

CAPÍTULO 5

O USO DA ATROPINA NO CONTROLE DA PROGRESSÃO DA MIOPIA: EFICÁCIA E EFEITOS COLATERAIS

Data de submissão: 08/06/2023

Data de aceite: 01/08/2023

Anna Carolina Varanda Frutuoso

Universidade de Vassouras
Vassouras- Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/2748756369425332>

Patrícia Pereira Nogueira

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/8371425284321220>

Gustavo da Silva Oliveira

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/4530743252663466>

Pedro Henrique Loureiro Queiroz

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/2780181913176457>

Daniella Lavranos Leal

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/0098684122114101>

Cláudio Barros Badaró

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/7861421193400149>

Fillipe Gabriel Coelho Lopes

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro

<http://lattes.cnpq.br/1101815822265231>

Lívia Maria Calazans de Andrade

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/6476019227750064>

Paola Pereira Teixeira

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<https://lattes.cnpq.br/4096989175254003>

Jessica de Paula Chalup Junqueira

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/8629154364510189>

Jacqueline Sanae Okasaki Padella Alves

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<https://lattes.cnpq.br/4267157817921101>

Rodrigo Carlos Godoi

Universidade de Vassouras
Vassouras – Rio de Janeiro
<https://lattes.cnpq.br/0070830545648608>

RESUMO: A miopia é um erro refrativo esférico causado pelo poder refrativo excessivo e / ou alongamento axial do olho, que resulta em deslocamento anterior do

foco da retina. Os fatores atribuídos ao surgimento dessa patologia são vários, incluindo causas ambientais e genéticas. Algumas medidas têm sido adotadas a fim de tentar diminuir a ocorrência da miopia no cenário mundial, dentre elas o uso de atropina. A atropina é um antagonista não seletivo do receptor muscarínico da acetilcolina (mAChR). Essa substância têm sido testado em diversas concentrações (1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% 0,025% e 0,01%), entretanto, em altas doses é associada a efeitos colaterais. O objetivo desse estudo foi analisar na literatura a eficácia da atropina na diminuição da progressão da miopia e observar os efeitos colaterais causados frente às concentrações utilizadas. Foi realizada uma busca nas plataformas PubMed, LILACS e SciELO e um total de 27 artigos científicos foram selecionados e incluídos após a aplicação de alguns critérios. Mediante os artigos analisados foi observado que o colírio de atropina obteve eficácia na totalidade dos estudos em que foi utilizado como tratamento. A fotofobia foi o efeito colateral mais relatado dentre os estudos observados, seguido de visão turva e reações alérgicas ao medicamento. Em conclusão, é valido ressaltar que a atropina nas concentrações citadas foi eficaz no controle da miopia, gerando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Mais estudos relacionados aos efeitos colaterais dessa substância na função ocular devem ser feitos, a fim de garantir uma maior segurança.

PALAVRAS-CHAVE: Miopia; Atropina; Progressão.

THE USE OF ATROPINE TO CONTROL THE PROGRESSION OF MYOPIA: EFFICACY AND SIDE EFFECTS

ABSTRACT: Myopia is a spherical refractive error caused by excessive refractive power and/or axial elongation of the eye, which results in an anterior displacement of the retinal focus. There are several factors attributed to the emergence of this pathology, including environmental and genetic causes. Some measures have been taken to try to reduce the occurrence of myopia worldwide, including the use of atropine. Atropine is a non-selective muscarinic acetylcholine receptor (mAChR) antagonist. This substance has been tested at different concentrations (1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 0.025% and 0.01%), however, in high doses it is associated with side effects. The aim of this study was to analyze in the literature the efficacy of atropine in decreasing the progression of myopia and to observe the side effects caused by the concentrations used. The search was performed on PubMed, LILACS and SciELO platforms and a total of 27 scientific articles were selected and included after applying the criteria. Through the articles analyzed, it was observed that atropine eye drops were effective in all studies in which it was used as a treatment. Photophobia was the most reported side effect among the studies observed, followed by blurred vision and allergic reactions to the drug. In conclusion, it is noteworthy that atropine at the aforementioned concentrations was effective in controlling myopia, improving the quality of life of patients. More studies related to the side effects of this substance on eye function should be carried out, in order to ensure greater safety.

KEYWORDS: Myopia; Atropine; Progression

INTRODUÇÃO

A miopia é um problema de saúde pública crescente, sendo o distúrbio ocular mais comum no mundo (BREMONT-GIGNAC D, 2020). Há uma prevalência de 25% dessa epidemia, em pessoas com idade entre 12 a 54 anos, e chega a cerca de 80-90% no leste e sudeste da Ásia (MORGAN IG et al, 2018) gerando um ônus econômico estimado em US \$ 268 bilhões por ano no mundo. (BREMONT-GIGNAC D, 2020).

É definida como um erro refrativo esférico causado pelo poder refrativo excessivo e / ou alongamento axial do olho, que resulta em deslocamento anterior do foco da retina (ANGLE J; WISSMANN DA, 1980). Os sintomas comumente encontrados são: visão embaçada de longe, tonturas, dor de cabeça ou dor nos olhos. Pode ser dividida em miopia axial e refrativa, sendo a primeira relacionada ao alongamento do globo ocular, ocorrendo principalmente na infância e adolescência com um pico de incidência durante o ensino fundamental e progressão até a adolescência (GRZYBOWSKI A et al, 2020), já a segunda envolve elementos refrativos do olho e é mais incomum (LI FF; YAM JC, 2019).

Vários são os fatores relacionados ao surgimento dessa patologia, que incluem causas ambientais e genéticas. São três as causas básicas para o seu desenvolvimento: a relação entre o esforço visual para perto e uma fraca acomodação, predisposição hereditária e relação entre a pressão intraocular e debilidade escleral, sendo que os dois primeiros são mais relacionados ao período inicial da miopia, e o terceiro à progressão da patologia (AVETISOV E, 1990).

Um importante componente anatômico envolvido na gênese da miopia é a esclera, cuja função é de proteger e manter a estrutura esférica do olho, composta por colágeno, fibras elásticas e fibroblastos. Os fibroblastos sintetizam o colágeno tipo I, principal componente da esclera. Uma diminuição na quantidade de colágeno causa afinamento e alongamento da esclera, gerando a miopia (MATTHIJS BLANKESTEIJN W, 2015).

Algumas medidas têm sido adotadas na tentativa de reduzir a progressão miópica, incluindo aumento do tempo ao ar livre, óculos bifocais / progressivos, ortoqueratologia, desfocagem de óculos e lentes de contato e alguns métodos farmacológicos, como o colírio de atropina (MAK CY, et al 2018).

A atropina é um antagonista não seletivo do receptor muscarínico da acetilcolina (mAChR). Do ponto de vista farmacológico, o bloqueio do receptor interrompe a proliferação de fibroblastos esclerais e o consequente alongamento axial do olho (SÁNCHEZ-GONZÁLEZ JM et al, 2020). O uso dessa substância tem sido testado em diversas concentrações: a 0,01%, 0,02%, 0,05%, 0,1% e 1%, e sua eficácia nessas concentrações já se mostrou eficaz (ZHAO Y et al, 2019). Entretanto, as altas doses de concentração de atropina têm sido associadas a vários sintomas colaterais, como fotofobia, risco de catarata e visão embaçada de perto (CHUA WH et al, 2006) além de dilatação pupilar, envenenamento e irritação ocular (ZHAO Y et al, 2019).

A fim de aumentar sua aceitabilidade e conseguir estabelecer a dosagem mais adequada para que haja uma menor ocorrência de efeitos adversos, essa abordagem terapêutica tem sido continuamente estudada, visto que ainda carece de aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) (ZHAO C et al, 2020).

Esse estudo teve como objetivo analisar na literatura (realizar uma revisão integrativa) para analisar a eficácia do uso do colírio de atropina em controlar a progressão da miopia, considerando suas diferentes dosagens e efeitos colaterais, bem como o seu uso em longo prazo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: “Myopia”, “Atropine” e “Progression”, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados em um período de 20 anos (2001-2021), até o mês de agosto, no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado ou artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras patologias ou tratamentos ligados ao tema central e os que não analisavam os efeitos da atropina no controle da progressão da miopia, excluindo também os artigos repetidos e os de revisão de literatura.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 227 trabalhos analisados, 225 foram selecionados da base de dados PubMed, 1 na base de dados LILACS e 1 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados em um período de 20 anos (2001-2021), resultou em um total de 209 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 190 artigos. Desse total, foram incluídos somente os que estavam disponíveis completos em meio eletrônico, obtendo-se um total de 175 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 167 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado, os que haviam duplicação ou eram revisão de literatura, resultando em 27 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

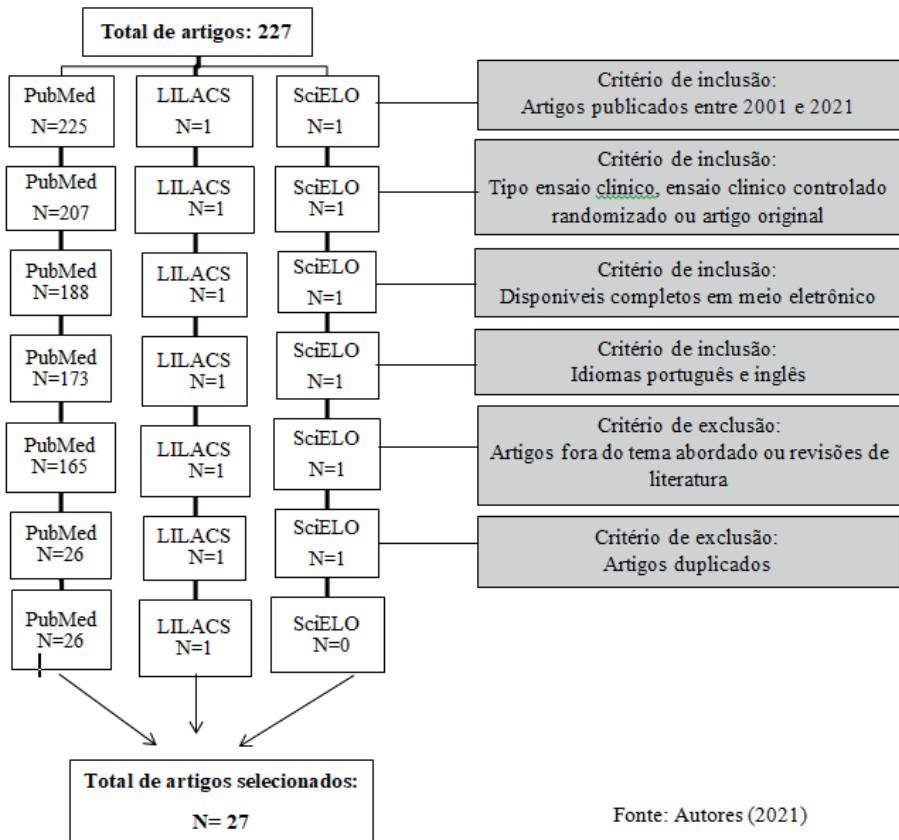


FIGURA 1: Fluxograma para identifica o dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Dentre os artigos resultantes, em todos eles o uso da atropina se mostrou eficaz no controle da progressão da miopia, mesmo diante das diferenças fenotípicas apresentadas. Os estudos analisados utilizaram diferentes concentra es de atropina (0,01%, 0,02%, 0,05%, e 1%), em todos eles os resultados foram positivos, entretanto houve um aumento dos efeitos colaterais conforme o aumento da concentra o de atropina utilizada, conforme descrito na Tabela 1.

Autor	Ano	Amostra	Eficácia	Concentração de atropina	Efeitos Colaterais
Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al.	2018	438	Foi eficaz	0,05%, 0,025% e 0,01%	As concentrações estudadas não demonstraram efeitos colaterais significativos
Yam JC, et al.	2019	438	Foi eficaz	0,05%, 0,025% e 0,01%	Óculos fotocromáticos foram necessários em aproximadamente 30% dos participantes.
Li FF, et al.	2020	383	Foi eficaz	0,05%, 0,025% e 0,01%	Redução pequena na amplitude de acomodação, sintomas de fotofobia de 7,8% em 0,05% de atropina, 6,6% em 0,025% de atropina e 2,1% em 0,01%
Wei S, et al.	2020	220	Foi eficaz	0,01%	Fotofobia em 2,1% e conjuntivite alérgica em 6,4%.
Chia A, et al.	2012	400	Foi eficaz	0,5%, 0,1% e 0,01%	Conjuntivite alérgica e dermatite foram os efeitos adversos mais comuns observados, com 16 casos nos grupos de atropina 0,1% e 0,5%, e nenhum caso no grupo de 0,01%.
Chua WH, et al.	2006	400	Foi eficaz	1%	Nenhum evento adverso sério relacionado à atropina foi relatado
Fu A, et al.	2020	400	Foi eficaz	0,02% e 0,01%	23% (atropina 0,02%) e 24% (atropina 0,01%) apresentaram fotofobia sob luz solar. Também foi relatado leve embaçamento da visão.
Chia A, Lu QS, Tan D.	2016	400	Foi eficaz	0,5%, 0,1% e 0,01%	Os efeitos colaterais não foram relatados
Sacchi M, et al.	2019	52	Foi eficaz	0,01%	9,6% queixaram-se de fotofobia
Zhu Q, et al.	2020	660	Foi eficaz	1%	Fotofobia em 62,1% das crianças, visão turva de perto em 19,7%, reação alérgica em 0,9%, irritação ocular em 18,5% e infecções em 5,4%
Clark TY, Clark RA.	2015	60	Foi eficaz	0,01%	Os efeitos adversos não foram relatados
Polling JR, et al.	2020	124	Foi eficaz	0,5%	Fotofobia e dificuldades de leitura, além de pesadelos em uma criança e deterioração de problemas comportamentais em uma criança com TDAH
Kumaran A, et al	2015	400	Foi eficaz	0,5%, 0,1% e 0,01%	Ao interromper o tratamento foi relatado um rebote miópico
Zhao Q, Hao Q.	2021	80	Foi eficaz	0,01%	Os efeitos colaterais não foram significativos

Fan DS, et al	2007	23	Foi eficaz	1%	4,3% desenvolveu reação alérgica ao medicamento
Loughman J, Flitcroft DI.	2016	14	Foi eficaz	0,01%	Nenhum evento adverso sério nessa concentração foi relatado
Lee JJ, et al.	2006	57	Foi eficaz	0,05%	7 crianças relataram fotofobia pela manhã e 2 apresentaram dificuldade de leitura de perto
McCann S, et al.	2019	250	Foi eficaz	0,01%	Os efeitos adversos ainda não foram relatados
Larkin GL, et al.	2019	198	Foi eficaz	0,01%	Nenhum evento adverso sério nessa concentração relacionado à atropina foi relatado
Yi S, et al	2015	132	Foi eficaz	1%	O principal efeito adverso relatado foi a fotofobia, que se intensificava no verão
Wu PC, Yang YH, Fang PC.	2011	117	Foi eficaz	0,05% e 0,1%	Foi relatado fotofobia devido à midríase e embaçamento da visão de perto
Kothari M, Rathod V.	2017	30	Foi eficaz	1%	Fotofobia intolerável e alergia
Joachimsen L, et al.	2019	56	Foi eficaz	0,01%	Induziu a anisocoria de 1mm
Hieda O, et al.	2021	171	Foi eficaz	0,01%	Três pacientes apresentaram efeitos colaterais de conjuntivite alérgica leve
Wang YR, et al	2017	126	Foi eficaz	0,5%	Os efeitos adversos não foram relatados
Jeon GS, et al	2021	34	Foi eficaz	0,01%	Foi relatado dificuldade temporária de visão de perto (10%), fotofobia (10%) e dilatação leve da pupila (30%)
Cunha CM, et al	2018	60	Foi eficaz	0,025%	Nenhum evento adverso sério relacionado à atropina foi relatado

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados ao uso da atropina no tratamento da progressão da miopia.

Fonte: Autores (2023)

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo evidenciaram que a totalidade dos artigos selecionados (Tabela 1) expôs a atropina como um procedimento eficaz para o tratamento da progressão da miopia. Além disso, dentre todos os outros tratamentos utilizados na tentativa de controle da doença, a atropina foi considerada o tratamento mais eficaz (LI FF; YAM JC, 2019). Ademais, o uso tópico dessa substância, um poderoso antagonista muscarínico,

gera uma diminuição da taxa do alongamento ocular (comprimento axial) – o que contribui significativamente na diminuição da taxa anual da progressão da doença em crianças (SMITH III EA, 2013).

Porém, mesmo com a eficácia já comprovada em diversos estudos (YAM JC et al, 2020; CHIA A et al, 2016; KUMARAN A et al, 2015; LARKIN GL et al, 2019), a dose ideal dessa substância ainda está em pesquisa e não foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) (ZHAO C et al, 2020). Uma das causas para isso, pode ser explicado pelos efeitos colaterais gerados pelo uso da atropina, como fotofobia (LI FF et al, 2020; WEI S et al, 2020; SACCHI M et al, 2019; POLLING JR et al, 2020), dificuldade temporária de visão de perto (LEE JJ et al, 2006; JEON GS et al, 2019), reações alérgicas (FAN DS et al, 2007; HIEDA O et al, 2021), deterioração de problemas comportamentais em uma criança com TDAH (POLLING JR et al, 2020), infecções, visão turva e dilatação leve da pupila (Tabela1).

É preciso analisar as concentrações utilizadas, já que os efeitos colaterais são mais intensos em certas concentrações e, embora tenha se mostrado como um tratamento satisfatório, sua eficácia é dose dependente (ZHU Q et al, 2020). Um estudo realizado em 2006, em crianças asiáticas de 6 a 12 anos demonstrou que o grupo de atropina a 1% demonstrou ser o mais eficaz (78%), seguido pelo grupo de 0,5% (75%), grupo de 0,1% (70%) e grupo de 0,01% (50%) (CHUA WH et al, 2006).

Além disso, a maior concentração de atropina (comumente 1%) foi inicialmente investigada e considerada substancialmente eficaz em retardar o alongamento axial entre 70% e até 94% em ensaios bem conduzidos (TRAN HDM et al, 2018). Porém, essa concentração foi a responsável por gerar a maior parte dos efeitos adversos relatados (ZHAO C et al, 2020), que incluem fotofobia e reações alérgicas. As doses mais baixas (0,5%, 0,1%, 0,05% 0,025% e 0,01%) também tem um efeito satisfatório no controle da progressão da miopia (CLARK TY et al, 2015; ZHAO Q, HAO Q, 2021; LOUGHMAN J, FLITCROFT DI, 2016; CUNHA CM et al, 2018).

Em um estudo duplo-mascarado, randomizado, controlado por placebo, realizado em Hong Kong, 438 crianças chinesas entre 4 a 12 anos de idade, foram designadas para receber 0,05%, 0,025% ou 0,01% de atropina. Nele os autores concluíram que 0,05%, 0,025% e 0,01% de colírio de atropina pode reduzir a progressão da miopia de uma maneira dependente da dose. Das concentrações utilizadas, a atropina a 0,05% foi mais eficaz para controlar a progressão da miopia (YAM JC et al, 2019). Além disso, um estudo de 2020 com 400 crianças míopes que receberam 0,02% e 0,01% evidenciou que a concentração de 0,02% foi mais expressiva no tratamento da miopia em comparação com a de 0,01% (FU A et al, 2020). Tais resultados corroboram para o fato de que a eficácia da atropina no controle da miopia é dose dependente, visto que seu nível de eficácia diminui conforme a concentração.

Já quando o comparativo são os efeitos adversos, nas concentrações mais baixas

eles são bem menos significativos (YAM JC et al, 2019). Na concentração de 0,01% foi analisado que a atropina quase não possui eventos adversos, apenas em alguns estudos foi retratado fotofobia, dificuldade temporária de visão de perto e reações alérgicas, conforme mostra a Tabela 1. Ademais, foi associada a melhor tolerabilidade, com efeito rebote mínimo (CHIA A et al, 2014). Um estudo de 2012 com 400 crianças relatou que a atropina 0,01% tem efeitos colaterais mínimos em comparação com a atropina a 0,1% e 0,5% e sua eficácia, apesar um pouco menor do que as outras concentrações, é comparável no controle da progressão da miopia (CHIA A et al, 2012).

Vale ressaltar que o uso do tratamento da miopia com atropina tem se mostrado satisfatório, e embora algumas outras estratégias também sejam usadas para o controle da doença, como maior tempo ao ar livre, uso de lentes específicas, ortoqueratologia, óculos bifocais, o colírio de atropina na concentração adequada tem se mostrado como um tratamento promissor na tentativa de retardar a progressão da doença. (YAM JC et al, 2019)

Houveram algumas limitações para a realização desse estudo, dentre elas a falta de informação específica para cada concentração, como por exemplo, os efeitos colaterais específicos de cada uma. Além disso, por ser um tema ainda novo, muito ainda tem que ser estudado, de modo que todos os gêneros étnicos e raciais sejam abordados nos estudos, para que todos os vieses de possíveis efeitos colaterais sejam respaldados, de modo que haja maior segurança para o seu uso e os pacientes possam ter uma melhor qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Por fim, vale ressaltar que o tratamento com atropina se mostrou eficaz no tratamento de controle da progressão da miopia. Ainda há a necessidade de um ajuste na concentração, mas a concentração que parece ideal é a de 0,01%, que possui menor efeito colateral. O uso dessa substância parece promissor, mas muito ainda deve ser estudado para garantir a segurança plena dos usuários.

REFERÊNCIAS

Angle J, Wissmann DA. **The epidemiology of myopia**. Am J Epidemiol 1980; 111 (2): 220–228.

Avetisov E. **Myopia in children**. In Taylor D, ed. Pediatric Ophthalmology. London: Blackwell Scientific Publication, 1990; 21: 278-291.

Bremond-Gignac D. **Myopie de l'enfant [Myopia in children]**. Med Sci (Paris). 2020 Aug-Sep;36(8-9):763-768.

Chia A, et al. **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 Feb;119(2):347-54.

Chia A , Chua W-H , Wen L , *et al.* **Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%.** Am J Ophthalmol 2014;157:451–7

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. 2016 Feb;123(2):391-399.

Chua WH, *et al.* **Atropine for the treatment of childhood myopia.** Ophthalmology. 2006 Dec;113(12):2285-91.

Cunha CM, Correia RJB, Cunha JT. **Diminuição da progressão da miopia com atropina de 0,025%.** Rev Bras Oftalmol. 2018; 77 (2): 72-5.

Clark TY, Clark RA. **Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia.** J Ocul Pharmacol Ther. 2015 Nov;31(9):541-545.

Fan DS, *et al.* **Topical atropine in retarding myopic progression and axial length growth in children with moderate to severe myopia: a pilot study.** Jpn J Ophthalmol. 2007 Jan-Feb;51(1):27-33.

Fu A, *et al.* **Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: low-dose atropine and myopia progression.** Br J Ophthalmol. 2020 Nov;104(11):1535-1541.

Grzybowski A, *et al.* **A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide.** BMC Ophthalmology. 2020;20(1) 7-16.

Hieda O, *et al*; ATOM-J. Study Group. **Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study.** Jpn J Ophthalmol. 2021 May;65(3):315-325.

Jeon GS, *et al.* **Analysis of treatment response about low-dose (0.01%) atropine eye-drops in myopic children.** Eur J Ophthalmol. 2021 Aug 16;11206721211038817.

Joachimsen L, *et al.* **A Pilot Study on the Efficacy and Safety of 0.01% Atropine in German Schoolchildren with Progressive Myopia.** Ophthalmol Ther. 2019 Sep;8(3):427-433.

Kothari M, Rathod V. **Efficacy of 1% atropine eye drops in retarding progressive axial myopia in Indian eyes.** Indian J Ophthalmol. 2017 Nov;65(11):1178-1181.

Kumaran A, Htoon HM, Tan D, Chia A. **Analysis of Changes in Refraction and Biometry of Atropine- and Placebo-Treated Eyes.** Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Aug;56(9):5650- 5655

Larkin GL, *et al.* **Atropine 0.01% Eye Drops for Myopia Control in American Children: A Multiethnic Sample Across Three US Sites.** Ophthalmol Ther. 2019 Dec;8(4):589-598.

Lee JJ, *et al.* **Prevention of myopia progression with 0.05% atropine solution.** J Ocul Pharmacol Ther. 2006 Feb;22(1):41-46.

Li FF, Yam JC. **Low-Concentration Atropine Eye Drops for Myopia Progression.** Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2019 Sep-Oct;8(5):360-365.

Li FF, Kam KW, Zhang Y, *et al.* **Differential Effects on Ocular Biometrics by 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine: Low-Concentration Atropine for Myopia Progression Study.** *Ophthalmology.* 2020 Dec;127(12):1603-1611.

Loughman J, Flitcroft DI. **The acceptability and visual impact of 0.01% atropine in a Caucasian population.** *Br J Ophthalmol.* 2016 Nov;100(11):1525-1529.

Mak CY, *et al.* **Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review.** *Hong Kong Med J.* 2018 Dec;24(6):602-609

Matthijs Blankesteijn W. **Has the search for a marker of activated fibroblasts finally come to an end?.** *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2015;88:120-123.

McCran S, *et al.* **Myopia Outcome Study of Atropine in Children (MOSAIC): an investigator-led, double-masked, placebo-controlled, randomised clinical trial protocol.** *HRB Open Res.* 2019 Jul;23(2)15-27.

Morgan IG, French AN, Ashby RS, *et al.* **The epidemics of myopia: Aetiology and prevention.** *Prog Retin Eye Res.* 2018 Jan;62:134-149.

Polling JR, *et al.* **A 3-year follow-up study of atropine treatment for progressive myopia in Europeans.** *Eye (Lond).* 2020 Nov;34(11):2020-2028.

Sacchi M, Serafino M, Villani E, *et al.* **Efficacy of atropine 0.01% for the treatment of childhood myopia in European patients.** *Acta Ophthalmol.* 2019 Dec;97(8):e1136-e1140.

Sánchez-González JM, *et al.* **The Combined Effect of Low-dose Atropine with Orthokeratology in Pediatric Myopia Control: Review of the Current Treatment Status for Myopia.** *J Clin Med.* 2020 Jul 24;9(8):2371-2380.

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.

Tran HDM, *et al.* **A Review of Myopia Control with Atropine.** *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018 Jun;34(5):374-37

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 Jul;96(27):e7371

Wei S, *et al.* **Safety and Efficacy of Low-Dose Atropine Eyedrops for the Treatment of Myopia Progression in Chinese Children: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Ophthalmol.* 2020 Nov 1;138(11):1178-1184.

Wu PC, Yang YH, Fang PC. **The long-term results of using low-concentration atropine eye drops for controlling myopia progression in schoolchildren.** *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011 Oct;27(5):461-466.

Yam JC, *et al.* **Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control.** *Ophthalmology.* 2019 Jan;126(1):113-124.

Yam JC, *et al.* **Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report.** *Ophthalmology.* 2020 Jul;127(7):910-919.

Yi S, *et al.* **Therapeutic effect of atropine 1% in children with low myopia.** *J AAPOS.* 2015 Oct;19(5):426-429.

Zhao Y, *et al.* **Atropine 0.01% eye drops slow myopia progression: a systematic review and Meta-analysis.** *Int J Ophthalmol.* 2019 Aug 18;12(8):1337-1343.

Zhao C, Cai C, Ding Q, Dai H. **Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis.** *BMC Ophthalmol.* 2020 Dec 7;20(1):478-492.

Zhao Q, Hao Q. **Clinical efficacy of 0.01% atropine in retarding the progression of myopia in children.** *Int Ophthalmol.* 2021 Mar;41(3):1011-1017.

Zhu Q, *et al.* **Efficacy and Safety of 1% Atropine on Retardation of Moderate Myopia Progression in Chinese School Children.** *Int J Med Sci.* 2020 Jan 1;17(2):176-181.