

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^(1,2). Os principais fatores de risco a serem considerados são: diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, doenças vasculares sistêmicas, glaucoma e coagulopatias⁽³⁻⁸⁾. 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 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 de implante biodegradável de dexametasona em pacientes com EM refratários a anti-VEGF?

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 série de casos ou estudos antes e depois.
6. Sem limite de período.
7. Texto completo disponível para acesso.

A busca por evidência será realizada nas seguintes bases eletrônicas:

MEDILINE/PUBMED;

(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 ⁽²⁴⁾. Os estudos Coorte e caso controle serão avaliados com Robins - I ⁽²³⁾.

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

As medidas utilizadas para expressar benefício e dano variaram de acordo com desfechos expressos por meio de variáveis contínuas (média e desvio padrão) ou expressos por variáveis categóricas (número absoluto de eventos). Em medidas contínuas os resultados são de diferença de médias e desvio padrão, e em medidas categóricas os resultados são de riscos absolutos, diferenças de riscos e número necessários para tratar ou 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 foram expressos através da meta-análise.

Os resultados dos ensaios clínicos randomizados, inclusos, serão agregados e meta-analisados por meio do software RevMan 5.3⁽¹⁰⁾, sendo a diferença de risco ou de médias globais, a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência.

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

RESULTADOS

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

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

Características dos estudos selecionados estão descritas abaixo (Tabela1).

TABELA 1- DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

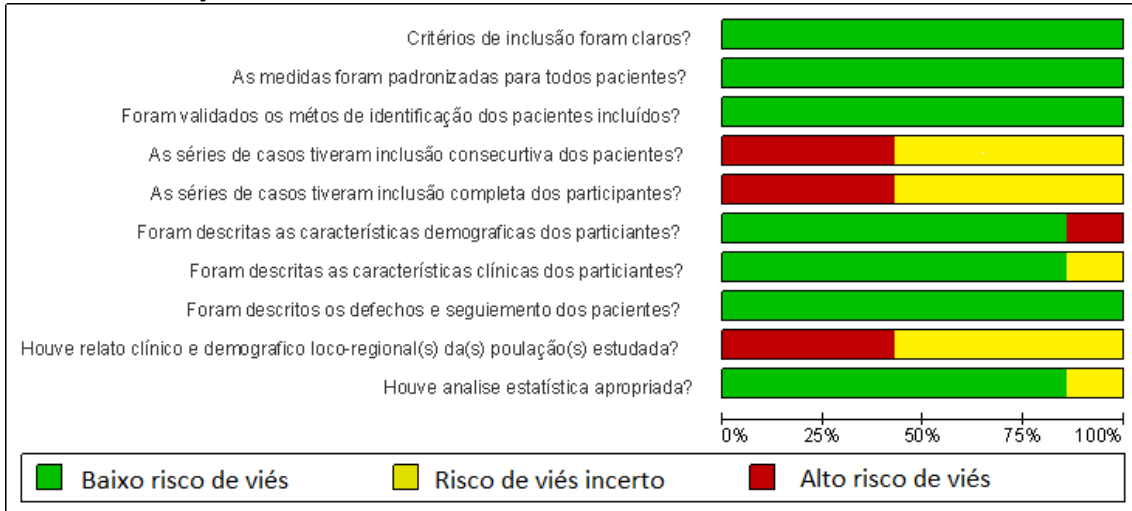
Estudos	População(N)	Intervenção	Desfecho	Tempo
Wolfe 2015	23 pacientes. OVCR(10), ORVCR(8) e OVHR(5) Pacientes tratados inicialmente com anti-VEGF(Bevacizumabe, ranimizubabe ou combinação, por no mínimo 2 aplicações e não reduziram satisfatoriamente(< 20%) ou mantiveram o edema macular.	Dexametasona 0.7mg	BCVA(logMAR) Média ECM (μ m)	1 mês
Hussain 2016	22 pacientes OVCR(12) e ORVCR(10) Pacientes com edema macular refratários ao tratamento com Bevacizumabe.ou ranimizumabe.	Dexametasona 0.7mg	BCVA(logMAR) Média ECM (μ m) PIO Catarata	12 meses
Manousaridis 2016	11 pacientes. OVCR(3), ORVCR(7) e HRVO(1) Pacientes com edema macular refratários ao tratamento com 3 aplicações de ranimizumabe.	Dexametasona 0.7mg	BCVA(logMAR) Média ECM (μ m) PIO Catarata	6 meses
Hanhart 2017	37 pacientes. OVCR(10) e ORVCR(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 (μ m) PIO Catarata	12 meses
Lee 2017	38 pacientes OVCR(10) e ORVCR(27) Pacientes com edema macular refratários ao	Dexametasona(10) 0.7mg	BCVA(logMAR)	6 meses

	tratamento com Bevacizumabe.		CSNT(central subfield macular thickness) (μm) CSCT(central subfoveal choroidal thickness) (μm) PIO Catarata	
Pielen 2017	30 pacientes OVCR(8) e ORVCR(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	Série de casos 23 pacientes VCR(10) e RVCR(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⁽¹¹⁻¹⁷⁾ analisados segundo o instrumento Joanna Briggs Institute Critical⁽⁹⁾ : No conjunto de estudos analisados, 66,25 % apresentaram corretamente os critérios avaliados, 17,5% não apresentaram critérios de inclusão consecutiva, inclusão completa e características demográficas loco-regionais dos pacientes incluídos, 16,25 % foram avaliados como incerto. 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 série de casos⁽¹¹⁻¹⁷⁾ apresentam dados suficientes para permitir a realização de uma meta-análise, considerando resultados (Acuidade visual, espessura macular) até 2 meses , 6 meses e 12 meses, antes e depois de implante biodegradável de dexametasona.

Desfecho acuidade visual em obstrução de RVCR e VCR:

Três estudos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ (N = 56) apresentaram dados para avaliação da AV em até 2 meses, obtendo uma redução de 0.12 logMAR(p = 0,04). Três estudos^(13,15,16) (N = 63) apresentaram dados em 6 meses com redução de 0,09 LogMAR(p = 0.06), porém sem significância estatística; no entanto , dois estudos^(13,15) (N = 32) em 12 meses, obtiveram benefício na melhora de 0.17 logMAR. A meta-análise total até 12 meses mostrou benefício em redução de 0.12 logMAR.

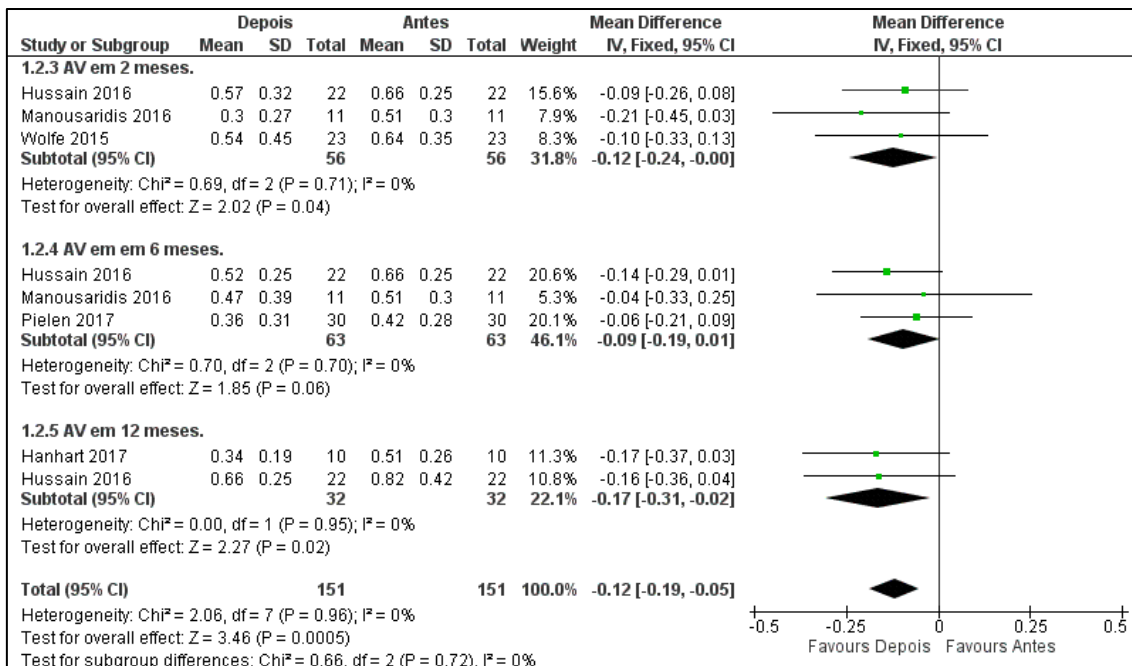


Figura 1. Forest plot de comparação: DEX intraocular em oclusão de ramo e/ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES. **Desfecho:** Acuidade visual(LogMar) na obstrução do RVCR ou VCR; em até 2 meses, 6 meses, 12 meses.

Desfecho acuidade visual em obstrução de RCVR:

Um estudo⁽¹⁴⁾ (N = 38) apresentaram dados para avaliação da AV em até 2 meses, obtendo uma redução de 0.12 logMAR. Dois estudos^(11,14) (N = 61) apresentaram dados em 6 meses, mostrou benefício na redução de 0.10 logMAR. Um estudo⁽¹¹⁾ (N = 23) em 12 meses, obteve redução de 0.26 logMAR.

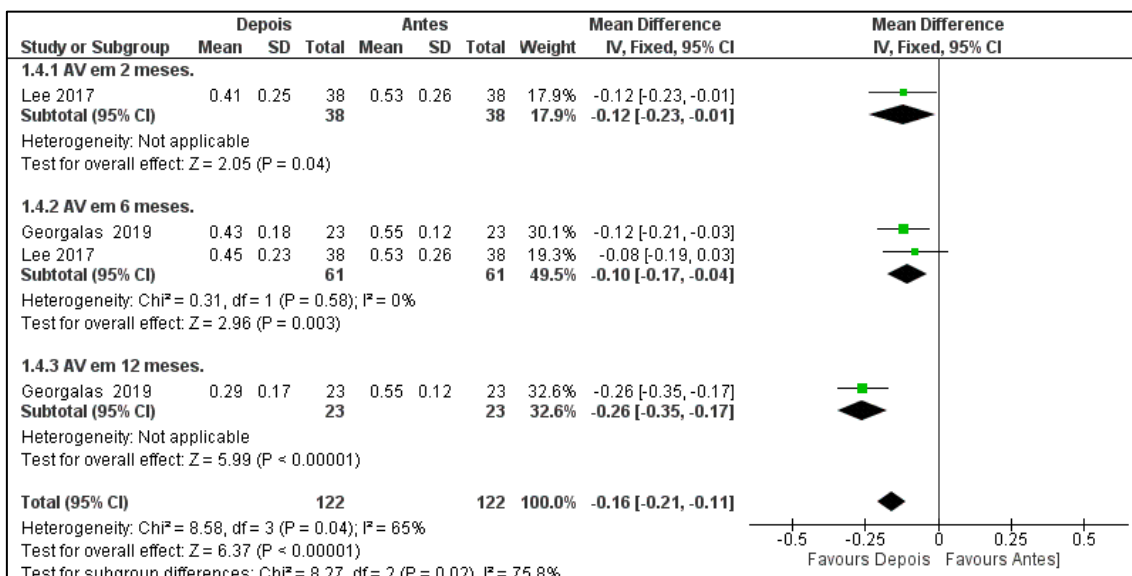


Figura 2. Forest plot comparação: DEX intraocular em oclusão de ramo ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES. **Desfecho:** Acuidade visual medida em logMAR na obstrução de RVCR; em até 2 meses, 6 meses e 12 meses.

Desfecho acuidade visual em obstrução de VCR:

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

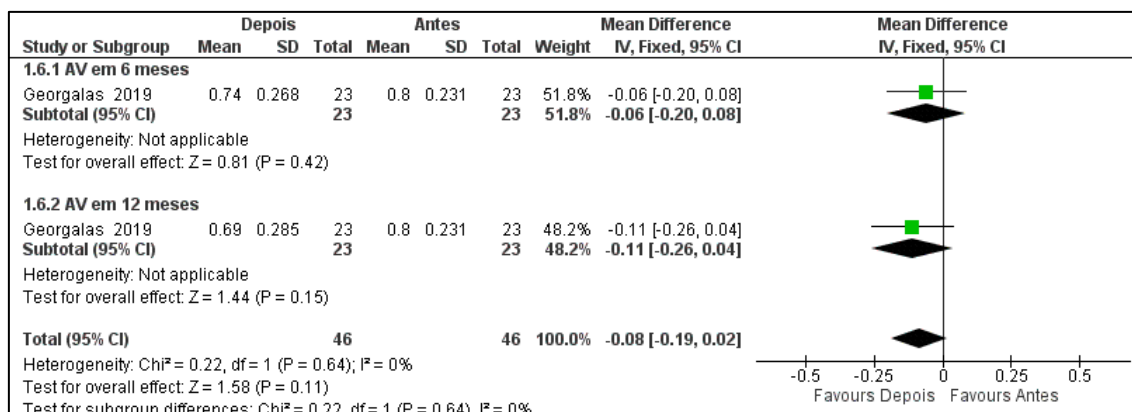


Figura 3. Forest plot comparação: DEX intraocular em oclusão de ramo ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES. **Desfecho:** Acuidade visual(logMAR) na obstrução da VCR; em 6 meses e 12 meses.

Desfecho espessura macular em obstrução RVCR e VCR :

Três estudos^(15-16,17) (N = 56) apresentaram dados para avaliação da espessura macular em até 2 meses, obtendo uma redução significativa na EM de 224.94 µc. Três estudos^(13,15,16) (N = 63) em 6 meses, mantendo uma redução significativa de 142.23 µc e dois estudos^(14,15) (N = 32) em 12 meses, mantendo uma redução de 181,63 µc. Em um total de 5 estudos⁽¹³⁻¹⁷⁾ houve uma redução de 190.93 µc.

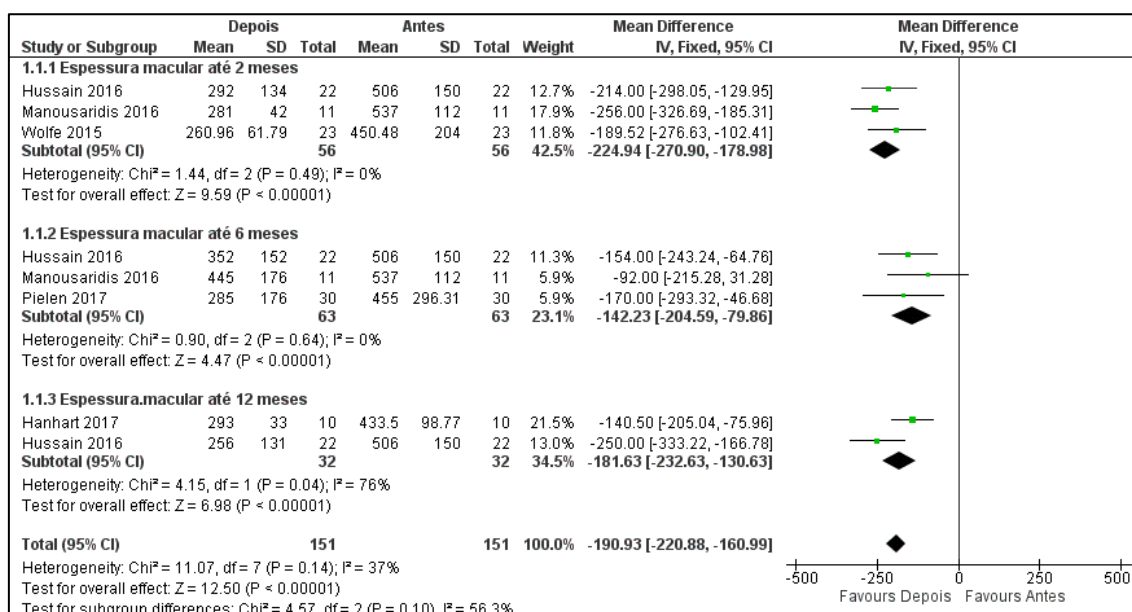


Figura 4. Forest plot of comparison: DEX intraocular em oclusão de ramo e/ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES. **Desfecho:** Espessura macular medida por TCO(μm) na obstrução da VCR ou RVCR, em até 2meses, 6 meses, 12 meses.

Desfecho espessura macular em obstrução RVCR:

Um estudo⁽¹²⁾ (N = 38) apresentou dados para avaliação da espessura macular em até 2 meses, obtendo uma redução significativa de 210 μc . Dois estudos^(11,12) (N = 61) apresentaram dados em 6 meses, obtendo uma redução significativa de 89.32 μc . Um estudo⁽¹¹⁾ (N = 23) em 12 meses, mantendo uma redução de 187,10 μc . Em um total de dois estudos^(11,12) houve a redução de 153.58 μc .

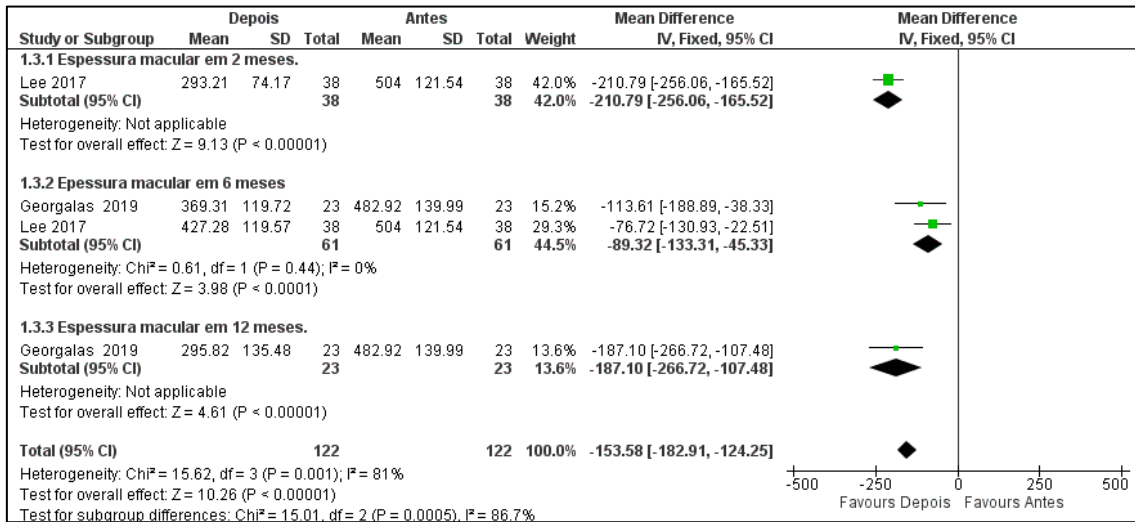


Figura 5. Forest plot of comparison: DEX intraocular em oclusão de ramo ou veia central retineana: DEPOIS vs ANTES; **Desfecho:** Espessura macular medida por TCO(μm) na obstrução do RVCR; em até 2 meses, 6 meses, 12 meses.

Desfecho espessura macular em obstrução VCR:

Um estudo⁽¹¹⁾ apresentou dados para avaliação da espessura macular em 6 meses, não obtendo uma redução significativa; entretanto apresentou benefício na redução de 119.80 μc em 12 meses.

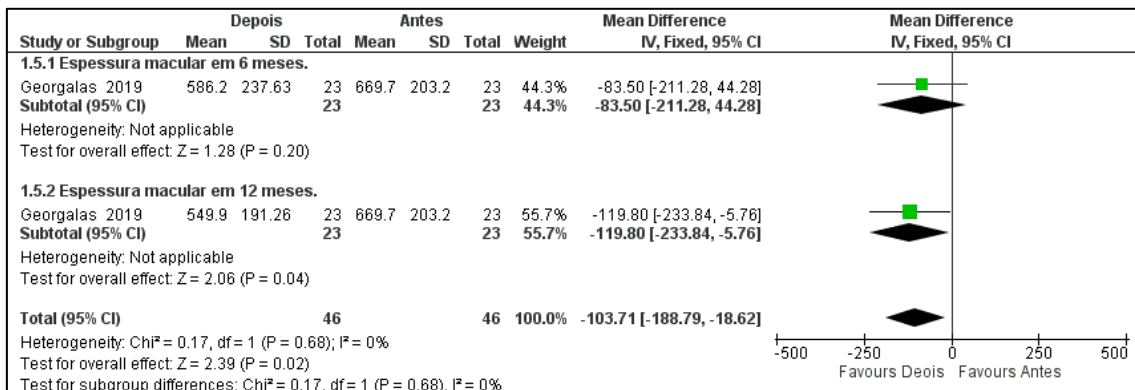


Figura 6. Forest plot comparação: DEX intraocular em oclusão de veia central retineana: DEPOIS vs ANTES. **Desfecho:** 1.5 Espessura macular medida por TCO em μm na obstrução de VCR, em 6 meses e 12 meses.

Eventos adversos :

Sete estudos⁽¹¹⁻¹⁷⁾ descrevem eventos adversos; sendo mais frequentes a elevação de pressão intra-ocular e catarata. Ocorreu elevação da **PIO** em 16 dos 135 pacientes(12%), com grande variação da incidência entre os estudos. Progressão de **catarata** foi evidenciada em 14 de 92 pacientes(15%).

Tabela 3. Eventos adversos.

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

PIO = pressão intraocular.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

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

- **Melhorou acuidade visual e diminuiu espessura macular nos pacientes com obstrução de RVCR-VCR em até 12 meses.**
- **Mostrou melhor benefício , na acuidade visual, em pacientes com obstrução de RVCR.**
- **Mostrou benefício na acuidade visual em pacientes com obstrução VCR, porém sem significância estatística.**
- **Efeitos adversos: catarata em 15% e elevação de PIO em 12% dos pacientes.**

QUALIDADE DE EVIDÊNCIA MUITO BAIXA/BAIXA.

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 eletrônicas, conseguimos localizar apenas estudos de série de casos antes e depois, como melhor evidência.

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

Conclusão

Mesmo com baixa qualidade dos estudos série de casos analisados, mas como melhor evidência disponível no momento, podemos concluir que a terapêutica com implante biodegradável de dexametasona intraocular em pacientes resistentes ao uso de anti-VEGF tem resultados favoráveis em diminuir a perda da acuidade visual em ORVCR e OVRC em até 12 meses, sendo melhor em ORVCR.

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>. 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 gradepro.org.
23. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović 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, Savović 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 7)

A SELEÇÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS NAS BASES VIRTUAIS DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA ESTÁ DETALHADA NO FLUXOGRAMA ABAIXO:

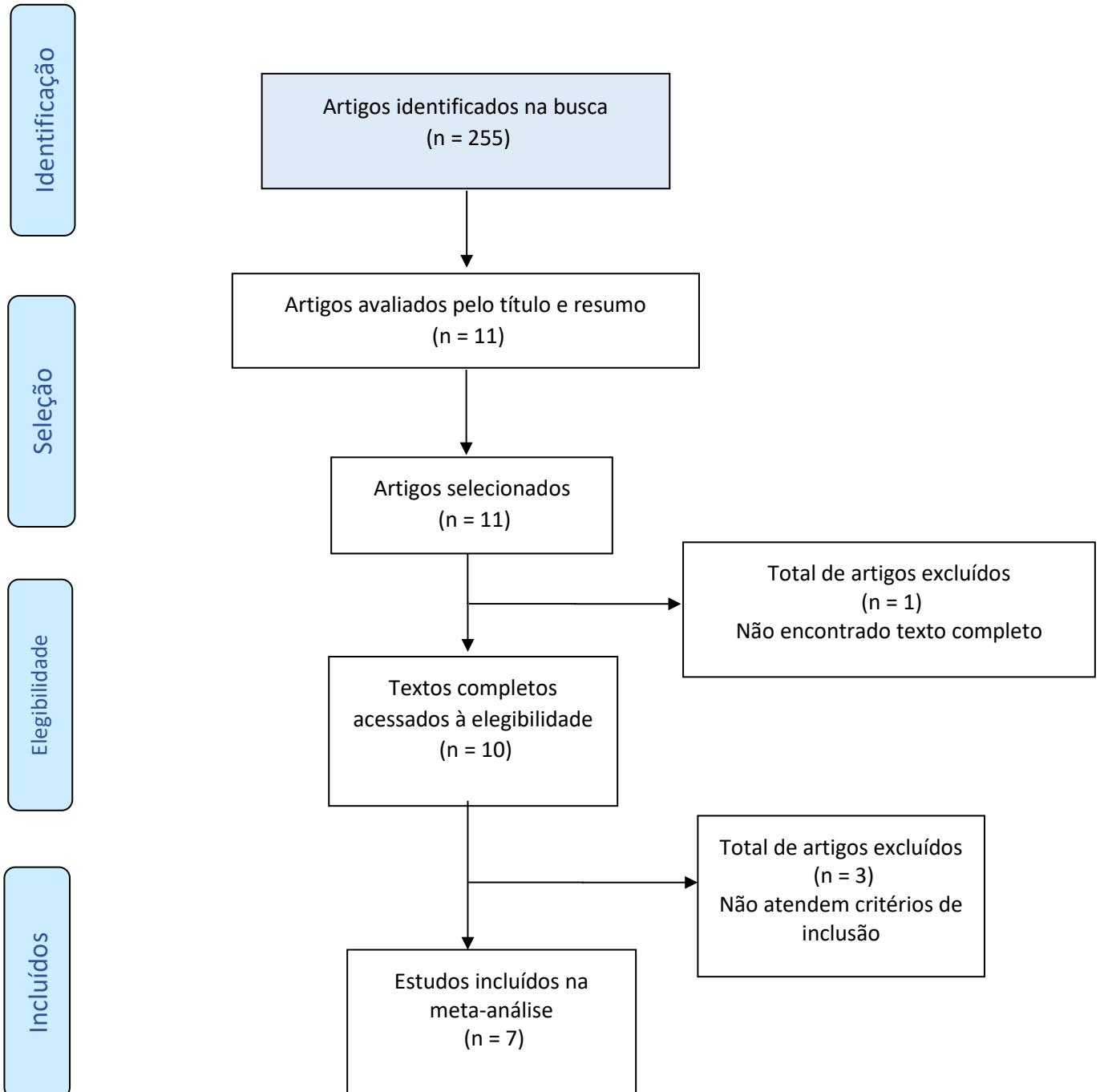


Tabela 4. Tabela de resultados

Estudos	N	Depois	Antes	Tempo
Wolfe 2015 VCR 10 VHR 5 RVCR8	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 281 μm ± 42 AV 0.3 ± 0.27	Esp. Macula 537 μm ± 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 445 μm ± 176 AV 0.47 ± 0.39	Esp. Macula 537 μm ± 112 AV 0.51 ± 0.3	6 meses
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	RCVR Esp. Macula 482.92 ± 139.99 AV 0.55 ± 0.12	

		VCR Esp. Macula 549.90 ± 191.26 AV 0.690 ± 0.285	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
Bartoška P2020	Artigo completo não localizado
Auer RC 2020	Revisão sistemática
Kusamura S 2019	Compara pressão de infusão da HIPEC
Leigh NL 2019	Desfecho avalia curva de aprendizado
Van E 2019	Desfecho avalia fatores prognósticos
Kusamura S 2014	Desfecho avalia curva de aprendizado
Kusamura 2006	Estudo fase II

Tabela 6. Sumário de resultados e análise da evidência GRADEpro⁽⁶⁾

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	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antes de DEX	Depois de DEX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Espessura macular medida por TCO(µc) na obstrução da VCR ou RVCV, em até 2 meses, 6 meses e 12 meses.												
5	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	102	102	-	MD 190.93 menor (220.88 menor para 160.99 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Espessura macular até 2 meses												
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	56	56	-	MD 224.94 menor (270.9 menor para 178.98 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antes de DEX	Depois de DEX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Espessura macular até 6 meses												
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	63	63	-	MD 142.23 menor (204.59 menor para 79.86 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Espessura macular até 12 meses												
2	estudo observacional	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	32	32	-	MD 181.63 menor (232.63 menor para 130.63 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Acuidade visual medida em LogMar na obstrução da VCR ou RVC, em até 2 meses, 6 meses e 12 meses.												
5	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	102	102	-	MD 0.12 menor (0.19 menor para 0.05 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
AV em 2 meses.												
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	56	56	-	MD 0.12 menor (0.24 menor para 0)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
AV em 6 meses.												
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	63	63	-	MD 0.09 menor (0.19 menor para 0.01 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
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	IMPORTANTE
Espessura macular, medida por TCO(μc) na obstrução RVC; em até 2 meses, 6 meses e 12 meses.												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antes de DEX	Depois de DEX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	estudo observacional	não grave	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	61	61	-	MD 153.58 menor (182.91 menor para 124.25 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Espessura macular em 2 meses.												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	38	38	-	MD 210.79 menor (256.06 menor para 165.52 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Espessura macular em 6 meses												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	61	61	-	MD 89.32 menor (133.31 menor para 45.33 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Espessura macular em 12 meses.												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	23	23	-	MD 187.1 menor (266.72 menor para 107.48 menor)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Acuidade visual medida em logMAR na obstrução de RVCR; em até 2 meses, 6 meses e 12 meses.												
2	estudo observacional	não grave	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	61	61	-	MD 0.16 menor (0.21 menor para 0.11 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
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	IMPORTANTE
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	IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antes de DEX	Depois de DEX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
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	IMPORTANTE
Espessura macular medida por TCO(µc) na obstrução de VCR; em 6 meses e 12 meses.												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	23	23	-	MD 103.71 menor (188.79 menor para 18.62 menor)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Espessura macular em 6 meses.												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	23	23	-	MD 83.5 menor (211.28 menor para 44.28 mais alto)	⊕⊕○○○ BAIXA	IMPORTANTE
Espessura macular em 12 meses.												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	23	23	-	MD 119.8 menor (233.84 menor para 5.76 menor)	⊕○○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Acuidade visual medida em LogMar na obstrução da VCR; em 6 meses e 12 meses.												
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	IMPORTANTE
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	IMPORTANTE
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	IMPORTANTE

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>>.