

抗 VEGF 与激光治疗 1 型早产儿视网膜病变的 Meta 分析

熊 期¹, 张 超², 蔡小军¹, 余爱华¹, 柯 敏¹

引用:熊期,张超,蔡小军,等. 抗 VEGF 与激光治疗 1 型早产儿视网膜病变的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2021;21(2):285-290

作者单位:¹(430071)中国湖北省武汉市,武汉大学中南医院眼科;²(442000)中国湖北省十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)循证医学中心

作者简介:熊期,毕业于武汉大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:成人及小儿眼底病。

通讯作者:柯敏,博士,眼科主任,主任医师,博士研究生导师,研究方向:青光眼及眼底病学. keminyk@163.com

收稿日期:2020-03-27 修回日期:2020-12-28

摘要

目的:系统评价抗 VEGF 与激光治疗 1 型早产儿视网膜病变(ROP)的疗效分析。

方法:通过计算机检索 PubMed、EMbase、CBM、The Cochrane Library、WanFang Data、CNKI 和 VIP 数据库,收集比较抗 VEGF 与激光用于治疗 1 型 ROP 疗效的随机对照试验(RCT),检索时限均从建库至 2020-01-06,按照纳入与排除标准提取资料,行质量评价后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。

结果:共纳入 6 个 RCT。Meta 分析结果显示:抗 VEGF 与激光组相比,复发率无差异[RR = 0.94, 95% CI (0.17 ~ 5.23), P = 0.94];亚组分析 I 区有差异[RR = 0.17, 95% CI (0.05 ~ 0.62), P = 0.007]; II 区无差异[RR = 2.20, 95% CI (0.07 ~ 73.48), P = 0.66]。与激光组相比,再治疗率无差异[RR = 2.36, 95% CI (0.70 ~ 7.99), P = 0.17],亚组分析 I 区无差异[RR = 0.33, 95% CI (0.01 ~ 7.50), P = 0.49]; II 区有差异[RR = 13, 95% CI (1.84 ~ 92.01), P = 0.01]。两者不良反应发生率无差异[RR = 0.87, 95% CI (0.54 ~ 1.40), P = 0.57]。

结论:激光和抗 VEGF 疗效相当,但在降低 I 区复发率方面抗 VEGF 则更有优势,降低 II 区再治疗率方面激光更有优势。

关键词:抗 VEGF;激光;早产儿视网膜病变;Meta 分析;系统评价;随机对照试验

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.19

Anti-VEGF and laser therapy for type 1 retinopathy of prematurity: a Meta analysis

Qi Xiong¹, Chao Zhang², Xiao-Jun Cai¹, Ai-Hua Yu¹, Min Ke¹

¹Department of Ophthalmology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China; ²Department

of Evidence - Based Medicine Center, Taihe Hospital, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Min Ke. Department of Ophthalmology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China. keminyk@163.com

Received:2020-03-27 Accepted:2020-12-28

Abstract

• **AIM:** To systematically evaluate the effect of anti-VEGF and laser treatment on type 1 retinopathy of prematurity (ROP).

• **METHODS:** Randomized controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of anti-VEGF and laser therapy for type 1 ROP were retrieved from PubMed, EMbase, CBM, The Cochrane Library, WanFang Data, CNKI and VIP databases. The search time was from the establishment of the databases to January 2020. The data were extracted according to the inclusion and exclusion criteria. After quality evaluation, then Meta - analysis was made by Revman 5.3 software.

• **RESULTS:** A total of 6 RCTs were included. The results of Meta - analysis showed that: there was no statistical difference in the recurrence incidence between anti-VEGF group and laser group [RR = 0.94, 95% CI (0.17 - 5.23), P = 0.94]; subgroup analysis revealed a statistical significant in zone I [RR = 0.17, 95% CI (0.05 - 0.62), P = 0.007], while zone II has no statistical significant [RR = 2.20, 95% CI (0.07 - 73.48), P = 0.66]. Compared with the laser group, the retreatment rate [RR = 2.36, 95% CI (0.70 - 7.99), P = 0.17] was statistical significant; There was no significant difference in subgroup analysis of zone I [RR = 0.33, 95% CI (0.01 - 7.50), P = 0.49], while the difference in zone II [RR = 13, 95% CI (1.84 - 92.01), P = 0.01] was statistically significant. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [RR = 0.87, 95% CI (0.54 - 1.40), P = 0.57].

• **CONCLUSION:** Laser and anti - VEGF treatment are equally effective. Anti-VEGF has less recurrence rate in zone I while laser is more effective in the retreatment rate in zone II.

• **KEYWORDS:** anti - VEGF; laser; retinopathy of prematurity; Meta - analysis; systematic review; randomized controlled trial

Citation: Xiong Q, Zhang C, Cai XJ, et al. Anti-VEGF and laser therapy for type 1 retinopathy of prematurity: a Meta analysis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(2):285-290

0 引言

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)特征性的眼底改变是出现病理性新生血管伴纤维化,其发生主要与胎儿器官发育不成熟及低体质量密切相关^[1-2]。ROP是引发儿童盲的重要原因之一,Blencowe等研究发现,早在2010年就有184700例早产儿发展为不同程度的ROP,其中约2万例视力严重受损甚至失明,12300例出现轻至中度视觉障碍^[3-4]。近年来研究表明尽早发现1型ROP并予以恰当的治疗可显著降低ROP致盲率^[4-5]。以往ROP的首选治疗是激光,但该设备昂贵,且对医生水平要求较高,在基层医院难以普及,同时激光治疗会导致视野丧失、高度近视及视网膜脱离等严重并发症,因此备受争议^[6-8]。近年来,临床上玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),抗VEGF作为新一代临床用药,具有操作简单,医生学习曲线短,患儿无需全身麻醉,基层医院即可实施等优势,且临床上取得较好的疗效,近年来被广泛用于ROP的治疗^[8-10]。关于激光和抗VEGF治疗1型ROP的临床对照报道日益增多,但孰优孰劣尚无定论。为此,本研究旨在通过Meta分析,探讨激光对比抗VEGF在1型ROP治疗过程中的疗效和安全性,为指导临床决策提供依据。

1 资料和方法

1.1 资料 由2名研究员分别通过计算机检索PubMed、EMbase、CBM、The Cochrane Library、WanFang Data、CNKI和VIP数据库,收集有关抗VEGF药物与激光比较治疗1型ROP的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),检索时间范围设定为建库到2020-01-06。英文检索词包括:retinopathy of prematurity、ROP、Anti-vascular endothelial growth factor、Anti-VEGF drugs、Bevacizumab、Ranibizumab、Conbercept、Aflibercept、Laser;中文检索词包括:早产儿视网膜病变、激光、抗血管内皮生长因子、雷珠单抗等。纳入标准:(1)研究类型为RCT;(2)研究对象为诊断为1型ROP的早产儿(出生胎龄<37周);(3)干预措施:试验组玻璃体腔内注射抗VEGF药物治疗,对照组采用激光治疗;(4)结局指标:1)复发率;2)再次治疗率;3)不良反应发生率。排除标准:(1)急进型ROP及病变4期及以上的ROP;(2)干预措施或结局指标不符的文献;(3)非中、英文文献;(4)重复报告及没有原始数据的研究;(5)无结局指标或结局指标无法获取的文献。

1.2 方法 文献筛选和资料提取由2位评价员独立筛选文献、提取数据等相关资料,提取后对其结果交叉核对,确定无误,若核对结果遇分歧,则交由第三方协商判断。资料提取内容主要:(1)纳入研究的基本信息,即文题、作者、发表时间、杂志等;(2)研究对象的基线特征,即各样本数、出生胎龄和出生体质量等;(3)干预措施,即具体细节、随访时间;(4)偏倚风险评价的相关要素;(5)结局指标,即复发率、再治疗率及并发症和具体的数据。纳入研究的偏倚风险评价根据Cochrane手册的RCT偏倚风险评价工具,由2位评价员独立进行评价并交叉核对结果。

统计学分析:采用RevMan 5.3软件进行统计分析。二分类变量(复发率、再治疗率、不良反应发生率)采用风险比(risk ratio, RR)及95%可信区间(confidence interval,

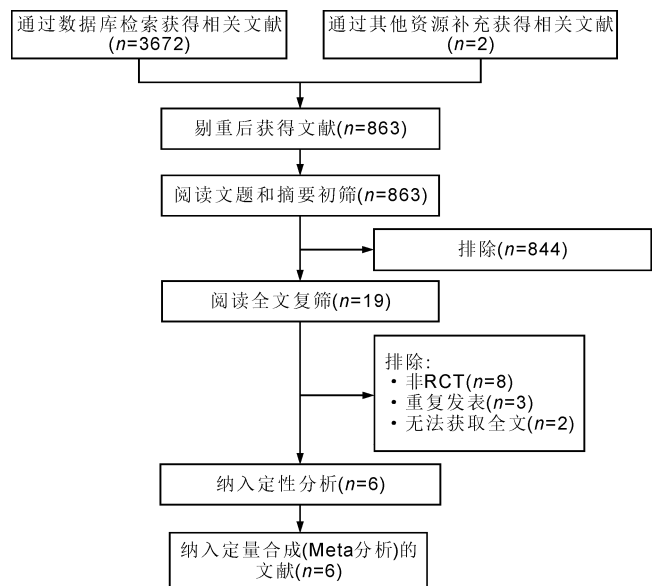


图1 文献检索流程及结果。

CI)为效应分析统计量。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。异质性大小通过 χ^2 检验并结合 I^2 定量判断。若各研究结果间未见统计学异质性($I^2 < 50\%$),采用固定效应模型;若存在统计学异质性($I^2 \geq 50\%$),则行随机效应模型分析,并寻找异质性的来源,明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析处理,或只行描述性分析。采用Egger法检验发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初检共检索出3672篇文献,按照纳入和排除标准筛选,共获取6项RCT^[11-16]。文献筛选流程和结果见图1。

2.2 纳入研究的文献基本特征及偏倚风险的评价结果 各项研究基本特征的汇总结果见表1,偏倚风险评估的汇总结果见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 复发率 共纳入5项RCT^[11-15],以例数分析,各研究结果间存在异质性,且有统计学意义($I^2 = 75\%$),采用随机效应模型,分析结果显示两组复发率方面差异无统计学意义[RR=0.94,95%CI(0.17~5.23), $P = 0.94$],亚组分析结果显示,I区抗VEGF复发率低于激光组,差异有统计学意义[RR=0.17,95%CI(0.05~0.62), $P = 0.007$],II区复发率两者差异无统计学意义[RR=2.20,95%CI(0.07~73.48), $P = 0.66$](图3);以眼数分析复发率显示,两者差异无统计学意义[RR=7.53,95%CI(0.98~58.07), $P = 0.05$](图4)。

2.3.2 再次治疗率 共纳入5个RCT^[12-16]。以例数进行分析,各研究结果异质性无统计学意义($I^2 = 50\%$),采用随机效应模型。结果表明两者再治疗率差异无统计学意义[RR=2.36,95%CI(0.70~7.99), $P = 0.17$],进一步行亚组分析,I区再治疗率方面差异无统计学意义[RR=0.33,95%CI(0.01~7.50), $P = 0.49$],II区激光再治疗率低于抗VEGF组,且差异有统计学意义[RR=13,95%CI(1.84~92.01), $P = 0.01$](图5),以眼数进行分析结果显示,II区抗VEGF与激光组差异无统计学意义[RR=7.53,95%CI(0.98~58.07), $P = 0.05$](图6)。

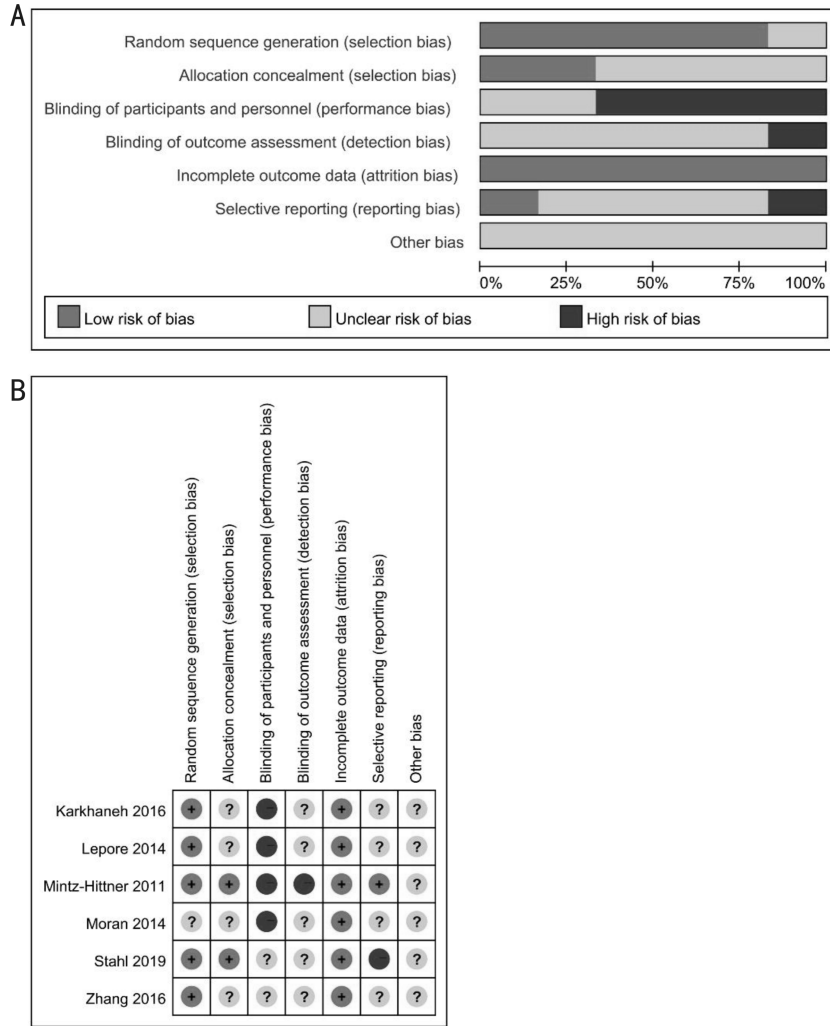


图 2 纳入研究的偏倚风险评价。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	样本量 (T/C, 例)	出生胎龄 (T/C, 周)	出生体质量 (T/C, g)	干预措施		随访 时间 (mo)	结局指标
				T	C		
Mintz-Hittner 等 ^[11] 2011	70/73	24.4±1.3/ 24.4±1.5	656.6±129.0/ 670.7±157.3	Bevacizumab	激光	8	①③
Lepore 等 ^[12] 2014	13/13	25.7±1.8/ 25.7±1.8	664.2±87.1/ 664.2±87.1	Bevacizumab	激光	9	①②③
Moran 等 ^[13] 2014	14/14	-	-	Bevacizumab	激光	24	①②
Karkhaneh 等 ^[14] 2016	43/36	28.4±2.0/ 28.5±2.0	1133.0±344.0/ 1202.0±321.0	Bevacizumab	激光	22.5	①②③
Zhang 等 ^[15] 2016	25/25	29.0±1.6/ 28.3±1.8	1220.0±320.0/ 1060.0±240.0	Ranibizumab	激光	6	①②③
Stahl 等 ^[16] 2019	73/69	25.3±1.9/ 26.2±1.9	791.0±244.0/ 831.0±284.0	Ranibizumab	激光	6	②③

注: T: 抗 VEGF 组; C: 激光组; ①: 复发; ②: 再治疗; ③: 并发症。

2.3.3 不良反应发生率 共有 5 个 RCT^[11,13-16] 报告了不良反应, 以例数进行分析, 各研究结果异质性无统计学意义 ($I^2=0\%$), 采用固定效应模型。结果表明两组不良反应发生率差异无统计学意义 [$RR=0.87, 95\%CI(0.54\sim1.40)$, $P=0.57$], 亚组分析显示, I 区差异无统计学意义 [$RR=0.33, 95\%CI(0.01\sim7.50)$, $P=0.49$], II 区两组均无并发症

发生 (图 7)。以眼数分析各研究结果未见异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.61$), 遂进行固定效应模型分析, 结果表明两组差异无统计学意义 [$RR=0.40, 95\%CI(0.09\sim1.68)$, $P=0.21$], I 区不良反应发生率 [$RR=0.21, 95\%CI(0.01\sim4.34)$, $P=0.31$] 和 II 区不良反应发生率 [$RR=0.51, 95\%CI(0.10\sim2.72)$, $P=0.43$] 差异均无统计学意义 (图 8)。

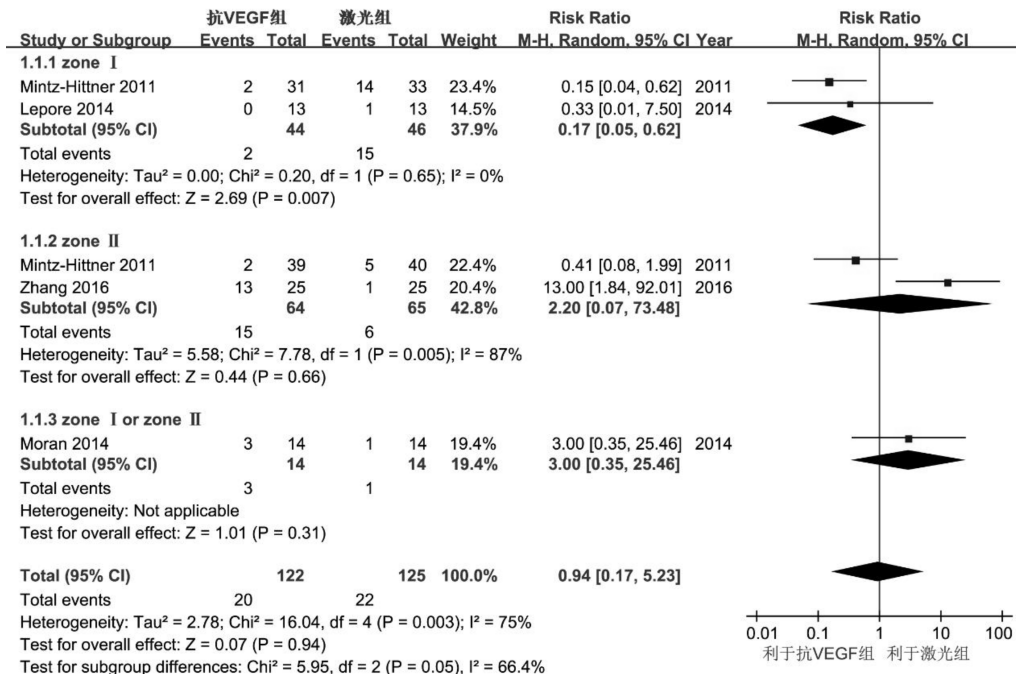


图3 抗VEGF与激光治疗1型ROP复发率(以例数统计)的Meta分析。



图4 抗VEGF与激光治疗1型ROP复发率(以眼数统计)的Meta分析。

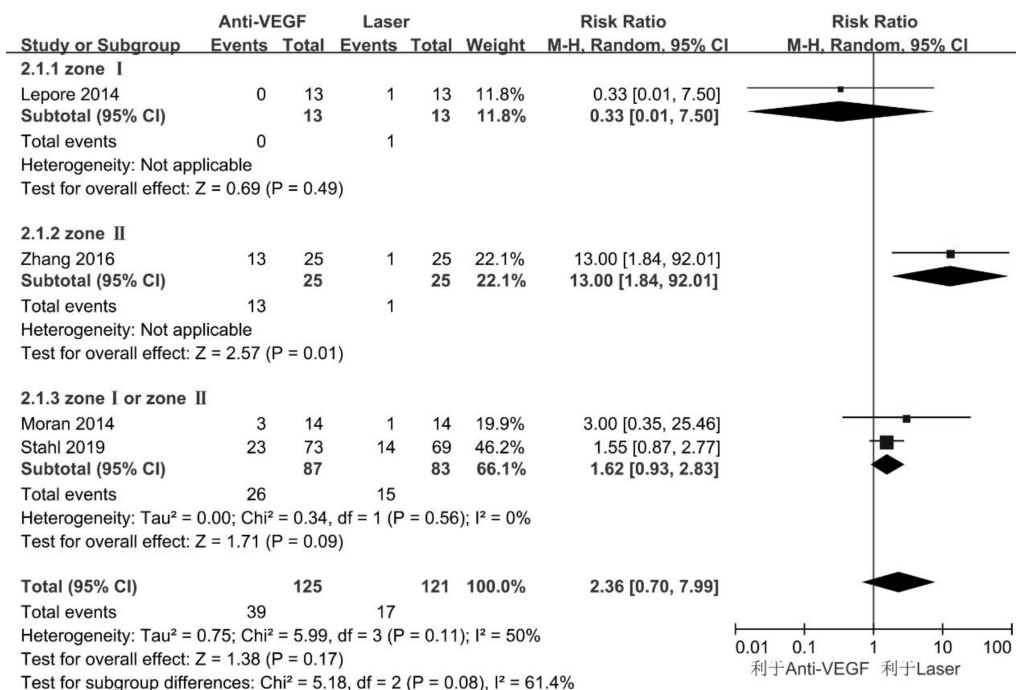


图5 抗VEGF与激光治疗1型ROP再治疗率(以例数统计)的Meta分析。

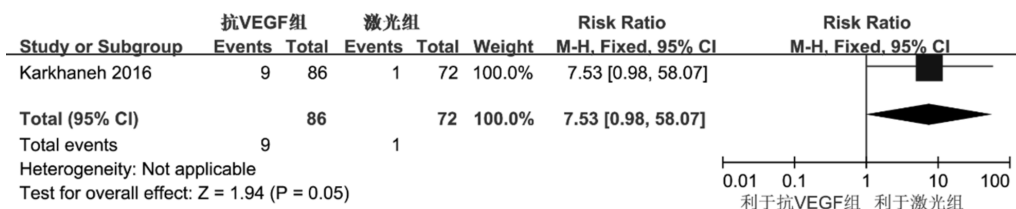


图6 抗VEGF与激光治疗1型ROP再治疗率(以眼数统计)的Meta分析。

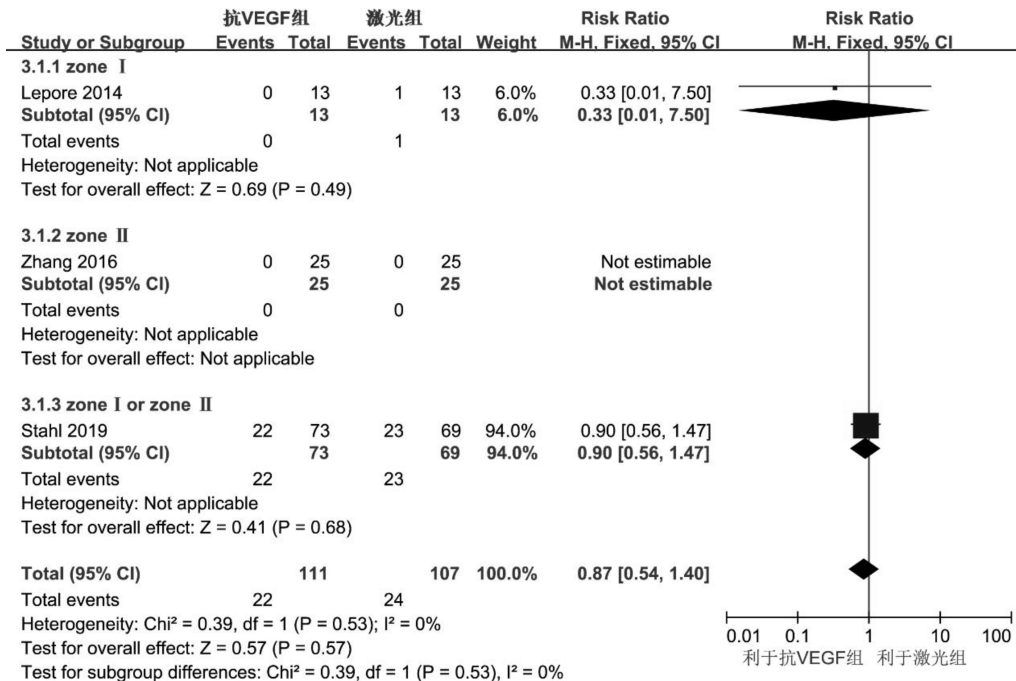


图 7 抗 VEGF 与激光治疗 1 型 ROP 并发症(以例数统计)的 Meta 分析。

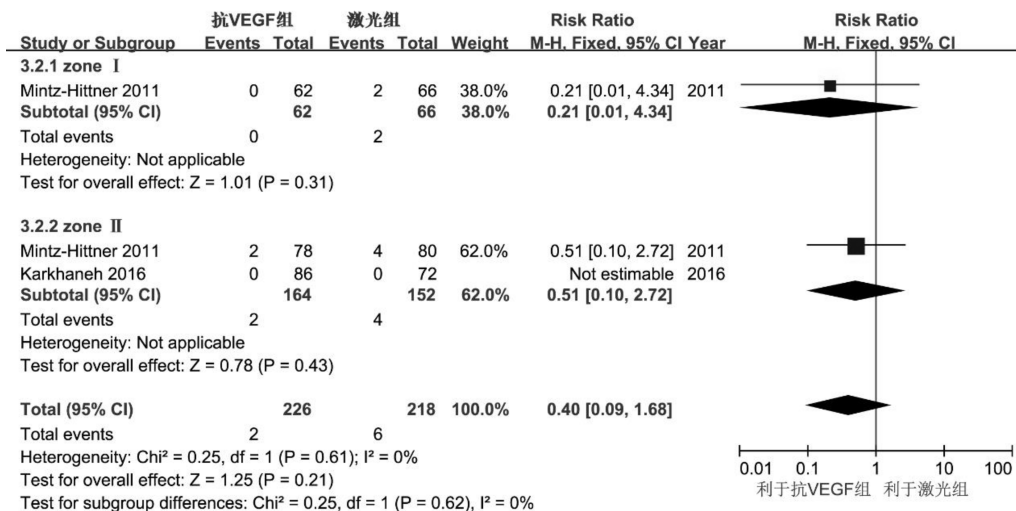


图 8 抗 VEGF 与激光治疗 1 型 ROP 并发症(以眼数统计)的 Meta 分析。

2.4 敏感性分析 通过逐一剔除单项研究的方法,采用 RevMan5.3 软件对复发率、再治疗率和并发症进行敏感性分析。合并效应量与之前变化不明显,说明结果稳定可靠。本研究发现,在复发率和再治疗率的研究中剔除 Zhang 等^[15]研究后,结果均无统计学意义(复发率:RR = 0.44,95% CI (0.12 ~ 1.55), P = 0.20;再治疗率:RR = 1.55,95% CI (0.89 ~ 2.68), P = 0.12),但异质性均降低(复发率:I² = 43%;再治疗率:I² = 0%)。说明此项研究是该异质性的主要来源。其余结局指标的统计分析量均未发生明显变化,说明本研究结果可靠稳定。

2.5 发表偏倚分析 发表偏倚采用 Egger 检验,复发率 (t = 0.8383, P = 0.4634) 和再治疗率 (t = 0.458, P = 0.6919),结果表明存在发表偏倚的可能性较小。

3 讨论

ROP 是视网膜血管发育异常导致的眼病,早在 2012 年报道全球每年大约有 1 500 万的早产儿出生,占比 10%,不同国家发病率存在较大差异,中国 ROP 发病率达 15.2%,早期发现并给予恰当的治疗是防治 ROP 的关键

因素^[2,17]。该病的发病机制尚不明确,目前公认的主要因素为高浓度氧所致氧自由基的损害和新生血管的形成。提前脱离母体的胚胎,视网膜未发育成熟,对氧十分敏感,吸入浓度较高的氧可致血管收缩,进而引起视网膜缺氧。缺氧的视网膜在大量的血管增生因子刺激下形成新生血管,其中最主要的血管增生因子是 VEGF。关于 ROP 治疗目前主要有激光和近几年来流行的抗 VEGF,激光因其常伴有治疗不足、过度治疗(视网膜灼伤、视网膜裂孔、渗出性视网膜脱离)、玻璃体出血、角膜灼伤等一系列并发症,以及对眼科医生技术水平要求较高,限制其在临床上的广泛应用,而抗 VEGF 药物作为近几年的研究热点,因其疗效佳、并发症少以及易操作性在临床上备受青睐。近年来,有大量研究报道抗 VEGF 对比激光治疗 ROP 的疗效及安全性分析,结果不尽相同^[11-16]。Li 等^[18]对两者治疗急性进展性后部型 ROP 和 1 型 ROP 的疗效进行系统评价,发现激光疗效优于抗 VEGF,但抗 VEGF 更安全。众所周知,不同类型及不同分区的 ROP 疗效各异,该系统评价未单独对 ROP 的类型及分区进行分析。

本研究旨在评价激光和抗 VEGF 对 I 型 ROP 的疗效,并根据分区行亚组分析,研究表明两组在复发率方面无统计学差异,但对其行亚组分析发现, I 区激光组更容易复发,而 II 区两者无统计学差异,此研究结果与 Mintz-Hittner 等^[11]结果一致,推测可能因 I 区病灶离黄斑区位置较近,激光操作难度明显增加,且激光医生的技术水平不一,导致激光的质和量难以保证,容易复发。再者,不同分区的新生血管增殖分化有差异,对 VEGF 的依赖程度不同^[11,19-20],我们推测, I 区 ROP 的 VEGF 应答率可能较 II 区高,因此,抗 VEGF 效果较好。此结果也提示我们,临床上 I 区的治疗采用抗 VEGF 更具优越性。部分病例复发后,可能不需要再次治疗,病灶便可自然消退,复发不等同于再治疗,因此,此次研究我们纳入了再治疗率的比较,能更好的对疗效进行评估。从再治疗率方面分析,两组结果无统计学差异,但进一步行亚组分析发现, II 区激光治疗组明显优于抗 VEGF 治疗组,这与 Gotz-Wieckowska 等^[21]研究结果一致,众所周知,激光斑的质和量是激光治疗成功与否的关键因素, II 区激光治疗相对 I 区更容易掌控,术后更不易出现无灌注区,增加其治疗的成功率^[14,19]。此结果提示, II 区 ROP 治疗激光更优,但因激光治疗对视网膜具有破坏性,可导致不可逆转的视野缺损,因此,临床上选择激光治疗需要谨慎。两者在并发症方面无统计学差异,这与 Kuo 等^[22]研究结果一致,因受纳入研究时间的随访时间及随访指标如视野评估的影响,结果可能会有偏倚。

本研究存在的不足与展望:(1)每个结局指标涉及的研究数较少,结局指标较为分散;(2)部分研究结果给与的参数不一致,部分纳入研究指标为例数,部分为眼数,需对结果进行单独分析;(3)不同抗 VEGF 药物疗效可能不同,部分研究表明,贝伐单抗疗效优于雷珠单抗,也有研究表明,两者疗效相当^[10,23-24],因研究数量少,结局指标分散,无法行亚组分析。基于本研究结果提示,激光与抗 VEGF 治疗 I 型 ROP 疗效相当,但在降低 I 区复发率方面抗 VEGF 更有优势,降低 II 区再治疗率方面激光更有优势。因纳入的 RCT 较少,尚需开展更多高质量临床研究来进一步验证。

参考文献

- 1 戴芸. 早产儿视网膜病变(ROP)的发生率及高危因素分析对临床筛查的指导意义. 中外女性健康研究 2017;20:52-56
- 2 张建军. 早产儿视网膜病变筛查结果及高危因素分析. 中国妇幼保健 2017; 32(19):4707-4709
- 3 Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379(9832): 2162-2172
- 4 Lawn JE, Davidge R, Paul VK, et al. Born Too Soon: Care for the preterm baby. *Reprod Health* 2013; 10 (Suppl 1): S5
- 5 Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity - Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12): 1684-1696
- 6 Mueller B, Salchow DJ, Waffenschmidt E, et al. Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone. *Br J Ophthalmol* 2017;101(3): 365-370

- 7 Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Treatment of type I retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *J Aapos* 2015; 19(2): 140-144
- 8 Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, et al. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology* 2015;122(5): 1008-1015
- 9 Yoon JM, Shin DH, Kim SJ, et al. Outcomes after Laser Versus Combined Laser and Bevacizumab Treatment for Type 1 Retinopathy of Prematurity in Zone I. *Retina* 2017;37(1): 88-96
- 10 Gunay M, Sukgen EA, Celik G, et al. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey. *Curr Eye Res* 2017; 42(3): 462-469
- 11 Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-615
- 12 Lepore D, Quinn GE, Molle F, et al. Intravitreal Bevacizumab versus Laser Treatment in Type 1 Retinopathy of Prematurity Report on Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2212-2219
- 13 Moran S, O'Keefe M, Hartnett C, et al. Bevacizumab versus diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmologica* 2014;92(6): E496-E497
- 14 Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone - II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmologica* 2016;94(6): E417-E420
- 15 Zhang GM, Yang MM, Zeng J, et al. Comparison of Intravitreal Injection of Ranibizumab Versus Laser Therapy for Zone II Treatment- Requiring Retinopathy of Prematurity. *Retina* 2017; 37(4): 710-717
- 16 Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10208): 1551-1559
- 17 World Health Organization. Born too soon: the global actionreport on preterm birth. World Health Organization.
- 18 Li Z, Zhang Y, Liao Y, et al. Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). *BMC Ophthalmol* 2018;18(1): 19
- 19 Xiang N, Zhao MJ, Li XY, et al. Redundant Mechanisms for Vascular Growth Factors in Retinopathy of Prematurity *in vitro*. *Ophthalmic Res* 2011; 45(2): 92-101
- 20 Lorenz B, Stieger K, Jager M, et al. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity a longitudinal fluorescein angiographic study. *Retina* 2017;37(1): 97-111
- 21 Gotz-Wieckowska A, Kociecki J, Burchardt-Kroll E, et al. The results of diode treatment of active phase of retinopathy of prematurity. *Klin Oczna* 2003; 105(6): 395-397
- 22 Kuo HK, Sun IT, Chung MY, et al. Refractive Error in Patients with Retinopathy of Prematurity after Laser Photocoagulation or Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmologica* 2015;234(4): 211-217
- 23 Chen SN, Lian IB, Hwang YC, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity comparison between ranibizumab and bevacizumab. *Retina* 2015;35(4): 667-674
- 24 Erol MK, Coban DT, Sari ES, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78(6): 340-343