progressivas tiveram efeito estatisticamente significativo); lentes de contato rígidas gás-permeáveis, lentes de contato gelatinosas, lentes oftálmicas hipocorrigidas e timolol foram ineficazes (todos sem efeito estatisticamente significativo).

- Alta dose de atropina (1% e 0,5%) foi significativamente superior às outras intervenções, exceto à moderada dose de atropina (0,1%) e à baixa dose de atropina (0,01%). Comparações pareadas entre lentes oftálmicas bifocais, ciclopentolato, mais atividades *outdoor*, ortoceratologia, lentes oftálmicas progressivas, lentes oftálmicas bifocais prismáticas, lentes de contato que modificam o *defocus* periférico, lentes oftálmicas que modificam o *defocus* periférico e pirenzepina não mostraram diferenças significantes, exceto o benefício da ortoceratologia sobre lentes oftálmicas progressivas. Lentes de contato rígidas gás-permeáveis, lentes de contato gelatinosas, timolol e lentes oftálmicas hipocorrigidas foram inferiores às outras intervenções, sem diferenças significativas dentro desse grupo.

- Crianças asiáticas pareceram ter maior benefício do tratamento do que crianças brancas, e a maioria das intervenções perdeu efeito a partir do segundo ano.

Segundo os autores²⁴, ensaios clínicos prévios sugeriram, com exceção do timolol, que os tratamentos com atropina mostraram a mais alta eficácia, o que é consistente com os resultados desta meta-análise²⁵.

Não está ainda claro como a atropina reduz a progressão da miopia. Estudos iniciais sugeriram que o controle ocorreria por seus efeitos na acomodação do cristalino, enquanto estudos recentes mostram efeitos da atropina por via não acomodativa na retina e esclera^{26,27}.

Os efeitos colaterais das altas doses de atropina (glare, fotofobia e visão de perto borrada) e o efeito rebote após a interrupção do seu uso restringiram o emprego clínico generalizado dessa terapêutica^{19,28}. Contudo, a experiência clínica mostrou que o uso de baixa dose de atropina (0,01%) foi uma das mais efetivas intervenções identificadas nessa análise e que seu uso praticamente não induziu sintomas clínicos¹⁶. Além disso, a baixa dose não está associada com a magnitude do efeito rebote observado nas altas doses do medicamento. Isso faz da baixa dose de atropina (0,01%) a melhor estratégia terapêutica para o controle da progressão da miopia.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

CRITÉRIOS DE USO, CONTROLE E COMPLICAÇÕES

Estudos atuais têm demonstrado que o uso tópico de baixa dose de atropina (uma gota/noite de atropina a 0,01%) em crianças é efetivo no controle da progressão da miopia e é seguro, uma vez que a droga nessa dosagem e concentração praticamente não induz sintomas clínicos¹⁶. Diferentemente, o uso de doses mais altas (1%, 0,5% e 0,1%) provocam frequentemente glare, fotofobia e dificuldade de leitura de perto. Portanto, o uso de baixa dose é a mais efetiva e segura das intervenções terapêuticas para o controle de progressão de miopia em crianças e o seu uso praticamente não induz sintomas clínicos. Além disso, o uso de baixa dose de atropina (0,01%) não está associado com a magnitude do efeito rebote observado com as altas doses (1%, 0,5% e 0,1%). Isso faz do uso da baixa dose de atropina (0,01%) a melhor estratégia terapêutica para o controle da progressão da miopia.

PERFIL DA CRIANÇA CANDIDATA AO TRATAMENTO COM ATROPINA

- Idade: crianças a partir de 6 anos de idade, portadoras de miopia igual ou maior que -0,75D. O tratamento deverá ser feito com a instilação de uma gota/noite do colírio de atropina a 0,01%.

- Tempo de uso: até o final da puberdade, quando a miopia comumente estabiliza.

Chia e colaboradores¹⁶ mostraram que depois de cinco anos de medicação, as crianças usando baixas doses de atropina em gotas (0,01%) eram as menos míopes quando comparadas com aquelas tratadas com doses mais elevadas; que o uso de uma gota por dia do colírio de atropina a 0,01% diminuiu a progressão da miopia em 50% em comparação com as crianças que não foram tratadas com a medicação em estudo anterior; que o uso de atropina (0,01%) por até cinco anos foi eficaz e seguro em crianças de 6 a 12 anos. A atropina (0,01%) causando midríase mínima da pupila (inferior a 1mm) minimizou a sensibilidade à luz, experimentada no uso da atropina em concentrações mais elevadas.

As crianças também não experimentaram o borramento visual de perto com a droga a 0,01%.

- Exame oftalmológico pré-tratamento: deve incluir medida da acuidade visual com e sem correção, avaliação da motilidade ocular extrínseca, refratometria sob cicloplegia, biomicroscopia com lâmpada de fenda e exame do fundo de olho.

Este parecer foi enviado à Câmara Técnica de Novos Procedimentos para análise, que assim se manifesta:

O Parecer elaborado pela Câmara Técnica de Oftalmologia é irretocável. O sulfato de atropina vem sendo usado com essa finalidade por mais de 50 anos. Já em 2011, uma



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

revisão Cochrane cotejou diversas estratégias para redução de danos da doença e demonstrou o benefício do uso continuado de colírios à base de sulfato de atropina em baixas doses para reduzir a progressão da miopia moderada e grave em crianças e adolescentes¹.

Segundo estimativas dos especialistas, seu uso continuado durante a fase de crescimento da criança ou adolescente pode reduzir à metade a progressão da miopia em 90% das crianças².

A incidência da miopia entre jovens e crianças vem crescendo substancialmente. Os modernos hábitos de vida, em ambientes fechados e com uso intensivo de celulares e *tablets*, parecem ter papel importante nesse incremento. Assim, impõe-se a necessidade de adotar medidas gerais de promoção da saúde ocular por meio de mudança de estilo de vida. E em crianças e adolescentes com miopia igual ou maior que -0,75 D, o uso de atropina em baixas doses (0,01%), uma gota ao deitar, a partir dos 6 anos de idade, demonstrou ser seguro e eficaz na redução dos danos da doença.

No entanto, existe um aspecto comercial do produto que vale a pena explicitar. O sulfato de atropina é acessível, seguro, efetivo e de baixo custo, porém não existe no mercado brasileiro nenhuma apresentação comercial para uso ocular com essa concentração.

Devido ao baixo custo do produto, medicamento de uso consagrado e não patenteável, muito provavelmente não haverá laboratório farmacêutico que se interesse em desenvolver o produto e registrá-lo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Assim, sua prescrição vai exigir que o médico, além de orientar familiares e pacientes sobre a necessidade da manipulação confiável do produto, esclareça que esse, embora de comprovada eficácia e segurança, é um uso *off label* (sem indicação em bula).

Eventos adversos podem ocorrer com qualquer produto e esse não está isento dessa possibilidade. Portanto, é prudente o esclarecimento do fato ao paciente e a devida assinatura de Termo de Consentimento conforme orientação dos Comitês de Ética Médica.

Por fim, nossa conclusão coincide com a da Câmara Técnica da Oftalmologia, que diz: “Portanto, concluímos que o uso de uma gota/noite do colírio de atropina (0,01%) para o controle da taxa de progressão de miopia em crianças é de eficácia clínica comprovada e reconhecida cientificamente, devendo o seu fracionamento seguir as normas emanadas pela Anvisa”. Reforçamos o papel do CFM ao aprovar esse pleito e possibilitar a difusão dessa importante medida para a saúde ocular em nosso país.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

CONCLUSÃO

A incidência de miopia aumentou significativamente em todo o mundo ao longo das últimas décadas e é hoje uma das principais causas de deficiência visual globalmente. Nos Estados Unidos da América, estima-se que 42% da população seja míope, 25% acima do que era registrado nos anos 1970²⁹. Os países asiáticos desenvolvidos apresentam taxas de miopia de 80-90% entre os jovens adultos²⁻⁴. Segundo dados do Conselho Brasileiro de Oftalmologia, o Brasil, com 207 milhões de habitantes, tem a população míope estimada entre 22 e 72 milhões de indivíduos, e entre 2 e 7 milhões de pessoas com miopia degenerativa¹². Portanto, sem intervenções para controlar o progresso da miopia, a prevalência de miopia patológica deverá continuar aumentando. Atualmente, sua prevalência global é da ordem de 3%, e uma proporção muito alta dessas pessoas desenvolverão neovascularização coroidal miópica, que é a causa principal de perda visual progressiva⁷.

Para combater esse grave e sério problema de saúde pública, a comunidade oftalmológica de todo o mundo conta hoje com o uso do colírio de atropina na concentração de 0,01%. O efeito do uso de uma gota/noite do colírio de atropina (0,01%) no controle de progressão de miopia em crianças tem, na literatura médica consultada, comprovação de sua eficácia e, sobretudo, de sua segurança.

O resultado da Consulta nº 22.538/2017 feita à Câmara Técnica de Oftalmologia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp) foi o Parecer nº 22.538/2017: "O uso terapêutico de atropina para o controle da progressão de miopia em crianças é reconhecido cientificamente e possui eficácia comprovada", aprovado na Reunião da Câmara de Consultas do Cremesp em 24/3/2017 e homologado na 4.772ª Reunião Plenária do Cremesp em 4/4/2017³⁰.

Portanto, concluímos que o uso de 1 gota/noite do colírio de atropina (0,01%) para o controle da taxa de progressão de miopia em crianças é de eficácia clínica comprovada e reconhecida cientificamente, devendo o seu fracionamento seguir as normas emanadas pela ANVISA.

2º Parecer da Câmara Técnica de Novos Procedimentos

INTRODUÇÃO

A miopia pode ser definida como uma anomalia refrativa do olho não acomodado com um equivalente esférico de -0,5 dioptria (D) ou mais negativo. A Organização Mundial da



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Saúde (OMS) definiu “alta miopia” como \geq a -5,0 dioptrias (D), bem como sua associação ao risco de cegueira.

Olhos com alta miopia podem desenvolver alterações degenerativas na mácula, no nervo óptico e na retina periférica (miopia patológica), com aumento do risco de complicações potencialmente graves, como descolamento da retina, neovascularização da coroide, degeneração da mácula, foveosquise, glaucoma e catarata.

Estima-se que a prevalência de alta miopia varie entre 2 e 5% nas populações brancas e entre 5 e 10% nas asiáticas, enquanto a prevalência de miopia patológica é estimada em cerca de 1% populações brancas e de 1 a 3% em asiáticos.

Diferente da miopia que se inicia após a adolescência, que tende à estabilização, seu início precoce (na infância) está associado a maior duração para alcançar estabilidade refrativa, como também a possível aumento na velocidade da taxa de progressão (entre -0,5D e -1,0D ao ano), o que naturalmente aumenta o risco de desenvolvimento de alta miopia no futuro, bem como de miopia patológica com suas consequências.

Excetuando-se as formas de alta miopia de início precoce que estão associadas com forte herança familiar, muitos fatores podem ter papel no desenvolvimento da miopia precoce, como o tempo passado ao ar livre, educação intensa prolongada, urbanização, trabalho, fatores pré-natais e *status* socioeconômico.

Pensando na redução do risco de miopia na infância, ou mesmo na redução da velocidade de sua progressão após um eventual início precoce, cada um desses fatores citados podem ser alvo de intervenções. Também com o propósito de reduzir a progressão nessas crianças, a atropina tem sido proposta.

O mecanismo exato da atropina tópica na redução da progressão da miopia ainda não é conhecido. Sabe-se que por ser um ciclopérgico promove dilatação pupilar, reduz a atividade no sistema nervoso parassimpático e atua como agente anticolinérgico. Além disso, alguns efeitos adversos têm sido descritos, como calázio, perda da melhor acuidade visual corrigida, conjuntivite, dermatite na pálpebra, reações ou desconfortos de hipersensibilidade e alérgicos, fotofobia, sensibilidade à luz e limitações funcionais.

O objetivo desta avaliação é de estimar o efeito da aplicação de atropina tópica em olhos de crianças com miopia.

METODOLOGIA

A dúvida clínica a ser respondida nesta avaliação é: qual o efeito (benefício e dano) da atropina tópica ocular (colírio) em crianças com miopia?



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Pergunta estruturada

(P: paciente; I: intervenção; C: comparação; O: desfecho)

P: crianças com miopia

I: atropina colírio

C: placebo, midriático ou nenhum colírio (para eficácia)

O: eficácia e dano

A seleção da informação científica a ser utilizada para responder à dúvida atendeu aos seguintes critérios de elegibilidade:

1. Elementos do P.I.C.O.
2. Ensaios clínicos randomizados para análise de eficácia e dano.
3. Estudos observacionais para análise de dano.
4. Sem limite de período de busca.
5. Sem limite de idioma.
6. Texto completo disponível com os dados necessários para a análise.
7. Resumo com dados extraíveis sobre desfechos importantes.

As bases de informação científica consultadas foram Medline, Embase e Central Cochrane. Além disso, busca manual (em referências das referências) e cinzenta (teses e capítulos de livros) podem eventualmente ser necessárias.

As estratégias de busca utilizadas nas respectivas bases foram:

Medline

((Myopia OR Myopias)) AND ((Atropine OR Atropin OR Atropinol OR Mydriatics OR Parasympatholytics OR Muscarinic Antagonists OR Hyoscyamine)) Filters: Child: birth-18 years

Embase

('myopia'/exp OR myopia OR myopias) AND ('atropine'/exp OR atropine OR 'atropin'/exp OR atropin OR 'atropinol'/exp OR atropinol OR 'mydriatics'/exp OR mydriatics OR 'parasympatholytics'/exp OR parasympatholytics OR muscarinic OR 'hyoscyamine'/exp OR hyoscyamine) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [embase]/lim

Central Cochrane

'Myopia in Title Abstract Keyword AND Atropine in Title Abstract Keyword – in Trials'

Os estudos recuperados foram avaliados por título, resumo ou texto completo e selecionados segundo os critérios de elegibilidade.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Após a seleção dos ensaios clínicos randomizados, eles serão submetidos à análise do risco de vieses, segundo a randomização adequada, alocação vendada, duplo-cegamento, características prognósticas, perdas, desfechos (tempo, adequação e mensuração), análise por intenção de tratamento, interrupção precoce, cálculo amostral, publicação e relato seletivo. Os estudos observacionais selecionados não serão analisados segundo o risco de vieses se forem séries de casos.

Os dados extraídos dos estudos selecionados são o nome do autor e o ano de publicação, as características principais das crianças com miopia, as características da intervenção com atropina e da comparação e os desfechos mais importantes (acuidade visual, grau de miopia, comprimento axial, progressão, equivalente esférico, acomodação final e eventos adversos).

Nos trabalhos selecionados os desfechos podem ser expressos em média e desvio-padrão (DP) ou em números absolutos (número de eventos). Quando os dados disponíveis de determinado desfecho forem comuns a um ou mais trabalhos, estes serão agrupados e meta-analisados para expressar o resultado global do efeito.

No caso de desfechos órfãos (presentes em apenas um trabalho), estes serão avaliados quanto ao seu nível de importância e poderão ser considerados nas conclusões desta avaliação, principalmente em se tratando de eventos adversos.

Os resultados de eficácia para cada desfecho, então, serão expressos em relação ao efeito comparado entre a intervenção (atropina) e a comparação, no caso de variáveis contínuas, em diferença de médias e DP, e no caso de variáveis categóricas, em diferença de risco absoluto, intervalo de confiança de 95% e número necessário para tratar (NNT) ou para dano (NNH).

Em relação aos eventos adversos em decorrência do uso da intervenção, os resultados (efeitos) serão expressos pela diferença entre antes (zero desfechos) e o depois (número de eventos) para cada evento adverso importante possível.

A força da evidência (grau de confiança nos resultados ou efeitos) será específica de cada desfecho analisado e levará em consideração o risco de vieses global dos estudos incluídos na análise, a magnitude e a precisão do efeito global, presença de inconsistência ou de evidência indireta e de viés de publicação. A qualidade da evidência será definida em alta, moderada, baixa ou muito baixa.

Cada desfecho será expresso por meio de “*forest plots*” (RevMan 5.3 – Cochrane) associado à correspondente análise de qualidade da evidência (tabela GRADE¹).



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Possíveis recomendações a serem baseadas nesta avaliação deverão além de considerar os resultados (efeitos) e o nível de confiança decorrente da qualidade da evidência, considerar também a razão entre benefícios e danos, valores e preferências dos pacientes, e se possível, os recursos necessários.

RESULTADOS

Foram recuperados nas bases de informação científica consultadas 576 trabalhos, sendo 249 na Medline, 261 na Embase e 66 na Central Cochrane. Após leitura dos títulos e resumos e em atenção aos critérios de elegibilidade, foram selecionados 37 para acesso ao texto completo. Desses últimos, foram excluídos 22 trabalhos devido aos seguintes motivos: associação medicamentosa (1), ausência de evento adverso (13), novo tratamento (1), análise *post-hoc* (1), sem atropina (3), atropina não é o foco (1), *letter* sem dados (1) e modelo simulado (1).

Dos 15 estudos selecionados para sustentar esta avaliação, foram considerados sete ensaios clínicos randomizados²⁻⁸ (em relação à eficácia) e oito estudos observacionais⁹⁻¹⁶ sem grupo de comparação (em relação aos eventos adversos).

A população estudada foi de 2.047 crianças de idade entre 5 e 14 anos, com miopia e equivalente esférico (SE) variando entre -0,5D e -4,0D (Tabela 1).

As concentrações de atropina utilizadas nos ECRs foram de 0,1% (um estudo), 0,5% (três estudos) e 1% (três estudos). Nos estudos observacionais variou de 0,01% a 1% (Tabela 1).

As comparações com a atropina nos ECRs foram *versus* placebo em cinco estudos, *versus* midriático em um e sem o uso de colírio em um (Tabela 1).

Os desfechos considerados na análise de eficácia foram de comprimento axial (final e diferença) expresso em milímetros (mm), progressão da miopia expressa em número de eventos e em dioptria (D) ao ano e equivalente esférico (final e diferença) expresso em dioptria (Tabela 1).

Os eventos adversos considerados na análise dos estudos observacionais foram: fotofobia, alergia ou conjuntivite, e sistêmicos (boca seca e cefaleia) (Tabela 1).

O tempo de seguimento dos pacientes variou de 12 a 36 meses (Tabela 1).

A expressão dos resultados será de todas as concentrações agregadas em uma mesma análise e estratificada por tipo de concentração de atropina (0,01%, 0,1%, 0,5% e 1,0%), conforme a seguinte sequência dos desfechos (Tabela 1):

1. Resultados de eficácia:



- a. Progressão (número de eventos e D/ano).
 - b. Comprimento axial (final e diferença).
 - c. Equivalente esférico (final e diferença).
2. Resultados de dano:
 - a. Fotofobia.
 - b. Alergia ou conjuntivite.
 - c. Efeitos sistêmicos (boca seca e cefaleia).

Cada desfecho será expresso por meio de “forest plots” (RevMan) associado à correspondente análise de qualidade da evidência (tabela GRADE).

1. RESULTADOS DE EFICÁCIA

a. PROGRESSÃO – Número de eventos (Figura 2)

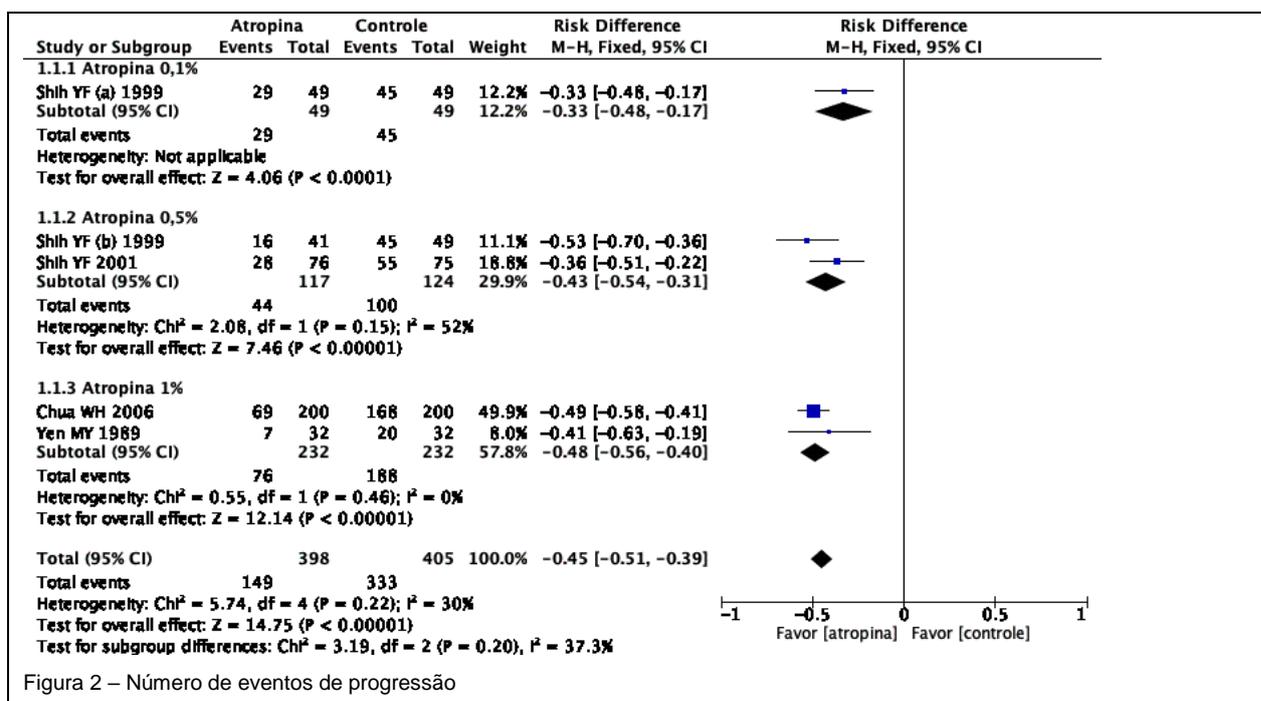
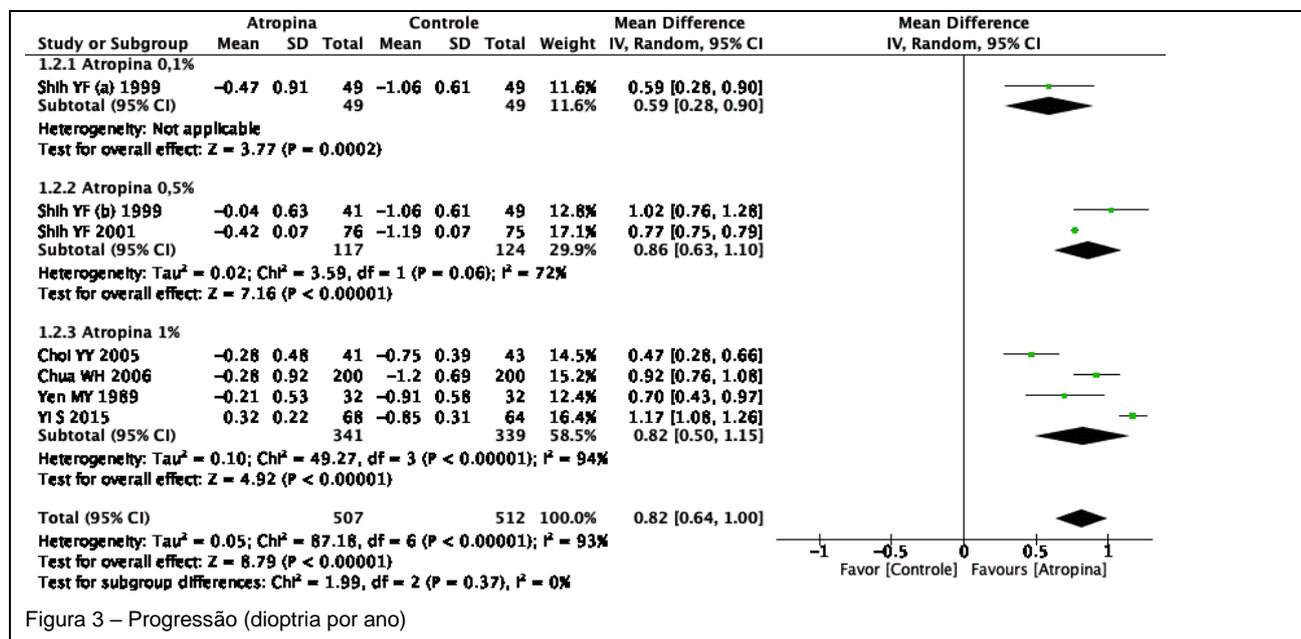


Figura 2 – Número de eventos de progressão

Há redução na progressão da miopia em crianças com o uso de atropina colírio quando comparado a não usar, no seguimento entre 12 e 24 meses, em 45% (IC95%, 39% a 51%), sendo necessário tratar cerca de duas crianças para um benefício (Figura 2). Essa redução varia em 33%, 43% e 48% nas concentrações de 0,1%, 0,5% e 1%, respectivamente. Qualidade alta da evidência (Tabela 2).



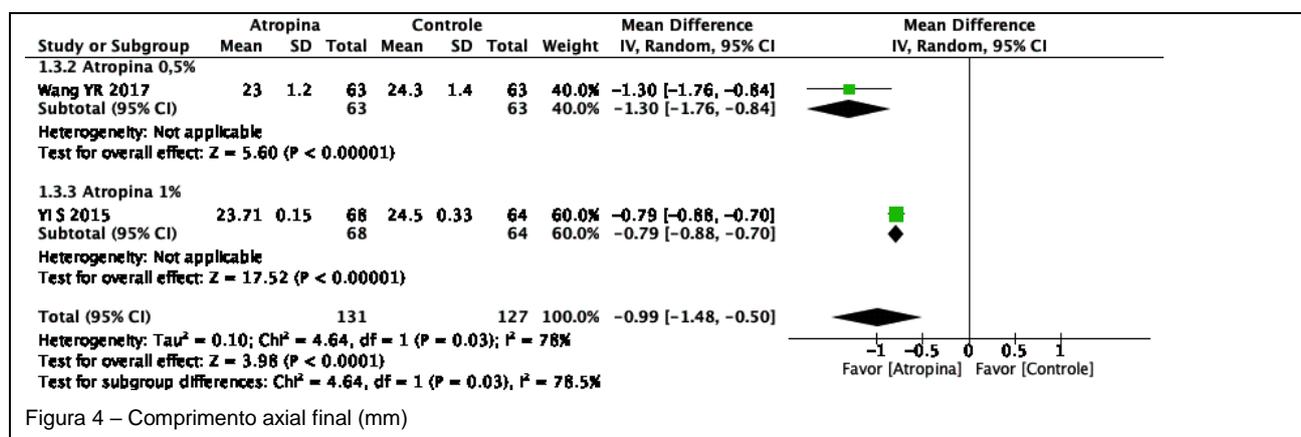
b. Dioptria por ano (Figura 3)



Há redução na progressão da miopia em crianças com o uso de atropina colírio quando comparado a não usar, no seguimento de 12 a 24 meses, em 0,82D ao ano (IC95% 0,64D a 1.00D) (Figura 3). Essa redução varia em 0,59D, 0,86D e 0,82D nas concentrações de 0,1%, 0,5% e 1%, respectivamente. Qualidade moderada da evidência (Tabela 3).

2. COMPRIMENTO AXIAL

a. Final (mm) (Figura 4)

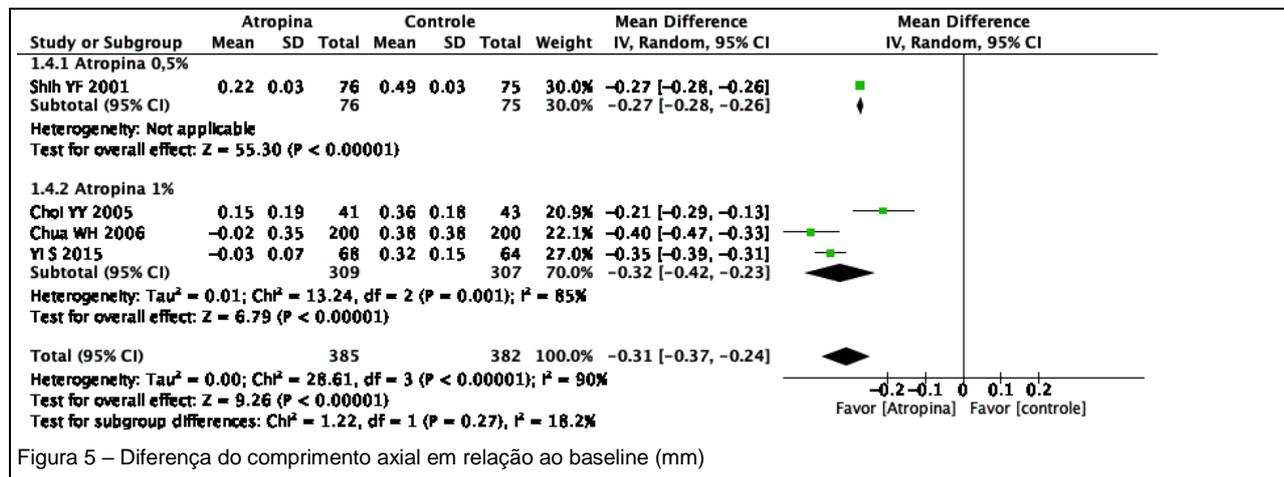


Há redução no comprimento axial final em crianças com miopia pelo uso da atropina quando comparado a não usar, no seguimento de 12 a 24 meses, em 0,99mm (IC95%



0,50mm a 1,48mm) (Figura 4). Essa redução varia em 1,30mm e 0,79mm nas concentrações de 0,5% e 1% respectivamente. Qualidade baixa da evidência (Tabela 4).

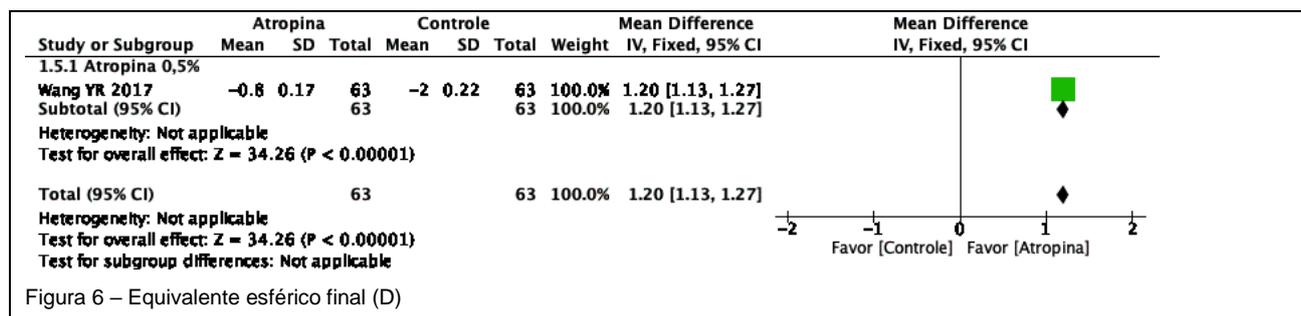
b. Diferença do “baseline” (mm) (Figura 5)



Há redução na diferença do comprimento axial final em relação ao inicial em crianças com miopia pelo uso da atropina colírio quando comparado a não usar, no seguimento de 12 a 24 meses, em 0,31mm (IC95% 0.24mm a 0.37mm) (Figura 5). Essa redução varia em 0,27mm e 0,32mm nas concentrações de 0,5% e 1%, respectivamente. Qualidade baixa da evidência (Tabela 5).

3. EQUIVALENTE ESFÉRICO (D)

a. Final (D) (Figura 6)



Há redução no equivalente esférico final em crianças com miopia pelo uso da atropina colírio a 0,5% quando comparado a não usar, no seguimento de 12 a 24 meses, em 1,20D (IC95% 1,13D a 1,27D) (Figura 6). Qualidade moderada da evidência (Tabela 6).



b. Diferença do “baseline” (D) (Figura 7)

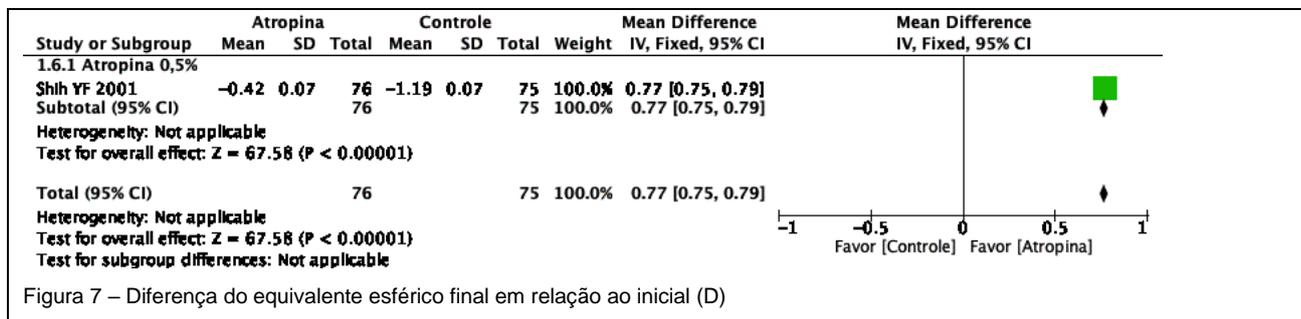


Figura 7 – Diferença do equivalente esférico final em relação ao inicial (D)

Há redução na diferença do equivalente esférico final em relação ao inicial em crianças com miopia pelo uso da atropina colírio a 0,5% quando comparado a não usar, no seguimento de 12 a 24 meses, em 0,77D (IC95% 0,75D a 0.79D) (Figura 7). Qualidade moderada da evidência (Tabela 7).

4. EVENTOS ADVERSOS

a. Fotofobia (Figura 8)

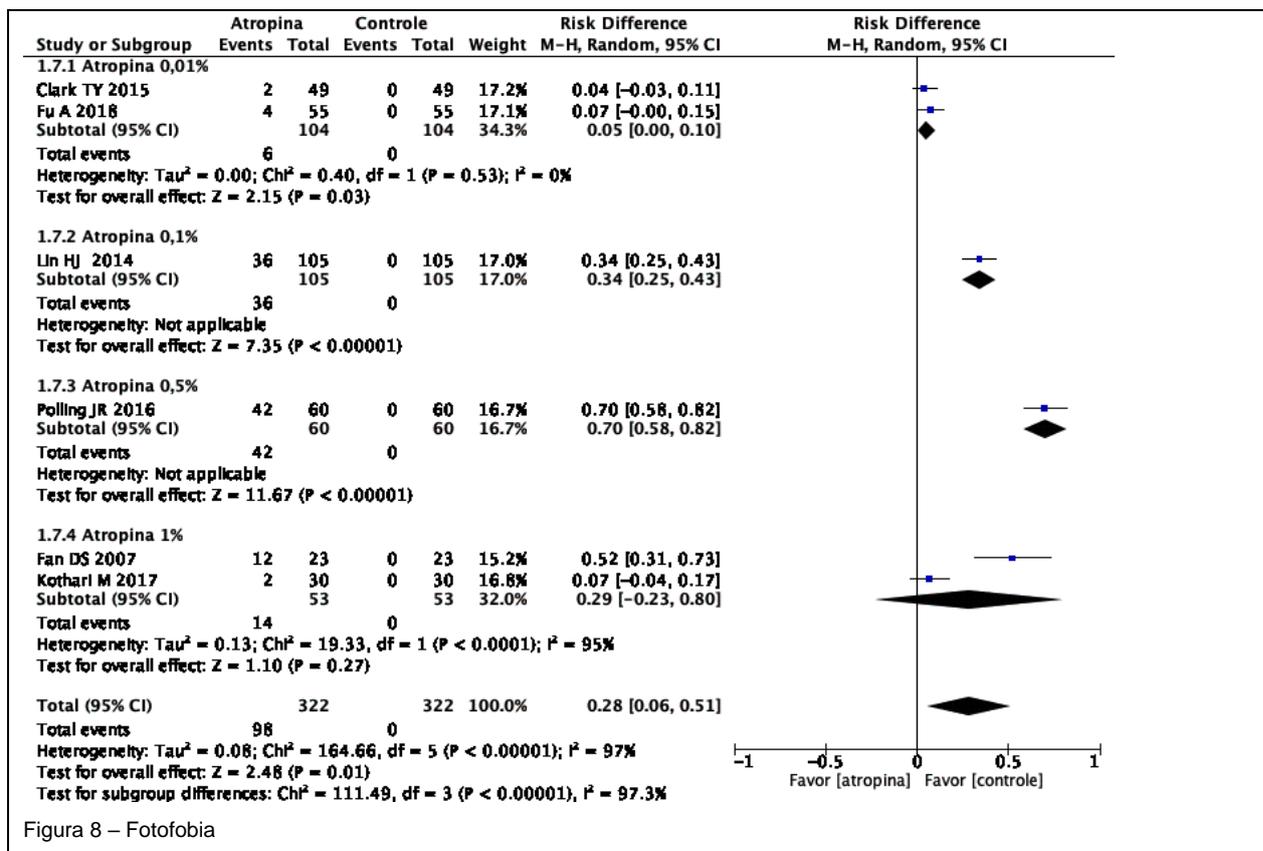
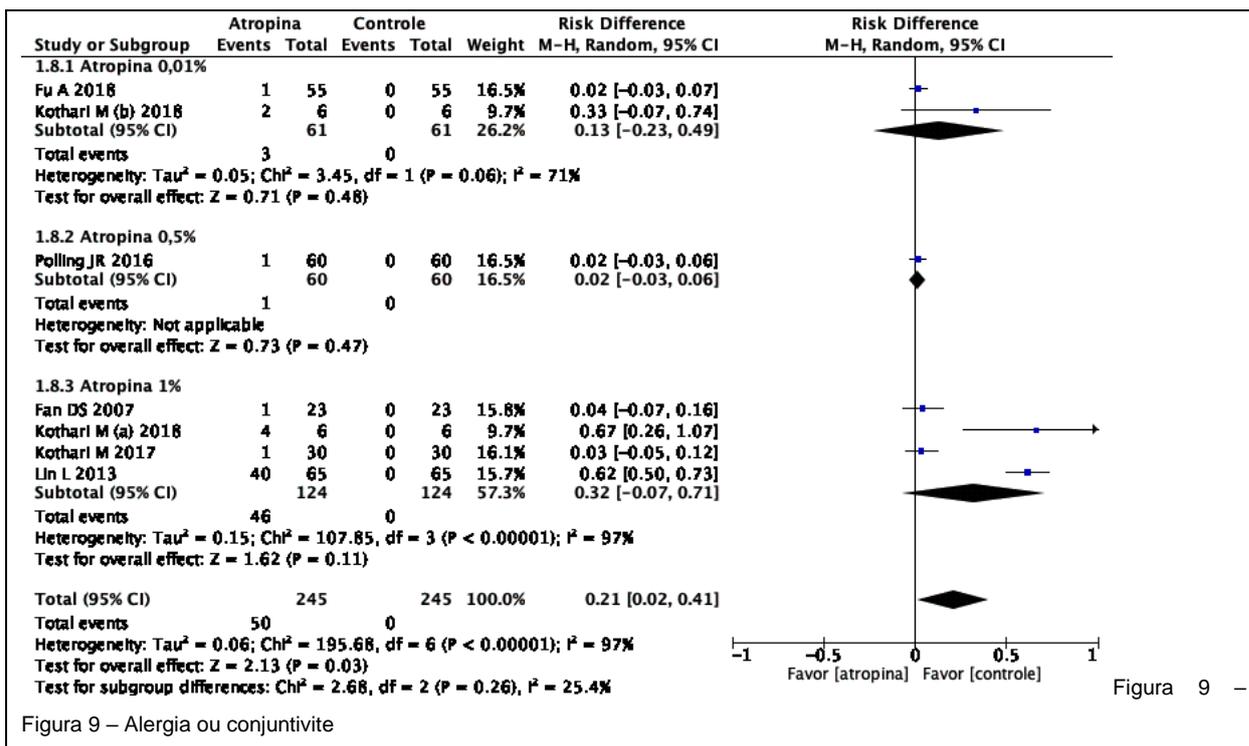


Figura 8 – Fotofobia



Há aumento de 28% (IC95% 6% a 51%) no risco de fotofobia em crianças com miopia em uso de colírio de atropina (Figura 8), no seguimento de 12 a 36 meses, sendo necessário tratar cerca de quatro crianças para um evento de fotofobia (NNH: 4). Qualidade baixa da evidência (Tabela 8).

b. Alergia ou conjuntivite (Figura 9)



Há aumento de 21% (IC95% 2% a 41%) no risco de alergia ou conjuntivite em crianças com miopia em uso de colírio de atropina (Figura 9), no seguimento de 12 a 36 meses, sendo necessário tratar cerca de cinco crianças para um evento de alergia ou conjuntivite (NNH: 5). Qualidade muito baixa da evidência (Tabela 9).



c. Efeitos sistêmicos (boca seca e cefaleia) (Figura 10)

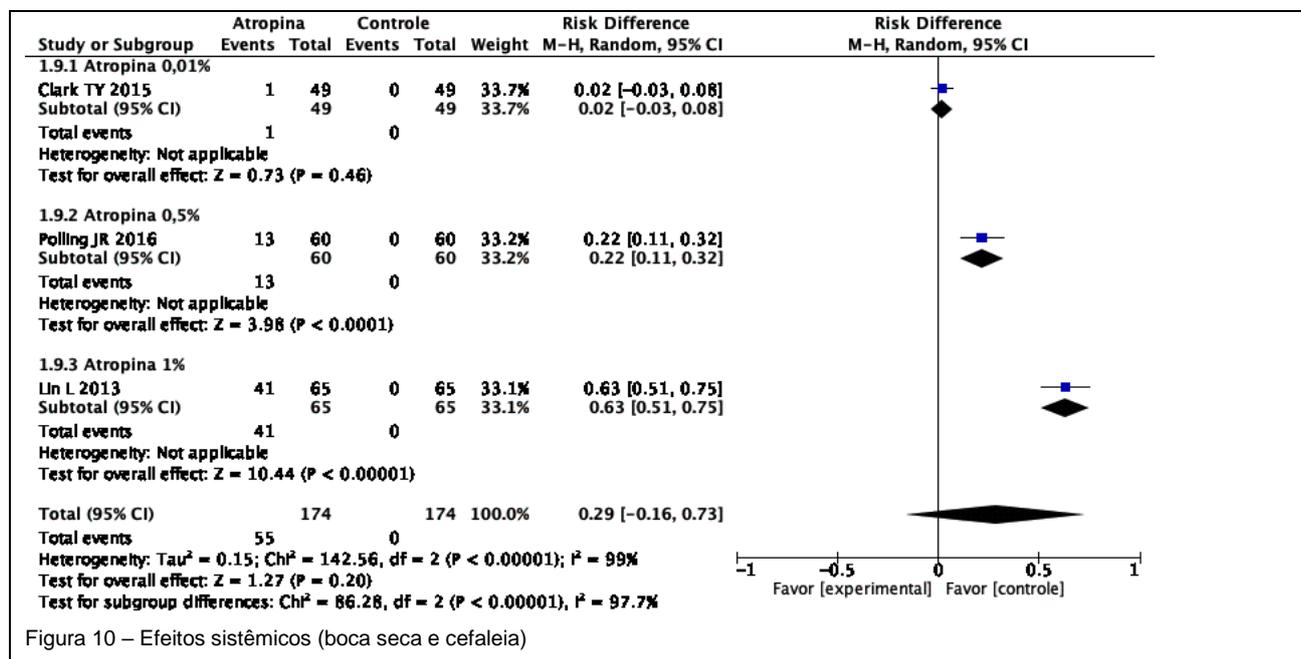


Figura 10 – Efeitos sistêmicos (boca seca e cefaleia)

Não há aumento no risco de efeitos sistêmicos (cefaleia e boca seca) com o uso colírio de atropina a 0,01% em crianças com miopia. Entretanto, há aumento desse risco em 22% e 63% nas concentrações de 0,5% e 1,0%, respectivamente (Figura 10), sendo necessário tratar cerca de cinco e duas crianças (NNH: 5 e 2) para produzir um efeito sistêmico, respectivamente. Qualidade muito baixa da evidência (Tabela 10).

SUMÁRIO EXECUTIVO

Na busca da evidência nas bases de informação científica foram recuperados 576 trabalhos (fevereiro de 2019). Destes, foram utilizados em atenção aos critérios de elegibilidade 15 estudos, sendo sete ensaios clínicos randomizados para definir eficácia (benefício) e oito estudos observacionais para definir eventos adversos (dano).

O grau de miopia (SE) em 2.047 crianças variou de -0,5D a -4,0D, que foram tratadas com colírio de atropina em concentrações de 0,01%, 0,1%, 0,5% ou 1%, em comparação a não utilizar a atropina, com seguimento entre 12 e 36 meses.

Os resultados de benefício foram relacionados à redução na progressão, no comprimento axial e no equivalente esférico. Os eventos adversos analisados foram fotofobia, conjuntivite ou alergia e sistêmicos (cefaleia ou boca seca).



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

BENEFÍCIO

No seguimento entre 12 e 24 meses:

- Há redução na progressão da miopia em 45% (IC95%, 39% a 51%). Essa redução varia em 33%, 43% e 48% nas concentrações de 0,1%, 0,5% e 1% respectivamente.

Qualidade alta da evidência.

- Há redução na progressão da miopia em 0,82D ao ano (IC95% 0,64D a 1,00D). Essa redução varia em 0,59D, 0,86D e 0,82D nas concentrações de 0,1%, 0,5% e 1% respectivamente. **Qualidade moderada da evidência.**

- Com atropina 0,5% há redução no equivalente esférico final em 1,20D (IC95% 1,13D a 1,27D). **Qualidade moderada da evidência.**

- Com atropina 0,5% há redução na diferença do equivalente esférico final em relação ao inicial em 0,77D (IC95% 0,75D a 0,79D). **Qualidade moderada da evidência.**

- Há redução no comprimento axial final em 0,99 milímetros (IC95% 0,50mm a 1,48mm). Essa redução varia em 1,30mm e 0,79mm nas concentrações de 0,5% e 1%, respectivamente. **Qualidade baixa da evidência.**

- Há redução na diferença do comprimento axial final em relação ao inicial em 0,31mm (IC95% 0,24mm a 0,37mm). Essa redução varia em 0,27mm e 0,32mm nas concentrações de 0,5% e 1%, respectivamente. **Qualidade baixa da evidência.**

DANO

No seguimento de 12 a 36 meses:

- Há aumento de 28% (IC95% 6% a 51%) no risco de fotofobia. Esse aumento é de 5%, 34% e 70% nas concentrações de 0,01%, 0,1% 0,5% e 1%, respectivamente.

Qualidade baixa da evidência.

- Há aumento de 21% (IC95% 2% a 41%) no risco de alergia ou conjuntivite na análise global. Entretanto, esse aumento não se verifica individualmente nas concentrações de 0,01%, 0,5% e 1%. **Qualidade muito baixa da evidência.**

- Na análise global não há aumento no risco de efeitos sistêmicos (cefaleia e boca seca) e na concentração de 0,01%. Entretanto, há aumento nesse risco de 22% e 63% nas concentrações de 0,5% e 1,0%, respectivamente. **Qualidade muito baixa da evidência.**



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

RECOMENDAÇÃO

Considerando

- a magnitude do benefício principal (redução na progressão) de 45%;
- a magnitude do limite inferior desse benefício de 39% (IC95% 39 a 51%);
- a presença de dose resposta mesmo na menor concentração, de 0,01% (33%);
- a alta qualidade da evidência referente ao desfecho progressão;
- apesar da qualidade moderada, o benefício relativo à redução no equivalente esférico;
- a ausência de aumento do risco de eventos sistêmicos;
- a moderada presença de eventos adversos locais leves (fotofobia e conjuntivite), sobretudo em maiores concentrações (0,1% a 1%);
- o balanço positivo entre benefício e dano;
- o fácil acesso e administração do fármaco;
- os benefícios em longo prazo ao diminuir a progressão, pois assim reduzir-se-á a possibilidade de miopia patológica e os consequentes riscos irreversíveis à visão.

CONCLUI-SE

É adequado o uso de colírio de atropina na concentração de 0,01%, aplicando uma gota à noite, na miopia de início precoce (crianças) com o objetivo de reduzir a progressão da doença até sua provável estabilização após a adolescência.

Esse é o parecer, S.M.J.

Brasília, DF, 21 de março de 2019.

JOSÉ FERNANDO MAIA VINAGRE

Conselheiro-relator



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

REFERÊNCIAS

1. Holden BA, Wilson DA, Jong M, Sankaridurg P, Fricke TR, Smith III EL, et al. Myopia: a growing global problem with sight-threatening complications. *Community Eye Health*. 2015;28:35.
2. Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ. Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33:27-33.
3. Wang TJ, Chiang TH, Wang TH, Lin LL, Shih YF. Changes of the ocular refraction among freshmen in National Taiwan University between 1988 and 2005. *Eye (Lond)*. 2008;23:1168-9.
4. Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, Jee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5579-83.
5. Vitale S, Sperduto RD, Ferris III FL. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1632-39.
6. Spaide RF, Ohno-Matsui K, Yannuzzi LA. *Pathologic myopia*. New York: Springer Science and Business Media; 2014.
7. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:9-25.
8. Yamada M, Hiratsuka Y, Roberts CB, Pezzullo ML, Yates K, Takano S, et al. Prevalence of visual impairment in the adult Japanese population by cause and severity and future projections. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17:50-7.
9. Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y, et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2006;113:1354-62.
10. Wu L, Sun X, Zhou X, Weng C. Causes and 3-year-incidence of blindness in Jing-An District, Shanghai, China 2001-2009. *BMC Ophthalmol*. 2011;11:10.
11. World Health Organization. Action plan for the prevention of avoidable blindness and visual impairment: 2014-2019 [Internet]. Geneve: WHO; 2013 [citado em 2016 jul 10]. Disponível em: <http://www.iapb.org/advocacy/who-action-plan>
12. Avila M, Alves MR, Nishi M. As condições de saúde ocular no Brasil [Internet]. São Paulo: CBO; 2015 [citado em 2016 jul 10]. Disponível em: http://www.cbo.net.br/novo/publicacoes/Condicoes_saude_ocular_IV.pdf
13. Goss DA, Winkler RL. Progression of myopia in youth: age of cessation. *Am J Optom Physiol Opt*. 1983;60:651-8.
14. Hirsch MJ. The changes in refraction between the ages of 5 and 14 – theoretical and practical



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

considerations. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1952;29:445-59.

14. Smith III EA. Optical treatment strategies to slow myopia progression: Effects of the visual extent of the optical treatment zone. *Exp Eye Res.* 2013;114:77-88.

15. Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Twelker JD. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;12:CD004916.

16. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology.* 2015 Aug;123(2):391-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.004>

17. Fang YT, Chou YJ, Pu C, Lin P-J, Liu T-L, Huang N, et al. Prescription of atropine eye drops among children diagnosed with myopia in Taiwan from 2000 to 2007: a nationwide study. *Eye (Lond).* 2013;27:418-24.

18. Chua W-H, Balakrishnan V, Wen L, Chan YH, Tong L, Ling Y, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology.* 2006;113:2285-91.

19. Tong L, Huang XL, Koh AL, Zhang X, Tan DT, Chua WH. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology.* 2009;116:572-9.

20. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *Lancet.* 2012;379:1739-48

21. Bedrossian RH. The effect of atropine on myopia. *Ophthalmology.* 1979;86:713-9.

22. Kennedy RH, Dyer JA, Kennedy MA, Parulkar S, Kurland LT, Herman DC, et al. Reducing the progression of myopia with atropine: a long term cohort study of Olmsted County students. *Binocul Vis Strabismus Q.* 2000;15(3 Suppl):281-304.

23. Tan D, Tay SA, Loh KL, Chia A. Topical atropine in the control of myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5:424-8.

24. 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.

25. Jensen H. Myopia progression in young school children. A prospective study of myopia progression and the effect of a trial with bifocal lenses and beta blocker eye drops. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1991;200:1-79.

26. McBrien NA, Moghaddam HO, Reeder AP. Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:205-15.

27. Stone RA, Lin T, Laties AM. Muscarinic antagonist effects on experimental chick myopia. *Exp Eye Res.* 1991;52:755-8.



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

1. Revisão Cochrane sobre métodos para reduzir a progressão da miopia nas crianças e adolescentes.
2. Rauch K. Low-dose atropine for kids with myopia [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2017 [citado em 2019 mar 26]. Disponível em: <https://www.aao.org/eye-health/news/low-dose-atropine-kids-with-myopia>

REFERÊNCIAS

1. Huitcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE working group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2017;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006
2. Wang YR, Bian HL, Wang Q. Atropine 0.5% eyedrops for the treatment of children with low myopia: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(27):e7371. doi: 10.1097/MD.00000000000007371
3. Vi S, Huang Y, Yu SZ, Chen XJ, Vi H, Zeng XL. Therapeutic effect of atropine 1% in children with low myopia. *J AAPOS.* 2015;19:426-9. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.04.006
4. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology.* 2006;113:2285-91.
5. Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Chang CW, Hung PT, Lin LL. An intervention trial on efficacy of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:233-6.
6. Shih YF, Chen CH, Chou AC, Ho TC, Lin LL, Hung PT. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1999;15(1):85-90.
7. Yen MV, Liu JH, Kao SC, Shiao CM. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Ann Ophthalmol.* 1989;21:180-2,187.
8. Choi YY, Jeong JW, Park DJ. Effect of 1% atropine with tinted bifocal glasses in slowing the progression of myopia in children. *American Academy Ophthalmol.* 2005;234. Abstract.
9. Kothari M, Jain R, Khadse N, Rathod V, Mutha S. Allergic reactions to atropine eye drops for retardation of progressive myopia in children. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(10):1446-50. doi: 10.4103/0.1.10_165_18
10. Kothari M, Rathod V. Efficacy of 1% atropine eye drops in retarding progressive axial myopia in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(11):1178-1181. doi: 10.4103/ijoIJO_418_17



CFM
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

11. Polling JR, Kok RG, Tideman JW, Meskat B, Klaver CC. Effectiveness study of atropine for progressive myopia in Europeans. *Eye (Lond)*. 2016;30(7):998-1004. doi: 10.1038/eye.2016
12. Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% eyedrops significantly reduce the progression of childhood myopia. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(9):541-5. doi: 10.1089/jop.2015.0043
13. Lin HJ, Wan L, Tsai FJ, Tsai YY, Chen LA, Tsai AL, et al. Overnight orthokeratology is comparable with atropine in controlling myopia. *BMC Ophthalmol* 2014;14:40. doi: 10.1186/1471-2415-14-40
14. Lin L, Lan W, Liao Y, Zhao F, Chen C, Yang Z. Treatment outcomes of myopic anisometropia with 1% atropine: a pilot study. *Optom Vis Sci*. 2013;90:1486-92. doi: 10.1097/OPX.0000000000000097
15. Fan DS, Lam DS, Chan CK, Fan AH, Cheung EY, Rao SK. Topical atropine in retarding myopic progression and axial length growth in children with moderate to severe myopia: a pilot study. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51:27-33
16. Fu A, Zhao B, Zhang J, Zhang J, Li B, Li X, et al. Adverse effects of 0.01% atropine sulfate eye drops on myopic children. *Chinese Journal Experimental Ophthalmology*. 2018;36:449-53.