

Data de publicação: 1 de Julho de 2020

## **Implante intraocular biodegradável de dexametasona no Edema Macular por oclusão de ramo ou veia central retineana, refratário a Anti-VEGF: meta-analise.**

Idevaldo Floriano; Antonio Silvinato; Wanderley Marques Bernardo.

### **INTRODUÇÃO**

Uma das principais causas de perda da visão indolor é a obstrução da veia retineana que pode ocorrer devido a trombose em veia central, hemi-central ou ramo<sup>(1,2)</sup>. Os principais fatores de risco a serem considerados são: diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, doenças vasculares sistêmicas, glaucoma e coagulopatias<sup>(3-8)</sup>. A fisiopatologia do edema macular, na obstrução da veia central retineana (VCR) ou ramo da veia central retineana (RVCR), ocorre pelo aumento da pressão capilar venosa com extravasamento de fatores de crescimento endotelial vasogênicos e produtos de atividade inflamatória, promovendo edema macular (EM) e isquemia retineana.

Os exames diagnósticos utilizados são: fundoscopia, retinografia colorida, angiofluoresceinografia e tomografia de coerência óptica (TCO).

A fotocoagulação, o uso de anti-fatores de crescimento endotelial vasogênico ( Anti-VEGF) – (bevacizumabe, ranimizumabe e aflibercepte) ou Implante intraocular biodegradável de dexametasona são utilizados no tratamento desta forma de EM

### **OBJETIVO**

O objetivo desta avaliação é identificar a eficácia e segurança do uso de implante biodegradável de dexametasona (DEX) em pacientes com EM refratário a anti-VEGF.

### **MÉTODO**

Dúvida clínica: Qual a eficácia e segurança do uso do implante biodegradável de dexametasona em pacientes com EM refratários a anti-VEGF?

# Revisão SISTEMÁTICA



Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

- 1.** Paciente adulto com EM decorrente de oclusão de ramos ou veia central da retina, refratários a anti-VEGF.
- 2.** Tratamento com implante intraocular biodegradável de dexametasona.
- 3.** Desfechos – acuidade visual (AV), espessura da macula e eventos adversos.
- 4.** Excluídos os desfechos: Medida da AV através BCVA (best-corrected visual acuity) em ETDRS (early treatment of diabetic retinopathy study) e medida da espessura subfoveal central coroidal (central subfoveal choroidal thickness). Estudos com menos de 11 pacientes.
- 5.** Incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos coortes e na falta de estudos comparativos serão incluídos: estudos antes e depois ou série de casos.
- 6.** Sem limite de período.
- 7.** Texto completo disponível para acesso.

A busca por evidência será realizada nas seguintes bases de dados:

–MEDILINE/PUBMED: Estratégia de busca (Macular Edema OR Retinal Vein Occlusion) AND (Absorbable Implants OR Drug Implants OR intravitreal implant) AND (Dexamethasone OR Glucocorticoids) AND (Bevacizumab OR Ranibizumab OR anti-vascular endothelial growth factor OR anti-VEGF).

–CENTRAL (COCHRANE) (Macular Edema) AND (Dexamethasone OR Glucocorticoids).

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção, medida da avaliação da acuidade visual realizada através LogMar, espessura macular medida através da TCO, efeitos adversos e tempo de seguimento.

Os ensaios clínicos randomizados terão seu risco de vieses analisados utilizando o instrumento RoB 2<sup>(24)</sup>. Os estudos Coorte e caso controle serão avaliados com Robins – I<sup>(23)</sup>.

Os estudos de série de casos ou antes e depois terão seu risco de vieses analisados segundo o instrumento Joanna Briggs Institute Critical<sup>(9)</sup>.

As medidas utilizadas para expressar benefício e dano variaram de acordo com desfechos por meio de variáveis contínuas (média e desvio padrão) ou variáveis categóricas (número absoluto de eventos). Em medidas contínuas os resultados são de diferença de médias e desvio padrão, em medidas categóricas os resultados são de diferença de risco e número necessários para tratar ou

# Revisão SISTEMÁTICA

para produzir dano, considerando-se o número de pacientes. O nível de confiança utilizado foi de 95%. Quando na presença de desfechos comuns entre os estudos incluídos, os resultados serão expressos através de meta-análise.

Os resultados dos estudos inclusos serão agregados e meta-analisados por meio do software RevMan 5.3<sup>(10)</sup>, sendo a diferença de risco ou de médias globais, a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

Além disso, a qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento GRADE<sup>(22)</sup>.

## RESULTADOS

Na busca da evidência, até outubro de 2019, foram recuperados 255 estudos (242 na Medline, 13 na CENTRAL), sendo selecionados pelo título e resumo, 11 estudos antes e depois que avaliaram o uso do implante biodegradável de DEX. Foram acessados, por atenderem aos critérios de elegibilidade, 11 estudos para análise do texto completo, sendo selecionados 7<sup>(11-17)</sup> para suportar esta avaliação. Os motivos de exclusão e a relação dos excluídos estão disponíveis nas referências e ANEXOS (Figura 6 e Tabela 5).

A população incluída é de 184 pacientes seguidos para análise dos desfechos acuidade visual, espessura macular e eventos adversos em 2 meses, 6 meses e 12 meses.

**CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS ESTÃO DESCRITAS ABAIXO (TABELA1).**

ESTUDOS	POPULAÇÃO(N)	INTERVENÇÃO	DESFECHO	TEMPO
Wolfe 2015	N =23. OVCR(n=10), ORVCR(n=8) e OVHR(n=5) Pacientes tra- tados inicial- mente com anti- -VEGF(Bevacizumabe, ranimizubabe ou combinação, por no mínimo 2 aplicações e não reduziram satisfatoriamente(< 20%) ou mantiveram o edema macular.	Dexametasona 0.7mg	BCVA(logMAR)  Média ECM (µm)	1 mês
Hussain 2016	22 pacientes OVCR(n=12) e ORVCR(n=10) Pacientes com edema macular refratários ao tratamento com Bevacizumabe.ou ranimizumabe.	Dexametasona 0.7mg	BCVA(logMAR)  Média ECM (µm)  PIO  Catarata	12 meses
Manousaridis 2016	11 pacientes. OVCR(n=3), ORVCR(n=7) e HRVO(n=1) Pacientes com edema macular refratários ao tratamento com 3 aplicações de rani- mizumabe.	Dexametasona 0.7mg	BCVA(logMAR)  Média ECM (µm)  PIO  Catarata	6 meses

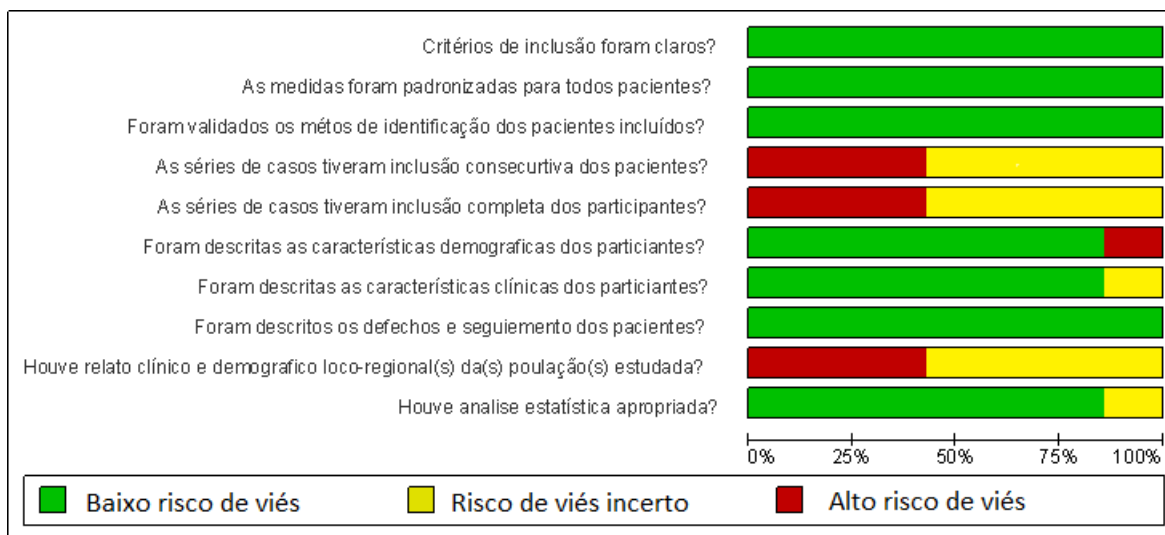
# Revisão SISTEMÁTICA

Hanhart 2017	37 pacientes. OVCR(n=10) e ORVCR(n=27) Pacientes com edema macular refratários ao tratamento com Bevacizumabe.	Dexametasona(10) 0.7mg Ranibizumabe(15) 1.25mg Aflibercept(12) 2mg	BCVA(logMAR)  Média ECM (µm)  PIO  Catarata	12 meses
Lee 2017	38 pacientes OVCR(n=10) e ORVCR(n=27) Pacientes com edema macular refratários ao tratamento com Becavizumabe.	Dexametasona(10) 0.7mg	BCVA(logMAR)  CSNT(central subfield macular thickness) (µm)  CSCT(central subfoveal choroidal thickness) (µm)  PIO  Catarata	6 meses
Pielen 2017	30 pacientes OVCR(n=8) e ORVCR(n=22) Paciente com edema macular, refratários a anti-VEGF, após 3 doses.	Dexametasona Ant VEGF	BCVA(logMAR)  Média ECM (µm)  PIO  Catarata	3-6meses
Georgalas 2019	N=23 VCR(n=10) e RVCR(n=13) Pacientes com EM e falha terapêutica após uso de anati VEGF.	Dexametasona	BCVA(logMAR)  Média ECM (µm)  PIO  Catarata	6 e 12 meses

OVCR = obstrução da veia central retineana, ORCVR = obstrução do ramo central da veia retineana, OVHR = oclusão da veia hemiretineana, BCVA = best-corrected visual acuity, ECM = espessura central macular, VEGF = fator vasogênico de crescimento endotelial, ETDRS = early treatment of diabetic retinopathy study. EM = edema macular, PIO = pressão intra-ocular.

Em relação ao risco de vieses dos 7 estudos incluídos<sup>(11-17)</sup> e analisados pelo instrumento Joanna Briggs Institute Critical<sup>(9)</sup> encontramos: 66,25 % apresentaram baixo risco; 16,25% risco moderado e 17,5% alto risco. Portanto, o risco global de viés dos estudos incluídos pode ser considerado baixo/moderado (Tabela 2).

## TABELA 2. DESCRIÇÃO DOS VIESES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS



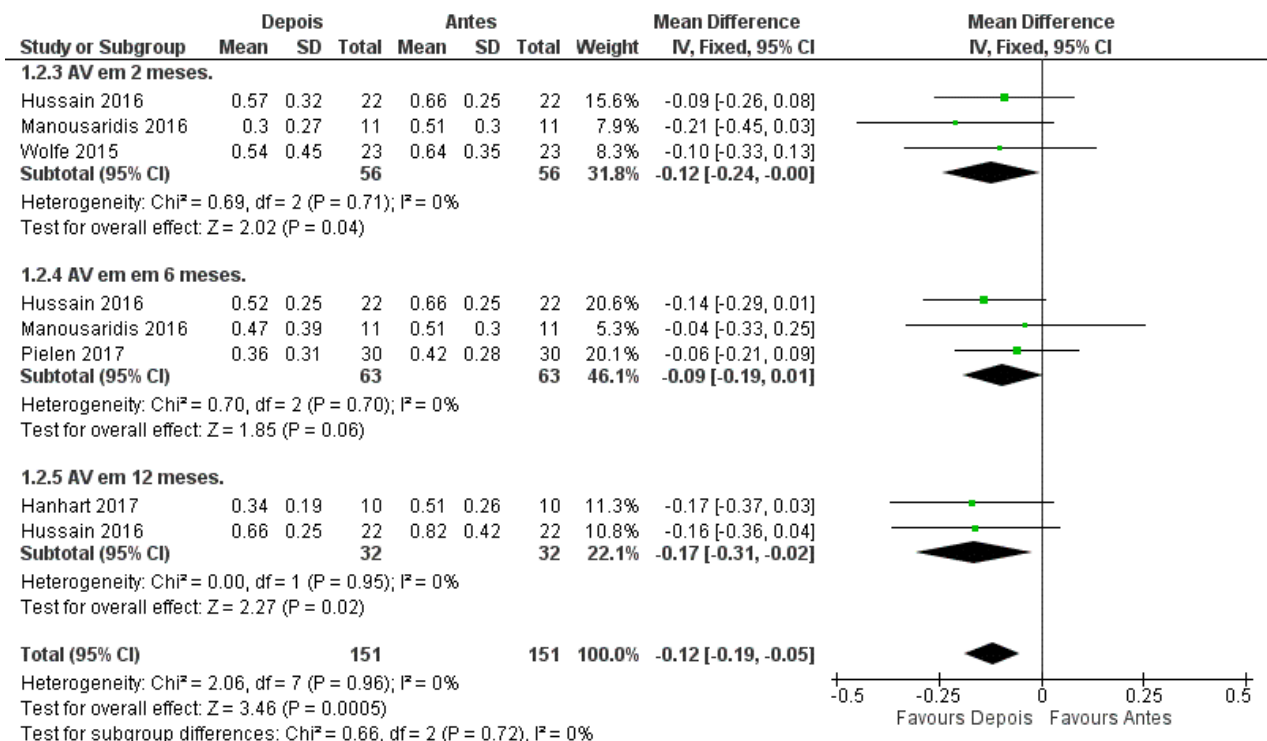
## META-ANÁLISE

Sete estudos antes e depois<sup>(11-17)</sup> apresentaram dados suficientes para permitir a realização de uma meta-análise, considerando os resultados para os acuidade visual e espessura macular em 2, 6 e 12 meses, antes e depois do implante biodegradável de dexametasona.

## DEFECHO ACUIDADE VISUAL EM OBSTRUÇÃO DE RVCR E VCR:

Três estudos<sup>(15-17)</sup> (N = 56) apresentaram dados para avaliação da AV em até 2 meses, obtendo uma

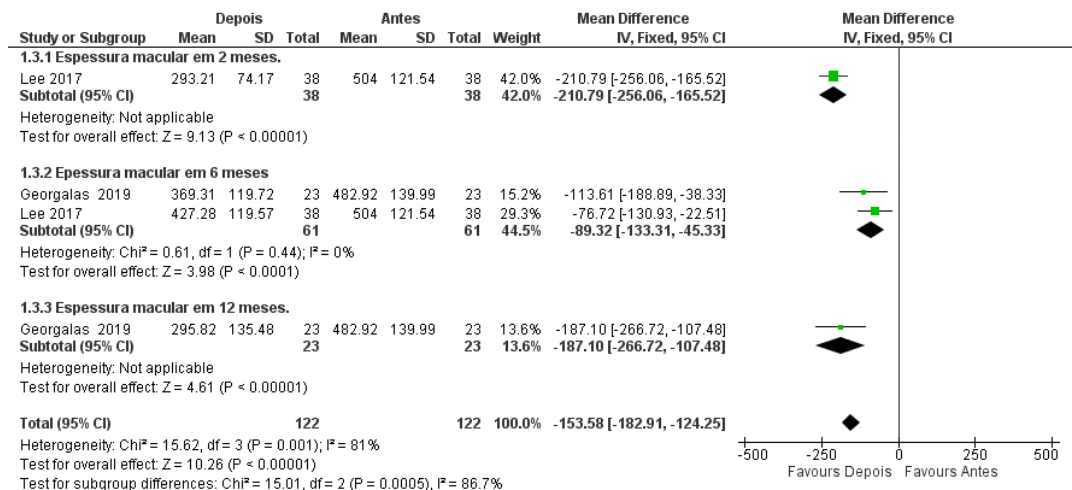
redução de 0.12 logMAR( $p = 0,04$ ). Três estudos<sup>(13,15,16)</sup> (N = 63) apresentaram dados em 6 meses com redução de 0,09 LogMAR( $p = 0.06$ ), porém, sem significância estatística. Entretanto, dois estudos<sup>(13,15)</sup> (N = 32) em 12 meses, obtiveram benefício na melhora de 0.17 logMAR. O resultado global é favorável a melhora da acuidade visual, em obstrução de RVCR e VCR.



**Figura 1.** Forest plot de comparação: DEX intraocular em oclusão de ramo e/ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES. **Desfecho:** Acuidade visual(LogMar) na obstrução do RVCR ou VCR; em até 2 meses, 6 meses, 12 meses

## DESFECHO ACUIDADE VISUAL EM OBSTRUÇÃO DE RCVR:

Um estudo<sup>(14)</sup> (N = 38) apresentou dados para avaliação da AV em até 2 meses, obtendo uma redução de 0.12 logMAR. Dois estudos<sup>(11,14)</sup> (N = 61) apresentaram dados em 6 meses, mostraram redução de 0.10 logMAR. Um estudo<sup>(11)</sup> (N = 23), na análise em 12 meses, obteve redução de 0.26 logMAR. O resultado global é favorável a melhora da acuidade visual, em obstrução de RCVR.

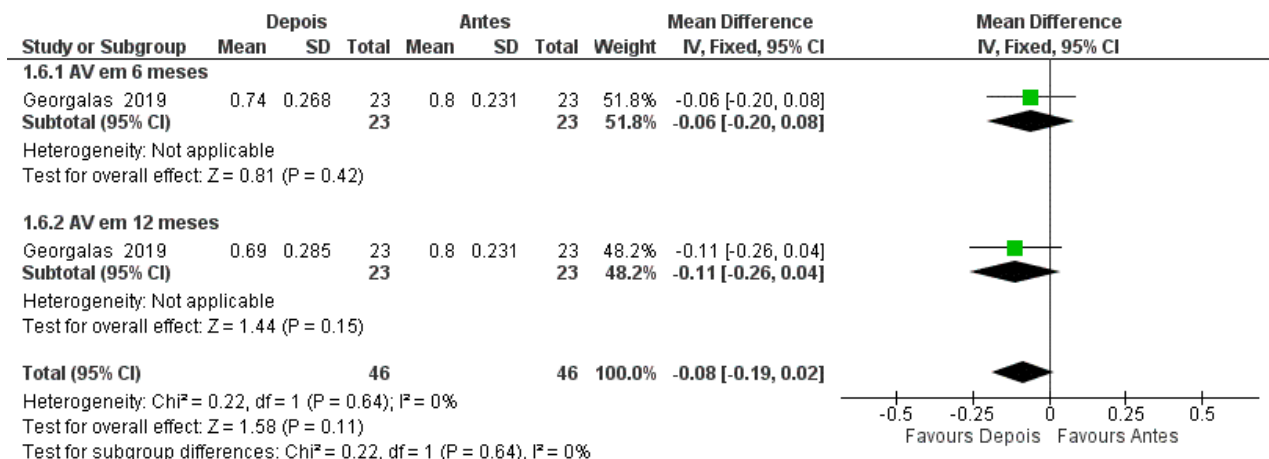


**Figura 2.** Forest plot comparação: DEX intraocular em oclusão de ramo ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES.  
**Desfecho:** Acuidade visual medida em logMAR na obstrução de RCVR; em até 2 meses, 6 meses e 12 meses.



## DESFECHO ACUIDADE VISUAL EM OBSTRUÇÃO DE VCR:

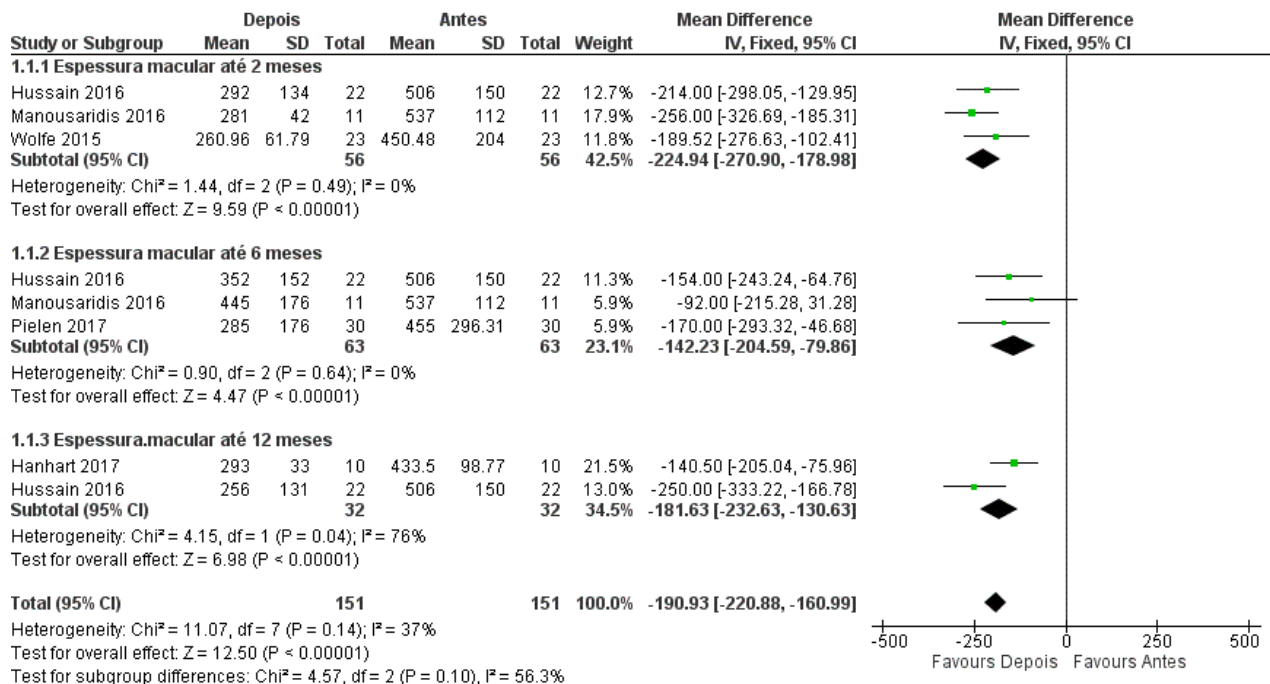
Um estudo(11) (N = 23) apresentou dados para avaliação da acuidade visual, mostrando redução de 0,08 logMAR em até 12 meses, porém, sem significância estatística(p = 0.1).



**Figura 3.** Forest plot comparação: DEX intraocular em oclusão de ramo ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES. Desfecho: Acuidade visual(logMAR) na obstrução da VCR; em 6 meses e 12 meses.

## DESFECHO ESPESSURA MACULAR EM OBSTRUÇÃO RVCR E VCR:

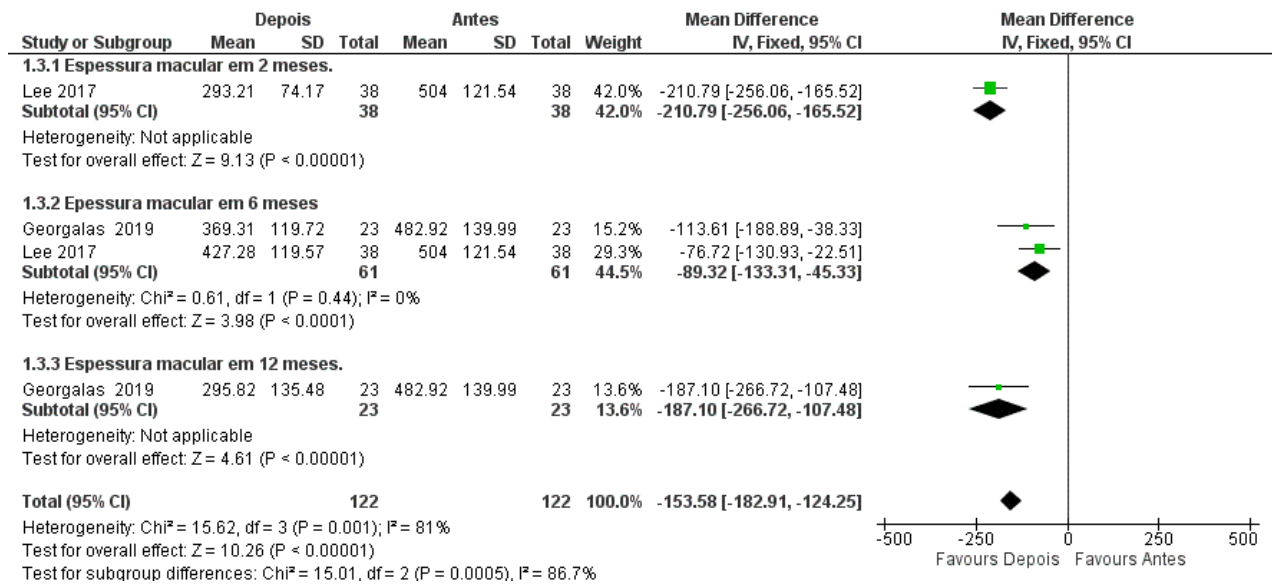
Três estudos<sup>(15-16,17)</sup> (N = 56) apresentaram dados para avaliação da espessura macular em até 2 meses, obtendo uma redução significativa na EM de 224.94 µm. Três estudos<sup>(13,15,16)</sup> (N = 63) em 6 meses, mostraram uma redução significativa de 142.23 µm e dois estudos<sup>(14,15)</sup> (N = 32) em 12 meses, obtiveram uma redução de 181,63 µm. O resultado global é favorável a diminuição da espessura macular, em obstrução RVCR e VCR.



**Figura 4.** Forest plot of comparison: DEX intraocular em oclusão de ramo e/ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES. Desfecho: Espessura macular medida por TCO(μm) na obstrução da VCR ou RVCR, em até 2meses, 6 meses, 12 meses.

## DESFECHO ESPESSURA MACULAR EM OBSTRUÇÃO RVCR:

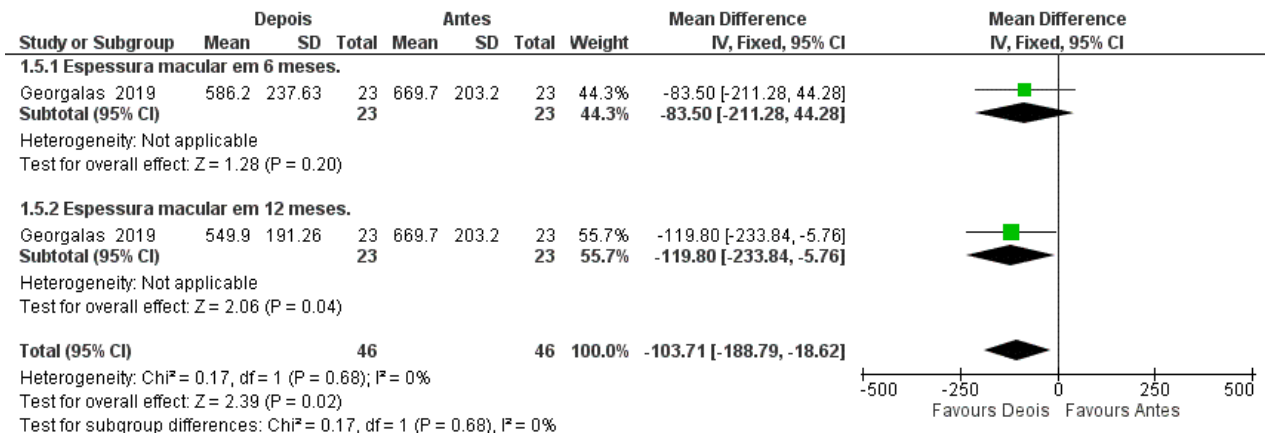
Um estudo<sup>(12)</sup> (N = 38) apresentou dados para avaliação da espessura macular em até 2 meses, obtendo uma redução significativa de 210 μm. Outros dois estudos<sup>(11,12)</sup> (N = 61) em uma análise de 6 meses, mostrou uma redução de 89.32 μm. Um estudo<sup>(11)</sup> (N = 23) com análise em 12 meses, obteve redução em 187,10 μm. O resultado global é favorável a redução na espessura macular, em obstrução RVCR.



**Figura 5.** Forest plot of comparison: DEX intraocular em oclusão de ramo ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES; Desfecho: Espessura macular medida por TCO(µm) na obstrução do RVCR; em até 2 meses, 6 meses, 12 meses.

## DESFECHO ESPESSURA MACULAR EM OBSTRUÇÃO VCR:

Um estudo<sup>(11)</sup> apresentou dados para avaliação da espessura macular em 6 meses, mostrou redução de 83.5 significativa µc, não significativo( IC = -211.28 a 44.28); entretanto apresentou benefício na redução significativa de 119.80 µc em 12 meses. O resultado global é favorável a redução na espessura macular, em obstrução VCR.



**Figura 6.** Forest plot comparação: DEX intraocular em oclusão de veia central retineana: DEPOIS vs ANTES. Desfecho: 1.5 Espessura macular medida por TCO em µm na obstrução de VCR, em 6 meses e 12 meses

## EVENTOS ADVERSOS

Sete estudos<sup>(11-17)</sup> descrevem eventos adversos, sendo mais frequentes a elevação de pressão intraocular e catarata. Ocorreu elevação da PIO em 16 dos 135 pacientes (12%), com grande variação da incidência entre os estudos. A progressão de catarata foi evidenciada em 14 de 92 pacientes (15%).

**TABELA 3. EVENTOS ADVERSOS.**

ESTUDOS	NÚMERO DE TOTAL DE PACIENTES	ELEVAÇÃO PIO	CATARATA
<b>Wolfe 2015</b>	23	Não descreve	Não descreve
<b>Hussain 2016</b>	22	Elevação média de 5 mmHg nos pacientes. 22,7% tiveram >30mmHg	33,33%(6 em 18 cristalinos)
<b>Manousaridis 2016</b>	11	9% < 21mmHg 9% > 53mmHg	9,09%
<b>Hanhart 2017</b>	10	Zero	Zero em 2 cristalinos
<b>Lee 2017</b>	38	13,1% > 10mmHg	5,26%
<b>Pielen 2017</b>	30	3,33%	Não descreve
<b>Georgalas 2019</b>	23	17,4%	21,73%

PIO = pressão intraocular.

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA - ANÁLISE DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA - GRADEPRO<sup>(22)</sup> - TABELA 6 EM ANEXOS.

Em pacientes com edema macular refratários ao tratamento com anti-VEGF, o uso de implante biodegradável de dexametasona:

- Melhora acuidade visual e diminuiu espessura macular nos pacientes com obstrução de RVCR-VCR em até 12 meses.  
QUALIDADE DE EVIDÊNCIA BAIXA.
- Apresenta benefício na acuidade visual em pacientes com obstrução de RVCR.  
QUALIDADE DE EVIDÊNCIA MUITO BAIXA.

- Pode melhorar acuidade visual em pacientes com obstrução VCR, porém sem significância estatística.  
QUALIDADE DE EVIDÊNCIA MUITO BAIXA.
- Apresenta eventos adversos como: catarata em 15% e elevação de PIO em 12% dos pacientes.

## DISCUSSÃO

Trombose em veia central da retina frequentemente conduz a perda progressiva e permanente da visão, sendo mais frequente em pessoas com fatores de risco.

Nesta revisão sistemática procuramos identificar e analisar estudos clínicos terapêuticos de melhor evidência possível para o tratamento desta patologia, quando resistente à terapia inicial com anti-VEGF. Após busca por evidência em duas bases de dados, conseguimos localizar apenas estudos antes e depois, para sustentar a evidência.

Observamos que poucos estudos analisam separadamente o efeito do implante de DEXA em OVCR e ORCVR; fato que interfere nos resultados, uma vez que a lesão retiniana é maior em obstrução da veia central. Ao analisarmos estudos<sup>(13-17)</sup> que envolvem pacientes com obstrução em ramo e VCR verificamos melhora da AV inicial em 3 a 6 meses com redução aos 12 meses, mas quando analisamos separadamente, em apenas um estudo<sup>(11)</sup> com OVCR temos uma melhora discreta na AV (não significativa), resultado este que pode ser explicado por maior uma maior extensão da lesão que ocorre nos casos OVCR.

## REFERÊNCIAS

1. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1981;1:27-55.
2. Appiah AP, Trempe CL. Differences in contributory factors among hemicentral, central, and branch retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 1989;96:364-6.
3. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE et al; Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(4):552-63.
4. Johnston RL, Brucker AJ, Steinmann W, Hoffman ME, Holmes JH. Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1831-2.
5. Blankenship GW, Okun E. Retinal tributary vein occlusion. History and management by photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1973;89:363-8.
6. Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 1978; 22:357-76.
7. Frucht J, Shapiro A, Merin S. Intraocular pressure in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1984;68:26-8.
8. Appiah AP, Trempe CL. Differences in contributory factors among hemicentral, central, and branch retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 1989;96:364-6.
9. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic, Checklist for Case Series, 2017. Disponível em: <[https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI\\_Critical\\_Appraisal-Checklist\\_for\\_Case\\_Series2017\\_0.pdf](https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf)>. Acesso em: 07 de dez. de 2019.
10. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
11. Georgalas L, Tservakis I, Kiskira EE, Petrou P, Papaconstantinou D, Kanakis M. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion resistant to anti-VEGF therapy: a 12-month prospective study. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019, 38(4): 330-337. PMID: 31060385.
12. Lee KH, Kang EC, Koh HJ. Dexamethasone Intravitreal Implant Rescue Treatment for Bevacizumab Refractory Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean J Ophthalmol.* 31(2): 2017, 108-114. PMID: 28367038.
13. Pielen A, Bühler AD, Heinzelmann SU, Böhringer D, Ness T, Junker B. Switch of Intravitreal Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion from Anti-VEGF to Dexamethasone Implant and Vice Versa. *J Ophthalmol.* 2017/ 5831682. PMID: 28828184.
14. Hanhart J, Rozenman Y. Comparison of Intravitreal Ranibizumab, Aflibercept, and Dexamethasone Implant after Bevacizumab Failure in Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Occlusions. *Ophthalmologica.* 2017; 238(1-2):110-118. PMID: 28535531.
15. Hussain RM, Ciulla TA, Ciulla LM, Sink B, Harris A. EFFICACY OF DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT FOR

REFRACTORY MACULAR EDEMA CAUSED BY RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retin Cases Brief Rep.* 2018 Fall;12(4):294-299. PMID: 27984545.

16. Manousaridis K, Peter S, Mennel S. Outcome of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of ranibizumab-resistant macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol.* 2017;47-53. PMID: 27043320.

17. Wolfe JD, Shah AR, Yonekawa Y, Al Faran A, Franklin MS, Abbey AM, Capone A Jr. Receiver operating characteristic curve to predict anti-VEGF resistance in retinal vein occlusions and efficacy of Ozurdex. *Eur J Ophthalmol.* 2016;168-73. PMID: 26428221.

18. Sharareh B, Gallemore R, Taban M, Onishi S, Wallsh J. Recalcitrant macular edema after intravitreal bevacizumab is responsive to an intravitreal dexamethasone implant in retinal vein occlusion. *Retina.* 2013, 33:1227-31. PMID: 23518900.

19. Ozkok A, Saleh OA, Sigford DK, Heroman JW, Schaal S. THE OMAR STUDY: Comparison of Ozurdex and Triamcinolone Acetonide for Refractory Cystoid Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Retina.* 2015, 1393-400. PMID: 25748280.

20. Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors. *Curr Drug Saf.* 2015;10(2):145-51 PMID: 25092480.

21. Wallsh J, Sharareh B, Gallemore R. Therapeutic effect of dexamethasone implant in retinal vein occlusions resistant to anti-VEGF therapy. *Clin Ophthalmol.* 2016/ 10:947-54. PMID: 27307697.

22. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [grade.pro.org](http://grade.pro.org).

23. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016; 355:4919. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/bmj/355/bmj.i4919.full.pdf>.

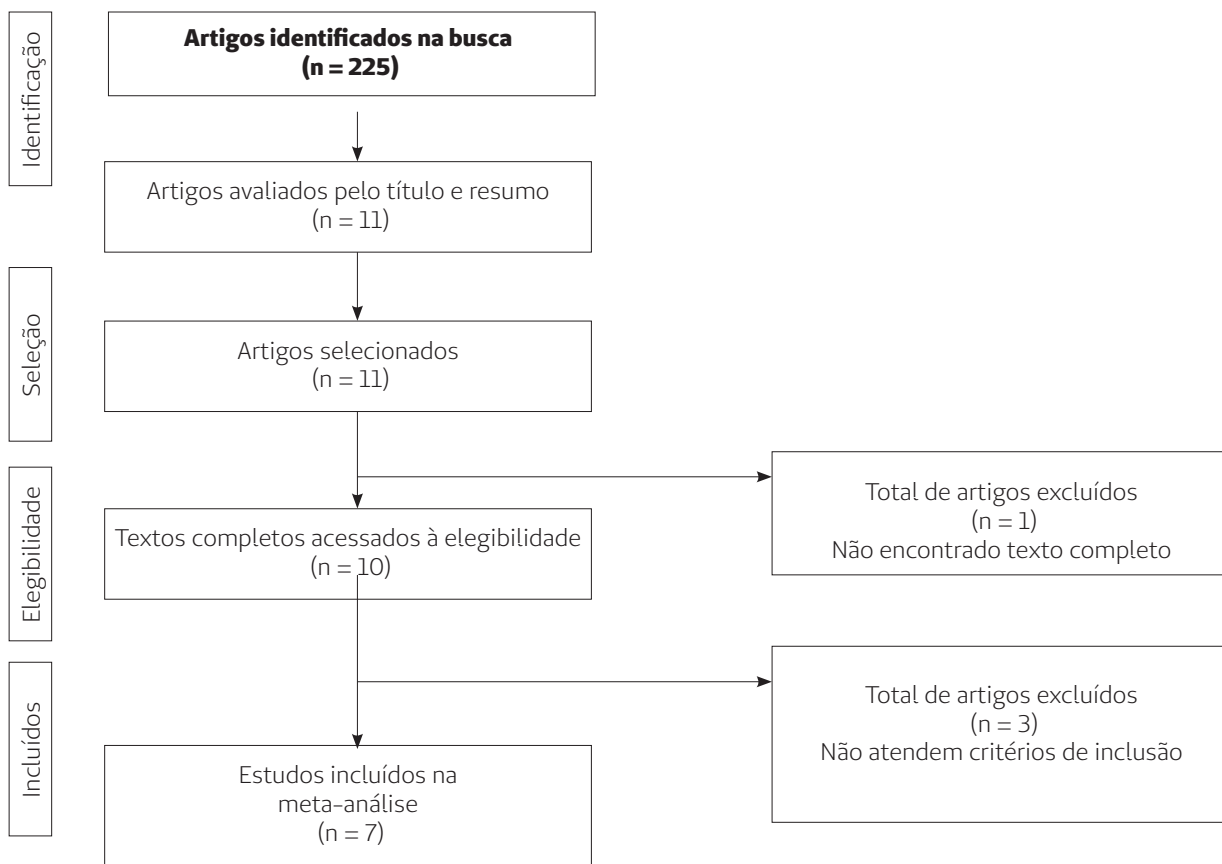
24. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.



## ANEXOS

### DIAGRAMA DE FLUXO (Figura 6)

A seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação científica está detalhada no fluxograma abaixo:



**TABELA 4. TABELA DE RESULTADOS**

Estudos	N	Depois	Antes	Tempo
Wolfe 2015 VCR 10 VHR 5 RVCR8 RVCR8	23	Esp. Macula 260.96 ± 61.79 AV 0.54 ± 0.45	Esp. Macula 450.48 ± 204 AV 0.64 ± 0.35	1 mês
Hussain 2016  VCR(12) e RVCR(10)	22	Esp. Macula 292±134 AV 0.57±0.32	Esp. Macula 506± 150 AV 0.66±0.25	7 semanas
Manousaridis 2016  VCR(3), RVCR(7) e VHR(1)	11	Esp. Macula 281µm ± 42 AV 0.3±0.27	Esp. Macula 537µm ± 112 AV 0.51±0.3	2 meses
Lee 2017  RVCR(38)		Esp. Macula 293.21 ± 74.17 AV 0.41 ± 0.25	Esp. Macula 504.00 ± 121.54 AV 0.53 ± 0.26	2 meses
Manousaridis 2016  VCR(3), RVCR(7) e VHR(1)	11	Esp. Macula 445µm ± 176 AV 0.47±0.39	Esp. Macula 537µm ± 112 AV 0.51±0.3	6 meses

# Revisão SISTEMÁTICA

Hussain 2016 VCR(12) e RVCR(10)	22	Esp. Macula 352±152 AV 0.52± 0.25	Esp. Macula 506± 150 AV 0.66±0.25	6 meses
Lee 2017 RVCR(38)	38	Esp. Macula 427.28 ±119.57 AV 0.45 ± 0.23	Esp. Macula 504.00 ± 121.54 AV 0.53 ± 0.26	6 meses
Pielen 2017 VCR(8) e RVCR(22)	30	Esp. Macula 285± 596.02 AV 0.36 ± 0.31	Esp. Macula 455 ± 296.31 AV 0.42 ± 0.28	6 meses
Georgalas 2019 VCR(10) e RVCR(13)	23	RVCR Esp. Macula 369.31 ± 119.72 AV 0.43 ± 0.18 CVR Esp. Macula 586.20 ± 237.63 AV 0.740 ± 0.268	RCVR Esp. Macula 482.92 ± 139.99 AV 0.55 ± 0.12 CVR Esp. Macula 669.70 ± 203.20 AV 0.80 ± 0.231	6 meses
Hussain 2016 VCR(12) e RVCR(10)	22	Esp. Macula 356±131 AV 0.82±0.42	Esp. Macula 506± 150 AV 0.66±0.25	12 meses

Hanhart 2017 VCR(3) e RVCR(7),	10	Esp. Macula 293±33.00 AV 0.51±0.26	Esp. Macula 433.50±98.77 AV 0.34±0.19	12 meses
Georgalas 2019 VCR(10) e RCVR(13)	23	RCVR Esp. Macula 295.82 ± 135.48 AV 0.29 ± 0.17  VCR Esp. Macula 549.90 ± 191.26 AV 0.690 ± 0.285	RCVR Esp. Macula 482.92 ± 139.99 AV 0.55 ± 0.12  VCR Esp. Macula 669.70 ± 203.20 AV 0.80 ± 0.231	12 meses

VCR = veia central retineana, RCVR = ramo central da veia retineana, VHR = veia hemiretineana,

## TABELA 5 . ARTIGOS EXCLUÍDOS E MOTIVO DA EXCLUSÃO

ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
<b>Ozkok 2015</b>	Resultados de acuidade visual apresentado em fração decimal e não relata desvio padrão.
<b>Tservakis I 2015</b>	Não localizado publicação de texto completo.
<b>Wallsh J 2016</b>	Comparação do tempo de administração entre doses do medicamento(fixas e por demanda clínica).

**TABELA 6. SUMÁRIO DE RESULTADOS E ANÁLISE DA EVIDÊNCIA GRADE<sup>pro(6)</sup>**

Paciente: Edema macular por obstrução de ramo ou veia central retineana.

Intervenção: Uso de implante biodegradável de DEX intraocular.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Impor- tância
Nº dos estudos	Deline- amento do estudo	Ris- co de viés	Incon- sis- tência	Evi- dên- cia indi- reta	Im- preci- são	Outras consi- dera- ções	Antes de DEX	Depois de DEX	Relativo (95% CI)	Abso- luto (95% CI)		
Espessura macular medida por TCO( $\mu$ c) na obstrução da VCR ou RVCR, em até 2 meses, 6 meses e 12 meses.												
5	estudo obser- vacional	não gra- ve	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	102	102	-	MD 190.93 menor (220.88 menor para 160.99 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM- POR- TANTE
Espessura macular até 2 meses												
3	estudo obser- vacional	não gra- ve	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	56	56	-	MD 224.94 menor (270.9 menor para 178.98 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM- POR- TANTE
Espessura macular até 6 meses												
3	estudo obser- vacional	não gra- ve	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	63	63	-	MD 142.23 menor (204.59 menor para 79.86 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM- POR- TANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tân- cia
Nº dos estudos	Deline- amento do estudo	Risco de viés	Incon- sistência	Evi- dên- cia indi- reta	Im- preci- são	Outras consi- dera- ções	An- tes de DEX	De- pois de DEX	Rela- tivo (95%CI)	Abso- luto (95% CI)		
Espessura.macular até 12 meses												
2	estudo obser- vacional	não grave	grave a	não grave	não grave	ne- nhum	32	32	-	MD 181.63 menor (232.63 menor para 130.63 menor)	⊕○○○ MUITO- BAIXA	IM- POR- TAN- TE
Acuidade visual medida em LogMar na obstrução da VCR ou RVC, em até 2 meses, 6 meses e 12 meses.												
5	estudo obser- vacional	não grave	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	102	102	-	MD 0.12 menor (0.19 menor para 0.05 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM- POR- TAN- TE
AV em 2 meses.												
3	estudo obser- vacional	não grave	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	56	56	-	MD 0.12 menor (0.24 menor para 0)	⊕⊕○○ BAIXA	IM- POR- TAN- TE

# Revisão SISTEMÁTICA

AV em 6 meses												
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	63	63	-	MD 0.09 menor (0.19 menor para 0.01 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IM-PORTANTE
AV em 12 meses.												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	32	32	-	MD 0.17 menor (0.31 menor para 0.02 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM-PORTANTE
Espessura macular, medida por TCO(μc) na obstrução RVCR; em até 2 meses, 6 meses e 12 meses.												
2	estudo observacional	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	nenhum	61	61	-	MD 153.58 menor (182.91 menor para 124.25 menor)	⊕○○○ MUITO-BAIXA	IM-PORTANTE
Espessura macular em 2 meses.												

# Revisão SISTEMÁTICA

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tân- cia
Nº dos estudos	Deline- amento do estudo	Ris- co de viés	Incon- sis- tência	Evi- dên- cia indi- reta	Im- pre- cisão	Outras consi- dera- ções	Antes de DEX	Depois de DEX	Relativo (95%CI)	Abso- luto (95% CI)		
1	estudo obser- vacional	não gra- ve	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	38	38	-	MD 210.79 menor (256.06 menor para 165.52 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM- POR- TAN- TE
Espessura macular em 6 meses												
2	estudo obser- vacional	não gra- ve	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	61	61	-	MD 89.32 menor (133.31 menor para 45.33 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM- POR- TAN- TE
Espessura macular em 12 meses.												
1	estudo obser- vacional	não gra- ve	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	23	23	-	MD 187.1 menor (266.72 menor para 107.48 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM- POR- TAN- TE
Espessura macular medida por TCO(μc) na obstrução de VCR; em 6 meses e 12 meses.												



# Revisão SISTEMÁTICA

2	estudo observacional	não grave	grave	não grave	não grave	nenhum	61	61	-	MD 0.16 menor (0.21 menor para 0.11 menor)	⊕○○○ MUITO-BAIXA	IM-PORTANTE
AV em 2 meses.												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	38	38	-	MD 0.12 menor (0.23 menor para 0.01 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM-PORTANTE
AV em 6 meses.												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	61	61	-	MD 0.1 menor (0.17 menor para 0.04 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM-PORTANTE
AV em 12 meses.												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	23	23	-	MD 0.26 menor (0.35 menor para 0.17 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IM-PORTANTE
Espessura macular medida por TCO(μc) na obstrução de VCR; em 6 meses e 12 meses.												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Im- por- tância
Nº dos estudos	Deline- amento do estudo	Risco de viés	Incon- sis- tência	Evi- dên- cia indi- reta	Im- pre- ci- são	Outras consi- de- ra- ções	Antes de DEX	Depois de DEX	Relativo (95%CI)	Abso- luto (95% CI)		
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave e	ne- nhum	23	23	-	MD 103.71 menor (188.79 menor para 18.62 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IM- POR- TANTE
Espessura macular em 6 meses.												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	23	23	-	MD 83.5 menor (211.28 menor para 44.28 mais alto)	⊕⊕○○ BAIXA	IM- POR- TANTE
Espessura macular em 12 meses.												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave <sup>f</sup>	ne- nhum	23	23	-	MD 119.8 menor (233.84 menor para 5.76 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IM- POR- TANTE
Acuidade visual medida em LogMar na obstrução da VCR; em 6 meses e 12 meses.												

# Revisão SISTEMÁTICA



1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave g	nenhum	23	23	-	MD 0.08 menor (0.19 menor para 0.02 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IM- POR- TANTE
AV em 6 meses												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave h	nenhum	23	23	-	MD 0.06 menor (0.2 menor para 0.08 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IM- POR- TANTE
AV em 12 meses												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave i	nenhum	23	23	-	MD 0.11 menor (0.26 menor para 0.04 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IM- POR- TANTE
CI: Confidence interval; MD: Mean difference												

## Explicações:

- a.** Heterogeneidade de 76%, com diferença significativa entre os resultados obtidos.
- b.** Intervalo de confiança entre - 0.19 e 0.01, podendo-se obter resultados conflitantes entre melhora e piora do desfecho.
- c.** Heterogeneidade 81%
- d.** Heterogeneidade de 65%
- e.** Grande amplitude do intervalo de confiança: - 188.0 a - 18.62
- f.** Grande amplitude do intervalo de confiança: - 233.84 a -5.76
- g.** Intervalo de confiança entre - 0.19 e 0.02, podendo-se obter resultados conflitantes entre melhora e piora do desfecho.
- h.** Intervalo de confiança entre - 0.06 e 0.08.
- i.** Intervalo de confiança entre - 0.26 e 0.04.

**Fonte:** Elaboração GRADE working group - <<http://www.gradeworkinggroup.org>>.