

Protocolo Clínico e Diretrizes  
Terapêuticas para Retinopatia  
Diabética

Março/2020



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.



Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



## **APRESENTAÇÃO**

A proposta de elaboração do PCDT para Retinopatia Diabética foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 86ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da Conitec presentes na 86ª reunião do plenário, realizada nos dias 04 e 05 de março de 2020, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

### RETINOPATIA DIABÉTICA

#### 1. INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) está entre as principais causas de perda de visão em pessoas entre 20 e 75 anos (1). Trata-se de uma complicação microvascular na retina, específica do *diabetes mellitus* (DM), que afeta cerca de 1 em cada 3 pessoas portadoras de DM (1). No Brasil, a incidência da RD é de 24 a 39% na população diabética, sendo estimada prevalência de 2 milhões de casos de RD (2). Após 20 anos de doença, estima-se que 90% dos portadores de diabetes tipo 1 (DM1) e 60% do tipo 2 (DM2) terão algum grau de RD (3-5).

Como a perda visual pode não estar presente nos estádios iniciais da retinopatia, o rastreamento oftalmológico de pessoas com diabetes é essencial para permitir o diagnóstico e a intervenção precoce. Estudos internacionais indicam que o risco de cegueira pode ser reduzido para menos de 5% se a RD for diagnosticada e tratada precocemente. Por outro lado, estima-se que 50% da RD proliferativa não tratada possa evoluir para cegueira em 5 anos. O tratamento com fotocoagulação a laser e, mais recentemente, a farmacoterapia intraocular podem prevenir a perda visual relacionada à RD (6-9).

#### 2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E10 - Diabetes mellitus insulino-dependente
- E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente
- E12 - Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição
- E13 - Outros tipos especificados de diabetes mellitus
- E14 - Diabetes mellitus não especificado
- H36.0 - Retinopatia diabética
- H35.3 - Degeneração da mácula e do pólo posterior



### **3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

#### **3.1. Critérios de Inclusão**

Serão incluídos neste PCDT pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2.

##### **3.1.1. Critérios de inclusão para terapia anti-VEGF**

O Aflibercepte é recomendado, apenas, para pacientes com qualquer grau de retinopatia diabética e edema macular diabético que envolve o centro da fóvea. O envolvimento do centro da fóvea é caracterizado por espessura do subcampo central foveal  $\geq$  275 $\mu$ m medido por tomografia de coerência óptica.

#### **3.2. Critérios de exclusão**

Serão excluídos deste PCDT pacientes que não apresentam diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 e os pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

### **4. METODOLOGIA**

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontram-se detalhadas no ANEXO metodológico do PCDT.

### **5. RASTREAMENTO E PREVENÇÃO**

Em pacientes portadores de DM1 e DM2, o controle da hemoglobina glicada (HbA1c) à níveis  $<7\%$  é recomendada por ser capaz de reduzir o risco de progressão e incidência da RD e edema macular diabético (EMD) (10-20). É recomendada a manutenção da pressão sistólica abaixo de 130 mmHg (12, 15-18, 21), bem como a manutenção dos níveis de proteinúria  $<30$  mg/dL/24h, para a redução de progressão e incidência de RD e EMD (15-17, 22, 23).



A manutenção de um perfil lipídico dentro dos valores recomendados aos portadores de DM também é recomendada com o objetivo de se reduzir o risco de desenvolvimento ou progressão do EMD (24, 25).

O primeiro exame oftalmológico para rastreamento da RD em pacientes portadores de DM1 deverá ser realizado em até 5 anos após a instalação da doença (DM) ou no início da puberdade. No portador de DM2 o exame oftalmológico deverá ser realizado imediatamente após o diagnóstico da doença (DM). Pacientes com diabetes, durante a gestação, deverão realizar exame oftalmológico trimestral (26).

## **6. DIAGNÓSTICO**

### **6.1. Exame de fundo de olho (mapeamento de Retina)**

É recomendado o uso dos métodos oftalmoscopia binocular indireta e biomicroscopia de fundo, com a possibilidade de se associar a fotografia estereoscópica (retinografia), todos em midríase, para o rastreamento e diagnóstico da RD (27-73).

### **6.2. Diagnóstico Precoce**

O diagnóstico precoce da RD e seu adequado tratamento se justifica pela alta morbidade associada à doença quando diagnosticada em fases avançadas. O tratamento e acompanhamento precoce podem reduzir o risco de cegueira provocado pela RD para menos de 5% (6, 8). Após 20 anos, cerca de 90% dos portadores de DM1 e 60% de DM2 terão algum grau de RD. Caso a RD não seja tratada, cerca de 50% irão evoluir para cegueira em 5 anos (7, 9).

Os entraves ao diagnóstico precoce da RD se iniciam pelo subdiagnóstico do DM na população geral. Além disso, há dificuldade de acesso a serviços oftalmológicos adequados ao rastreamento da RD. Nesse sentido, o aumento do conhecimento geral por meio de estratégias educacionais que promovam a adoção de medidas preventivas para o DM e suas complicações podem ser capazes de melhorar tanto o diagnóstico quanto o início e a adesão ao tratamento precoce.

### **6.3. Classificação da Retinopatia Diabética**

Há diversas classificações relativas à retinopatia diabética e seus diferentes aspectos. A classificação modificada de Airlie House foi utilizada nos estudos *Diabetic Retinopathy Study*





(DRS) e *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*, separando em retinopatia diabética não-proliferativa (RDNP) e proliferativa (RDP), devido à ausência ou presença de neovascularização de retina respectivamente (74-76). Buscando simplificar-se esta classificação, estabeleceu-se a “Escala de Gravidade da Doença Retinopatia Diabética” baseada nos resultados do ETDRS e do *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)* (77). Nesta escala simplificada de gravidade encontram-se cinco níveis conforme abaixo:

**Tabela 1.** Níveis de gravidade da retinopatia e alterações observáveis ao exame de fundo de olho

Nível de gravidade da retinopatia	Alterações observáveis à fundoscopia dilatada
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
RDNP leve	Apenas microaneurismas
RDNP moderada	Presença de microaneurismas, mas que ainda não caracterize RDNP grave
RDNP grave com um dos critérios ao lado	Hemorragias intra-retinianas nos 4 quadrantes ou
RDNP muito grave com dois critérios	Alterações venosas em conta em 2 ou mais quadrantes ou
	IRMA moderada em 1 ou mais quadrantes
RDP	Neovascularização de disco ou de retina ou
	Hemorragia vítrea ou pré-retiniana

RDNP = Retinopatia Diabética Não Proliferativa; IRMA = Alterações Microvasculares Intra-Retinianas; RDP = Retinopatia Diabética Proliferativa.

O ETDRS define ainda a RDP de alto risco quando o olho apresenta neovascularização de disco (NVD) maior ou igual à fotografia padrão 10A, NVD menor associada a hemorragia vítrea ou pré-retiniana ou neovascularização fora do disco com pelo menos meia área de disco associada a hemorragia vítrea ou pré-retiniana (77). Esta escala permite avaliar a história natural dos diferentes níveis de gravidade nos quais, por exemplo, metade dos olhos com RDNP grave vai progredir para RDP em 1 ano e 15% para RDP de alto risco (78).

### 6.3.1. Classificação do edema macular diabético

*Edema Macular Clinicamente Significativo* - A Escala de Gravidade da Doença Retinopatia Diabética não avalia a presença de edema macular, mas o ETDRS introduziu o conceito de edema macular clinicamente significativo (EMCS) (76). O EMCS é caracterizado pela presença de:

(1) espessamento da retina em até 500 µm do centro da mácula;



(2) exsudato duro em até 500  $\mu\text{m}$  do centro da mácula associado a espessamento da retina adjacente; ou

(3) uma zona de espessamento da retina de pelo menos 1 área de disco, qualquer parte dela dentro de 1 diâmetro de disco do centro da mácula.

*Edema macular focal e difuso* - O edema macular diabético (EMD) pode também ser classificado de acordo com a fonte de vazamento em focal ou difuso (79). Estudos clínicos com farmacoterapia não mostram diferença em resposta terapêutica entre EMD focal ou difuso (80).

*Edema Macular Envolvendo o Centro* – Com o advento da Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e a possibilidade de medição objetiva da espessura retiniana, estudos clínicos mais recentes com farmacoterapia começaram a empregar o conceito de “Edema Macular Envolvendo o Centro”. Os estudos RIDE/RISE e MEAD utilizavam como critério de inclusão a presença de Edema Macular Envolvendo o Centro, com espessura do subcampo central foveal  $\geq 275\mu\text{m}$  e  $\geq 300\mu\text{m}$ , respectivamente, medido com OCT *time domain* (81, 82).

*Edema macular com ou sem tração vítrea* – O uso do OCT também possibilita classificar o edema macular em relação à morfologia predominante do edema e a presença de tração vítrea tangencial ou ântero-posterior (83-85). Dessa forma o edema pode ser tipo esponja, cístico ou na forma de líquido sub-retiniano com ou sem a presença de tração vítreo macular.

### **6.3.2. Exames complementares**

Os exames complementares são utilizados para auxílio no diagnóstico e monitoramento terapêutico da RD e suas complicações. Recomenda-se a avaliação completa da retina, incluindo visualização estereoscópica do polo posterior e exame da periferia da retina e do vítreo, em todas as visitas que tenham por finalidade o acompanhamento da RD (86). O mapeamento da retina com pupila dilatada é preferencial para assegurar melhor avaliação do fundo do olho (41).

Não há critérios específicos, baseados em ensaios clínicos randomizados (ECR), para se determinar a frequência com que exames complementares devem ser realizados. Recomenda-se o uso dos exames complementares quando houver suspeita de piora do quadro clínico, necessidade de planejar tratamento ou quando o oftalmologista julgar necessário para melhor compreensão do caso.



A retinografia é um exame reprodutível que pode auxiliar na detecção e principalmente no monitoramento objetivo da gravidade da doença e em telemedicina. Ainda é considerado o padrão ouro para documentar a gravidade da RD (87).

A angiofluoresceinografia (retinografia fluorescente binocular) não faz parte dos exames de rotina em pacientes diabéticos, mas ela é eficiente e sensível para o diagnóstico de EMD e pode auxiliar no tratamento com fotocoagulação a laser (53, 88, 89). As evidências provenientes dos estudos que avaliaram a angiofluoresceinografia não permitem definir a periodicidade de realização do exame. Nos estudos clínicos pivotais RESTORE, VIVID e VISTA, que levaram à aprovação das drogas antiangiogênicas no tratamento do EMD, o exame de angiofluoresceinografia foi realizado semestralmente, mas não foi objetivo do estudo avaliar a periodicidade do exame (80, 82, 90). Portanto o exame deve ser recomendado em caráter complementar a critério médico.

Recomenda-se também seu uso para casos onde faz-se necessário avaliar o grau de isquemia central ou periférica como, por exemplo, para casos com perda visual inexplicável, não resposta visual ao tratamento do EMD, auxílio na detecção de neovascularização retiniana ou de disco e persistência de neovascularização após tratamento.

O exame de OCT se tornou o padrão ouro complementar no diagnóstico do EMD envolvendo o centro (30, 80-82, 90-92). Recomenda-se seu uso tanto para diagnóstico do EMD envolvendo o centro como para critério de tratamento ou retratamento. As evidências provenientes dos estudos disponíveis não permitem definir a periodicidade de realização do exame. Nos estudos clínicos pivotais RESTORE, VIVID e VISTA, que levaram à aprovação das drogas antiangiogênicas no tratamento do EMD, o exame de OCT era realizado mensalmente tanto em fases de regime de tratamento fixo como em fases de regime de tratamento quando necessário (*as needed*) (80, 82, 90). A maioria dos outros ECR com drogas antiangiogênicas também estabeleceu o seguimento com exames mensais de OCT tanto em fases de regime de tratamento fixo, quanto em fases de regime de tratamento quando necessário (*as needed*) (93-97). Outros estudos variaram essa periodicidade (81, 91, 92, 98, 99). Desta forma, recomenda-se o uso do exame de OCT sempre que a avaliação clínica oftalmológica for insuficiente para se definir o tratamento ou retratamento ou quando o oftalmologista julgar necessário para melhor compreensão do caso.

Recomenda-se o uso da ultrassonografia ocular quando não é possível a adequada avaliação da retina devido a opacidades de meios como catarata ou hemorragia vítrea (100).



## 7. TRATAMENTO

A recomendação de tratamento foi elaborada conforme a gravidade clínica da doença, subdividida em:

- (a) Diabetes sem ou com RD até grau moderado e sem EMD;
- (b) Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) grave e muito grave sem edema macular e a retinopatia diabética proliferativa (RDP) sem características de alto risco sem EMD;
- (c) Tratamento da retinopatia diabética proliferativa (RDP) de alto risco sem edema macular.
- (d) Edema macular diabético com qualquer grau de retinopatia diabética.

### 7.1. Diabetes sem ou com RD até grau moderado e sem EMD

Para essa condição específica, após o primeiro exame, recomenda-se o acompanhamento a cada 12 meses ou de acordo com critérios clínicos. Para este fim, serão utilizados os métodos diagnósticos já mencionados.

### 7.2. Retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) grave e muito grave sem edema macular e a retinopatia diabética proliferativa (RDP) sem características de alto risco sem EMD

O tratamento da RDNP grave e muito grave sem EMD e a RDP sem características de alto risco sem EMD são colocadas na mesma situação, pois elas apresentam o mesmo curso clínico, de acordo com o estudo do *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Esse estudo demonstrou que metade dos pacientes com RDNP grave vão desenvolver RDP de alto risco em um ano (87). Em pacientes com RDNP muito grave, o risco de desenvolver RDP é de 75% em um ano, sendo que 45% serão de alto risco (101).

#### 7.2.1. Fotocoagulação

Os estudos do ETDRS mostraram que o tratamento com a fotocoagulação a laser deve ser indicado em casos que exista RDP de alto risco. Além disso, deve ser utilizado nos casos de RDNP grave ou muito grave em situações em que há dificuldade de acesso ao sistema de saúde, para manter o acompanhamento recomendado a cada 4 meses, e em casos de gestação (na dependência da classificação da retinopatia diabética no início da gestação) ou em situações clínicas especiais, como a iminência de cirurgia de catarata (87, 101, 102). Este tratamento pode levar a redução em 50% do risco de perda visual grave em pacientes



portadores de DM2, assim como a redução da necessidade de cirurgia de vitrectomia (101). A técnica de fotocoagulação a laser a ser empregada nesses casos é a de panfotocoagulação (PFC).

### **7.2.2. Tratamento medicamentoso com anti-VEGF**

Não é possível recomendar o uso da associação da PFC com agentes antiangiogênicos (*Anti Vascular Endothelial Growth factor* - anti-VEGF) em pacientes com RDNP grave/muito grave sem EMD ou RDP sem características de alto risco (103, 104).

## **7.3. Retinopatia diabética proliferativa (RDP) de alto risco sem edema macular.**

### **7.3.1. Fotocoagulação**

A fotocoagulação a laser deve ser usada no início do tratamento da RDP de alto risco sem EMD (105, 106). Uma vez diagnosticado o paciente que se enquadra nessa classificação, recomenda-se o início do tratamento com a maior brevidade possível.

A energia do laser absorvida é convertida em energia térmica, elevando a temperatura do tecido em aproximadamente 20 ou 30 graus Celsius. As queimaduras térmicas desnaturam a proteína do tecido, o que leva à morte local da célula da retina e necrose coagulativa. Com o tempo, essas áreas de tecido danificado termicamente cicatrizam e se tornam mais fortemente pigmentadas, deixando cicatrizes visíveis no nível do pigmento da retina. Classicamente, são realizadas aproximadamente 1000-2000 micro-queimaduras na retina. Ao destruir a retina extramacular isquêmica em grande parte não utilizada, a fotocoagulação a laser reduz a área do tecido isquêmico, que por sua vez reduz a produção total de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no olho e, assim, reduz a neovascularização (107-111).

O procedimento da fotocoagulação pan retinal normalmente é realizado por lâmpada de fenda (*slit lamp*) ou por um oftalmoscópio a laser indireto (*head lamp*). No procedimento por lâmpada de fenda, a energia do laser é fornecida de maneira coaxial. O paciente é colocado em uma posição sentada e com o queixo apoiado. Uma lente de contato, que focaliza o laser na retina, é colocada contra a córnea com um agente de acoplamento transparente. O laser atravessa a córnea, a câmara anterior e a lente e foca a retina pela lente de contato. No procedimento por oftalmoscopia indireta, utiliza-se um laser acoplado de maneira coaxial a um oftalmoscópio indireto. Uma lente portátil é usada para visualizar a retina e focalizar o



laser na retina. Os movimentos da cabeça do médico controlam o feixe de mira. Em ambos os casos, o médico ou cirurgião colocará anestesia tópica, geralmente proparacaína ou tetracaína, nos dois olhos (107-111).

A fotocoagulação pode ser aplicada em vários protocolos, os quais variam em duração e intensidade (107-111):

- A fotocoagulação de longa duração está associada a alto nível de desconforto do paciente, pois as queimaduras devem ser realizadas individualmente e a duração do procedimento é relativamente longa. O PRP convencional geralmente consiste em durações de pulso de 100 milissegundos, com pontos grandes (200-500 $\mu$ m), e 200-250 mW de potência aplicada;
- O tratamento de duração curta tipicamente é realizado utilizando a varredura padrão. Esse protocolo permite várias queimaduras na mesma ou menor quantidade de tempo que os lasers convencionais levam para entregar apenas uma queimadura. Isso leva à redução da duração do pulso (10 a 30 milissegundos por ponto) e muito mais pontos totais (geralmente 3000-5000). O laser de curta duração oferece aos pacientes mais conforto do que o PRP de longa duração;
- A fotocoagulação por navegação permite que ambos computador e laser reajustem automaticamente de acordo com o movimento dos olhos. As técnicas de imagem incluem angiografias por infravermelho, cor e fluorescência do fundo, o que minimiza a quantidade de luz a que os pacientes são expostos. Pode ser realizada por matrizes de ponto único ou padronizado que chegam até a retina periférica. Pode ser de curta ou longa duração. As cicatrizes também são mais uniformes e consistentes do que as fornecidas por lasers guiados manualmente.

Os pacientes experimentam níveis variados de desconforto com base no tipo e duração da fotocoagulação recebida. Durante o procedimento, os pacientes geralmente experimentam uma pequena sensação de "beliscão" com cada queimadura criada no olho afetado. Por esse motivo, o procedimento pode ser dividido em várias sessões. Após o procedimento, é normal que os pacientes tenham dores de cabeça leves. Os pacientes costumam experimentar diminuição permanente na visão periférica, colorida e noturna. Pacientes que apresentam sintomas incomuns após o procedimento, como aumento de flashes, moscas volantes, dor, vermelhidão, diminuição significativa da visão ou a sensação de que seu campo de visão é obscurecido por cortina preta, devem procurar serviço especializado imediatamente (108-111).



### **7.3.2. Tratamento medicamentoso com anti-VEGF**

Ensaio clínicos randomizados demonstraram que o uso da monoterapia com antiangiogênicos em RDP foi não inferior à monoterapia com PFC após 2 anos em desfechos de acuidade visual (112, 113). Apesar dos antiangiogênicos promoverem melhora de índices que podem impactar no exercício de atividades manuais e na direção de automóveis, com menor risco de desenvolvimento de EMD e menor necessidade de cirurgia por vitrectomia, eles não apresentaram diferença quanto aos questionários de qualidade de vida, atividades de vida diária, alteração no desempenho das funções profissionais e atividades sob baixa luminosidade, em relação à PFC (114). Sendo assim, devido às incertezas advindas da evidência disponível, não é recomendado o emprego de antiangiogênicos para RDP de alto risco sem edema macular.

Não é possível recomendar o emprego da associação de PFC com antiangiogênicos, pois os estudos não são conclusivos quanto à superioridade desta associação versus monoterapia com PFC no que tange à acuidade visual (103, 104, 115, 116).

### **7.3.3. Tratamento medicamentoso com corticosteroides**

Não se recomenda a associação de PFC com o uso de corticosteroides peri ou intra-ocular na RDP sem EMD, pois os estudos não são conclusivos quanto à superioridade da associação versus monoterapia com PFC no que tange à acuidade visual (117-119).

### **7.3.4. Tratamento cirúrgico**

A cirurgia de vitrectomia pode ser recomendada em situações especiais descritas a seguir:

- 1) em casos de hemorragia vítrea que não clareie espontaneamente ou que impeça a realização da PFC completa;
- 2) em casos de descolamento tracional de retina com comprometimento da mácula ou que esteja ameaçando acometer a mácula;
- 3) em casos de descolamento de retina misto (tracional e regmatogênico);
- 4) em casos de hemorragia vítrea associada a *rubeosis iridis* (120-123).



## **7.4. Edema macular diabético com qualquer grau de retinopatia diabética**

### **7.4.1. Edema que não envolve o centro da fóvea**

#### **7.4.1.1. Fotocoagulação**

O tratamento com laser de pacientes portadores de RD com EMD que não envolve o centro da fóvea é uma opção terapêutica viável para a redução da piora da acuidade visual. As evidências quanto à eficácia desta intervenção provêm de fontes indiretas, em que o laser foi avaliado em pacientes com edema envolvendo o centro da fóvea (124). As evidências diretas que investigaram a eficácia do laser no tratamento de EMD, especificamente não envolvendo o centro da fóvea, são escassas e limitadas a estudos observacionais que avaliaram desfechos de parâmetros de acuidade visual, espessura macular e volume (125, 126) (ANEXO METODOLÓGICO – Questão 7). Essas evidências demonstraram benefício em estabilizar a progressão da doença ou alcançar uma melhora de moderada magnitude por esses parâmetros. Apesar da limitação na qualidade da evidência, esta modalidade terapêutica é amplamente utilizada na prática médica diária, sendo consagrada como segura e efetiva na condução do EMD extrafoveal. Portanto, recomenda-se a terapia com laser para os pacientes com EMD que não envolve o centro da fóvea (125-127).

#### **7.4.1.2. Tratamento medicamentoso**

Não há evidências que permitam recomendar o tratamento farmacológico em casos de edema que não envolvam o centro da fóvea (26).

### **7.4.2. Edema que envolve o centro da fóvea**

#### **7.4.2.1. Fotocoagulação**

A fotocoagulação por laser é inferior ao tratamento farmacológico no EMD que envolve o centro da fóvea. Entretanto, sua utilização é justificada na prática clínica por sua maior conveniência (redução da necessidade de visitas de acompanhamento, menor número de aplicações) e evidências que demonstram seu benefício significativo na redução da perda visual (90, 93, 128-136).





Não há evidências suficientes que permitam demonstrar a superioridade de um laser em relação a outro (pulsado versus não-pulsado) e, portanto, não se recomenda substituir o laser tradicional pelo pulsado, sendo que os dois são utilizados na prática clínica (137-139).

#### **7.4.2.2. Tratamento medicamentoso com anti-VEGF**

O tratamento com anti-VEGF intravítreo no EMD que envolve o centro da mácula é superior ao laser, possibilitando ganho de acuidade visual. O uso do aflibercepte é indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMD (140). As evidências disponíveis provenientes da meta-análise de Avery (128) sugerem um discreto aumento do risco de eventos cardiovasculares com o uso dos anti-VEGFs em relação ao laser ou placebo, mas os dados ainda são insuficientes para uma conclusão confiável e não impactam na recomendação de uso em geral. Apesar de não haver evidências que tenham investigado o efeito dos anti-VEGFs em população com evento cardiovascular prévio, sugere-se a avaliação de seu uso nesses pacientes por parte do médico assistente.

A associação do laser ao anti-VEGF não demonstrou benefício incremental em relação à monoterapia com anti-VEGF no ganho de acuidade visual. Entretanto, sua utilização é justificada na prática clínica por sua maior conveniência (redução da necessidade de visitas de acompanhamento, menor número de aplicações).

Recomenda-se o cumprimento das normas regulamentadas pela Anvisa para a prevenção de infecção ocular na aplicação dos anti-VEGFs (141).

#### **7.4.2.3. Tratamento medicamentoso com corticosteroides**

Devido às incertezas advindas da evidência disponível, quanto aos ganhos clínicos e sobre as eventuais diferenças em relação aos antiangiogênicos, não se recomenda o uso de corticosteroides intravítreo (21).

#### **7.4.2.4. Tratamento cirúrgico**

Para as recomendações referentes ao tratamento cirúrgico de RD com EMD que envolve o centro, é importante subdividir os casos em condições com ou sem tração vítrea.



### **7.4.3. EMD Envolvendo o Centro da Fóvea com tração vítreo-macular**

A vitrectomia via pars plana (VVPP) é o tratamento-padrão para síndrome de tração vítreo-macular apesar da paucidade de estudos randomizados (142). Entretanto, em EMD envolvendo o Centro da Fóvea com tração vítreo-macular, baseado nas evidências disponíveis não é possível recomendar em qual momento a VVPP deve ser considerada como opção de tratamento. Ela é uma opção comumente utilizada após a falha do tratamento farmacológico. Sua realização reflete a prática clínica atual e foi embasada em estudos observacionais não-controlados, com no máximo 12 meses de seguimento (143-145).

Evidências provenientes de ECR para esse grupo específico de pacientes são limitadas. Nos estudos observacionais que embasaram a prática, foram evidenciados melhora de leve a moderada magnitude na acuidade visual e redução significativa da espessura do EMD (143-145).

### **7.4.4. EMD Envolvendo o Centro da Fóvea sem tração vítreo-macular**

Não é possível recomendar o tratamento com VVPP para pacientes que apresentem EMD envolvendo o Centro da Fóvea sem tração vítreo-macular (146-149). Apesar dos estudos mostrarem melhora anatômica, sem ganho funcional, as evidências são provenientes de estudos observacionais de baixa qualidade.

## **8. FÁRMACOS**

- Aflibercepte 40 mg/mL, frasco ampola.

Cada frasco-ampola contém um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea, que fornece aproximadamente 0,100 mL de volume extraível, acompanhado de uma agulha com filtro 18G. Cada mL de solução para injeção intravítrea contém 40 mg de aflibercepte.

Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 2 mg de aflibercepte (equivalente a 0,05 mL de solução para injeção intravítrea) (150).

### **8.1. Forma de administração**

#### **8.1.1. Esquema fixo**

Serão empregadas injeções mensais de 2 mg de aflibercepte por cinco meses, seguido de injeções bimestrais de 2 mg de aflibercepte.



### **8.1.2. Esquema “Pro Re Nata” ou *as needed***

Esse esquema se inicia como uma fase de carregamento/indução com injeções mensais de aflibercepte 2 mg por até cinco meses (uma injeção mensal por 1 a 5 meses). Após isso, os pacientes podem receber injeções mensais de 2 mg de aflibercepte.

### **8.1.3 Esquema “Tratar e estender”**

O tratamento com aflibercepte é iniciado com uma injeção mensal de 2 mg por cinco doses consecutivas, seguido por uma injeção a cada dois meses (regime fixo). Após os primeiros 12 meses de tratamento, e com base nos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser estendido.

É importante ressaltar que o esquema posológico irá depender das condições de estabilização do paciente, tais como acuidade visual e espessura macular.

## **9. MONITORAMENTO E REGIME DE TRATAMENTO (26)**

### **9.1. Diabetes sem ou com RD até grau moderado e sem EMD**

Recomenda-se, após o primeiro exame, a reavaliação oftalmológica em 12 meses, de acordo com os critérios diagnósticos e exames complementares já definidos.

### **9.2. RD grau maior ou igual a grave sem EMD (grave, muito grave e RDP)**

Após a conclusão do tratamento/estabilização do quadro, recomenda-se a reavaliação oftalmológica entre 4 a 6 meses ou em intervalo de tempo a critério médico, de acordo com os critérios diagnósticos e exames complementares.

### **9.3. Qualquer grau de RD com EMD**

De acordo com os esquemas terapêuticos:



### **9.3.1. Anti-VEGF**

#### **9.3.1.1. Regime fixo**

O tratamento com antiangiogênicos intravítreos em regime fixo é eficaz quanto ao ganho na acuidade visual e redução na espessura macular (81, 82, 90, 91, 132, 151). O regime de tratamento fixo foi o escolhido pelos protocolos clínicos iniciais que testaram os medicamentos anti-VEGF.

Estudos que levaram à aprovação do aflibercepte utilizaram uma frequência bimestral após fase de indução de 5 aplicações mensais consecutivas (82, 90, 132).

#### **9.3.1.2. Regime *Pro Re Nata* - PRN (se necessário)**

O regime PRN utiliza uma fase inicial de carregamento/indução com aplicações mensais consecutivas de uma a cinco injeções, de acordo com critério médico.

Para o anti-angiogênico aflibercepte, os estudos VIVID e Vista(136) não utilizaram o regime PRN e o estudo Protocolo T(152, 153) mostrou eficácia no uso de esquema PRN no tratamento do EMD. No estudo Protocolo T foi utilizado regime de indução com uma injeção.

#### **9.3.1.3. Regime Tratar e Estender**

A bula do aflibercepte prevê também que, em caso de estabilização monitorada por resultados visuais e/ou anatômicos, o tratamento possa ser estendido. O regime “tratar e estender” permite que os intervalos sejam gradativamente aumentados para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos; entretanto, existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento pode ser diminuído conforme necessário. Por ser um esquema proativo (não se espera por piora de quadro clínico), pode-se conseguir controle do EMD com menor número de visitas. Como desvantagem, pode proporcionar um tratamento além do necessário, não identificando pacientes estáveis (154).

Sugere-se a realização de exames de monitoramento do regime tratar e estender que podem ser solicitados de acordo com critérios médicos:

- Mapeamento de retina, a cada visita;
- OCT – a cada visita;



- Acuidade visual a cada visita.

Sugere-se o uso preferencial de esquemas terapêuticos que planejem um menor número de visitas e injeções, minimizando o risco de efeitos colaterais e evitando o excesso de tratamento.

## **10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Para fins de esclarecimento, os procedimentos contidos nesse PCDT estão relacionados a seguir, de acordo com os seus respectivos códigos na tabela abaixo:

### **Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP):**

02.11.06.008-9 – ELETRORETINOGRAFIA

02.11.06.017-8 - RETINOGRAFIA COLORIDA BINOCULAR

02.11.06.018-6 - RETINOGRAFIA FLUORESCENTE BINOCULAR

02.11.06.027-5 - TRIAGEM OFTALMOLÓGICA

02.11.06.028-3 - TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

02.05.02.008-9 - ULTRASSONOGRAFIA DE GLOBO OCULAR / ORBITA (MONOCULAR)

04.05.03.004-5 - FOTOCOAGULACAO A LASER

04.05.03.013-4 - VITRECTOMIA ANTERIOR

04.05.03.014-2 - VITRECTOMIA POSTERIOR

04.05.03.005-3 - INJECAO INTRA-VITREO

02.11.06.012-7 - MAPEAMENTO DE RETINA

02.11.06.002-0 - BIOMICROSCOPIA DE FUNDO DE OLHO

04.05.03.019-3 - PAN-FOTOCOAGULAÇÃO DE RETINA A LASER

## **11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER**

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Aflibercepte intravítreo para o tratamento do edema macular diabético

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do (a) responsável), responsável legal pelo paciente \_\_\_\_\_ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado (a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de aflibercepte intravítreo (intraocular) indicado para o tratamento do edema macular diabético.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve). Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis.

Assim declaro que fui corretamente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Melhora na acuidade visual;
- Diminuição do edema macular;
- Redução da probabilidade de cegueira;
- Melhora funcional (leitura, dirigir e outras atividades cotidianas).

Fui também claramente informado (a) sobre as possíveis contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

### **Aflibercepte:**

**Eventos graves:** cegueira, endoftalmite, descolamento da retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, descolamento do vítreo e aumento da pressão intraocular.

**Eventos adversos comuns:** hemorragia subconjuntival, redução na acuidade visual, dor no olho, catarata, aumento da pressão intraocular, descolamento do vítreo e moscas volantes.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa mais utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a) inclusive em caso de desistir de usar este medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não



Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) Aflibercepte.

<b>Local:</b> _____	<b>Data:</b> _____
<b>Nome do paciente:</b> _____	
<b>Cartão Nacional de Saúde:</b> _____	
<b>Nome do Responsável legal:</b> _____	
<b>Documento de identificação do Resp. Legal:</b> _____	
_____	
<b>Assinatura do responsável legal ou do paciente</b>	
<b>Médico Responsável:</b> _____	<b>CRM:</b> _____ <b>UF:</b> _____
_____	
<b>Assinatura e carimbo do médico</b>	



## APÊNDICE METODOLÓGICO

### A) Metodologia

A reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) foi conduzida com a presença de seis membros do Grupo Elaborador, sendo quatro especialistas, dois metodologistas e dois representantes do Comitê Gestor. Todos os participantes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

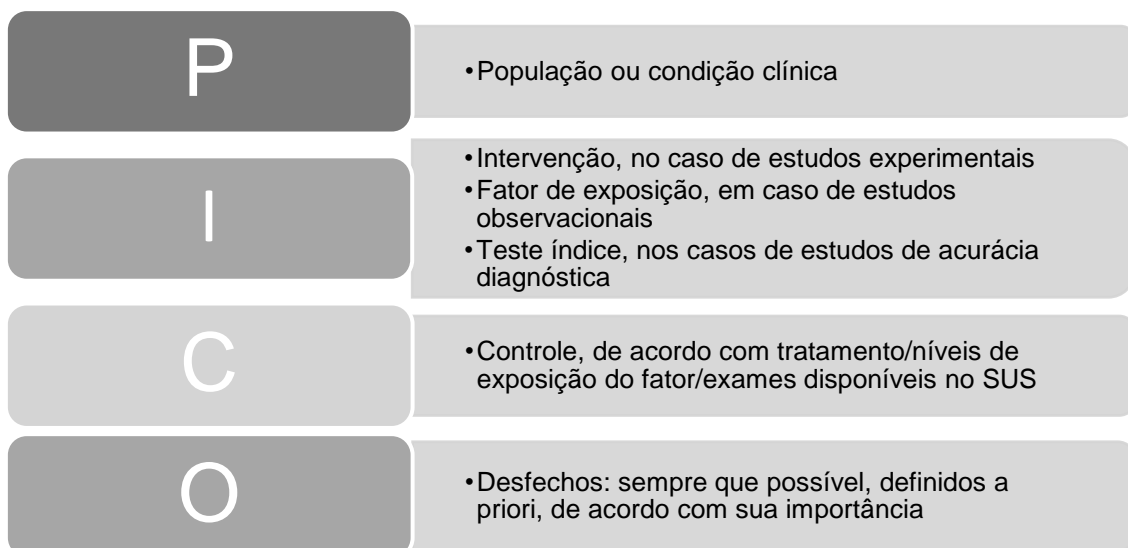
Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida com base na Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 (155), que define o roteiro para elaboração dos PCDT, definindo-se as seções do documento.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas do tema do presente PCDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.





**Figura A – Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.**

Ao final dessa dinâmica, 10 questões de pesquisa foram definidas para o presente PCDT (Quadro A).

**Quadro A – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.**

Número	Descrição	Seção
1	Quais são os critérios clínicos e bioquímicos que impactam no prognóstico da retinopatia diabética?	Prevenção
2	Qual a sensibilidade e a especificidade dos diversos métodos (fundoscopia direta e indireta, retinografia não midriática e midriática, retinografia wide field) para o diagnóstico de retinopatia diabética?	Diagnóstico
3	Em quais situações é indicada a angiofluoresceinografia?	Diagnóstico
4	Em quais situações é indicada a Tomografia de Coerência Óptica (OCT)?	Diagnóstico
5	Qual a eficácia e segurança das terapias à laser, farmacológicas e cirúrgicas (individual, comparativo e associação)?	Tratamento
6	Qual a eficácia do uso conjunto de terapia anti-VEGF e vitrectomia via pars plana posterior?	Tratamento



Número	Descrição	Seção
7	Qual a eficácia e segurança de laser e/ou tratamento farmacológico para edema macular que não envolve o centro da fóvea?	Tratamento
8	Qual a eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos, a laser e, cirúrgico (associação individual e comparativo) para edema macular diabético que envolve o centro da fóvea?	Tratamento
9	Em quais casos se deve utilizar tratamento cirúrgico quando a condição é edema macular que envolve o centro da fóvea?	Tratamento
10	Qual é a eficácia desses três esquemas terapêuticos (fixo, PRN, tratar e estender)?	Tratamento

As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida no PCDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo.

Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a



mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança.

Adicionalmente, checou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência.

Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias em formato pdf, correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados do PCDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo do Anexo.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se a extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco



de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2* (AMSTAR-2) (156), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (157), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (158) e os estudos de acurácia diagnóstica pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2) (159). Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas a priori como alto risco de viés.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo do Anexo.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) (160), de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os metodologistas mediaram as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação.

## **B) Questões de Pesquisa**

**Questão de Pesquisa 1:** Quais são os critérios clínicos e bioquímicos que impactam no prognóstico da retinopatia diabética?

### **1) Estratégia de busca**

#### **MEDLINE via Pubmed:**

((("Risk Factors"[Mesh] OR predict\*)) AND ("Prognosis"[Mesh] OR progno\*)) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)

Total: 571 referências

Data do acesso: 28/12/2016

#### **EMBASE:**

'risk factor'/exp OR 'risk factor' OR 'predict\*' AND ('prognosis'/exp OR 'prognosis' OR 'progno\*') AND ('diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy') AND [embase]/lim

Total: 314 referências



Data do acesso: 28/12/2016

## **2) Seleção das evidências**

A busca nas bases resultou em 885 referências (571 referências da MEDLINE e 314 da EMBASE). Cem referências foram excluídas por estarem em duplicata. Setecentos e oitenta e cinco artigos foram triados por meio da leitura de título e resumos. Quarenta e uma referências tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura completa do estudo. Como critério de inclusão, foram priorizados os estudos do tipo revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados ou comparativos não randomizados ou coortes que incluíam acima de 100 participantes; que avaliaram os fatores associados à progressão ou regressão de retinopatia diabética ou incidência de edema macular diabético e fornecessem estimas de medidas de associação (Odds Ratio, Hazard Ratio ou Risco Relativo). Nessa etapa 28 estudos foram excluídos: 22 por representarem delineamentos de estudos com maior risco de viés (sendo três estudos caso-controle, onze estudos transversais e oito coortes com menos de 100 participantes); dois estudos foram adicionalmente excluídos por não avaliarem os desfechos de interesse e outro por não incluir a população de interesse. Um estudo não forneceu estimativas de medidas de associação e dois estudos avaliaram a associação entre desenvolvimento de retinopatia diabética e fatores de risco. No final, 17 referências (10-19, 161-167) de 14 estudos (11 estudos longitudinais prospectivos e um estudo de série de casos) foram incluídos para extração de dados. Quatros estudos foram identificados por busca manual (15-17, 166).

## **3) Descrição dos estudos e resultados**

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela B. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela C. As Tabelas D-J apresentam dados sobre os fatores clínicos e bioquímicos que impactam no prognóstico da retinopatia diabética.



**Tabela B – Características dos estudos incluídos na pergunta de pesquisa 1.**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Tamanho de amostra	Tempo de seguimento	Risco de viés
<b>Jin et al. 2015 (14)</b>	Estudo observacional prospectivo	Determinar a taxa de progressão e fatores de risco para RD	Pacientes >18 anos com diabetes mellitus tipo 2 e bom controle de glicose.	453 pacientes (Grupo progressão:146) (Grupo estáveis: 307)	5 anos	Moderado risco: não foi informado se a população estudada é representativa do país estudado; não foi usado o método de Kaplan-Meier/Cox.
<b>Pan et al. 2014 (19)</b>	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar o valor preditivo da hemoglobina glicada e outros fatores de risco, na predição de progressão de RD	Indivíduos >18 anos com diabetes mellitus tipo 2.	359 participantes (Grupo com progressão: 108) (Grupo não progressão: 251)	5 anos	Moderado risco: estudo retrospectivo, não descreveu o cálculo para tamanho da amostra e a representatividade da amostra; não foi usado o método de Kaplan-Meier/Cox.
<b>Jin et al. 2014 (13)</b>	Estudo observacional prospectivo	Determinar a incidência de RD em 5 anos e fatores de risco para a regressão da RD	Indivíduos > 18 anos com diabetes mellitus	778 participantes (Grupo sem RD:322) (Grupo com RD:456, sendo que 110 tiveram regressão de RD e 346 não tiveram regressão de RD)	5 anos	Moderado risco: não foi informado se a população estudada é representativa do país estudado; não foi usado o método de Kaplan-Meier/Cox.
<b>Channa et al. 2014 (161)</b>	Estudo observacional – série de casos READ-2 Study	Identificar fatores associados com os desfechos visuais de pacientes com edema macular.	Pacientes com edema macular diabético tratados com ranibizumabe que completaram 20-24 meses do estudo READ-2.	Desfechos visuais pobres* = 27 (Randomizados para o grupo do ranibizumabe (8), grupo do laser (10) e para o grupo do laser + ranibizumabe (9))  Desfechos visuais melhores* =74 (randomizados para o grupo do ranibizumabe (25), grupo do laser (24) e para o grupo do laser + ranibizumabe (24))  * Após 18 meses a maioria recebeu ranibizumabe	20- 24 Meses	Moderado risco (série de casos; não foi usado o método de Kaplan-Meier/Cox)
<b>Aiello, 2014 (DCCT. 1996) (10, 162)</b>	Estudo observacional prospectivo- resultados dos estudos DCCT e EDIC study	Avaliar se o INT reduziu o risco de surgimento e progressão de RD de pacientes com diabetes tipo 1 comparado com CON.	DCCT: População Indivíduos com idade entre 13-39 anos, com diabetes tipo 1. EDIC: Indivíduos com diabetes tipo 1 que continuaram o estudo DCCT. Grupo INT (tratamento intensivo= 3 ou mais injeções por dia ou em uso de bomba de insulina com doses ajustadas baseadas no auto monitoração de glicose no sangue) Grupo CON (uma ou duas doses	DCCT: Grupo INT = 711; Grupo CON= 730 EDIC: Grupo INT= 605; Grupo CON=603  % de indivíduos do grupo INT vs. CON, respectivamente no início do EDIC: Sem RD (28,5 vs. 17.8); somente microaneurisma (39.8 vs. 31.7); com DRNP leve (21.5 vs. 27.7); com RDNP moderada ou grave (10,2 vs. 22.8)	DCCT: 6.5 EDIC: 4 e 10 anos	Moderado risco: o modelo não foi ajustado adequadamente para possíveis confundidores; não foi usado o método de Kaplan-Meier/Cox.



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Tamanho de amostra	Tempo de seguimento	Risco de viés
			de insulina por dia).			
<b>Liu et al, 2013 (18)</b>	Estudo observacional prospectivo	Investigar a progressão e regressão de RD e os fatores de risco relacionados aos diferentes graus de RD	Pacientes diabéticos tipo 2 diagnosticados com idade de 35 anos ou mais	4758 pacientes diabéticos (Sem RD=4662; Histórico de RD leve= 44 RD visível leve moderada=50; RDNP severa ou RNP= 2)	16 anos	Alto risco: não descreveu as características de base; não justificou a perda de seguimento ao longo dos anos
<b>Hietala et al. 2010 (12)</b>	Estudo observacional retrospectivo	Elucidar como a idade do início do diabetes tipo 1 influencia o risco a longo prazo de RDP	Pacientes com diabetes tipo 1	1.117 pacientes (Sem RD: 258; RDNP: 492; RDP:367) Grupos de acordo com a idade do diabetes 0-4 anos (168); 5-14 anos (546); >15 anos (403)	10.8 anos	Moderado risco: estudo retrospectivo
<b>Aiello et al. 2010 (163)</b>	Estudo observacional prospectivo	Identificar fatores associados com os desfechos de acuidade visual após fotocoagulação focal/grid.	Pacientes com edema macular diabético participantes de um ensaio clínico randomizado que foram randomizados para receber o tratamento de fotocoagulação focal / grid.	n= 330 olhos ( 1 olho de 330 indivíduos)	2 anos	Moderado risco: não descreveu as diferenças entre os participantes e aqueles que não completaram o seguimento; não foi usado o método de Kaplan-Meier/Cox.
<b>Klein et al. 2009 (17)</b>	Estudo observacional prospectivo - Wisconsin study	Examinar em 25 anos de seguimento a incidência de edema macular e seus fatores de risco relacionados.	Pacientes com diabetes tipo 1 que foram diagnosticados antes dos 30 anos de idade e utilizavam insulina	1210 foram incluídos no acompanhamento. Desses 996 participaram da linha de base, 903 em 4 anos, 816 em 10 anos e 667 em 14 anos, 567 em 20 anos e 520 em 25 anos de seguimento.	25.1 anos (0.6)	Baixo Risco
<b>Genuth et al. 2005 (11)</b>	Estudo observacional prospectivo	Investigar se a glicação do colágeno da pele e os produtos terminais da glicação avançada (AGEs) predizem o risco de progressão de RD	Participantes com diabetes tipo 1 do DCCT (ensaio clínico) que foram acompanhados no EDIC (coorte) durante 10 anos.	No total 211 participantes foram acompanhados, desses 184 realizaram o exame de fotografia do fundo do olho (117 não tiveram RD e 67 que realizaram biópsia da pele tiveram progressão da RD, sendo que 28 (27%) era do grupo de terapia intensiva e 39 (49%) era o grupo de tratamento convencional)	10 anos	Baixo risco



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Tamanho de amostra	Tempo de seguimento	Risco de viés
<b>Klein et al. 1998 (15)</b> <b>Klein et al. 1989 (165)</b>	Estudo observacional prospectivo - Wisconsin study	Examinar em 14 anos de seguimento a incidência e progressão de RD e edema macular e seus fatores de risco relacionados.	Pacientes com diabetes tipo 1 que foram diagnosticados antes dos 30 anos de idade e utilizavam insulina	1210 foram incluídos no acompanhamento. Desses 996 participaram da linha de base, 891 em 4 anos de seguimento, 765 em 10 anos e 634 em 14 anos de seguimento. Totalizando 634 participantes, 75 não participantes e 56 faleceram em 14 anos de seguimento	14.4 anos (0.5)	Baixo risco
<b>Stratton et al. 2001 (166)</b>	Estudo observacional prospectivo- UKPDS	Determinar os fatores de risco relacionados com a incidência e progressão de RD em pacientes com diabetes tipo 2	Pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 2 que haviam disponível dados de fotografia de fundo	1919 pacientes (Grupo com RD:703) (Grupo sem RD:1216)	6 anos	Baixo risco
<b>Klein et al. 1995 (167)</b>	Estudo observacional prospectivo - Wisconsin study	Determinar a relação entre a mudança do número de microaneurismas na retina e a incidência de RDNP moderadamente severa, RDP e edema macular clinicamente significante.	Grupo de início jovem: pacientes que foram diagnosticados com diabetes antes dos 30 anos de idade Grupo de início tardio: pacientes que foram diagnosticados com diabetes depois de 30 anos de idade ou mais.	n=236 ( sendo que 189 concluíram o seguimento e 47 não concluíram- não participantes) Grupo de início jovem: 129 Grupo de início tardio; 30 utilizavam insulina e 30 não utilizavam insulina	10 anos	Baixo risco

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; n= número de pacientes.





**Tabela C – Características dos pacientes dos estudos incluídos.**

Autor, ano	Idade (anos), média (DP)	Valor p	% sexo masculino	Valor p	Principais medidas clínicas e bioquímicas de base, média (DP)	Valor p
<b>Jin et al. 2015 (14)</b>	Grupo Progressão: 68.32 (14.86) Grupo Não progressão: 65.87 (15.33)	0,02	Grupo de Progressão: 38,36 Grupo de Não progressão: 35,8	NS	<b>HbA1C basal:</b> Grupo de Progressão: 5.99 (0.92) Grupo de Não progressão: 5.43 (0.62)	<0,001
<b>Pan et al. 2014 (19)</b>	Grupo de Progressão: 56.15 (12.52) Grupo de Não progressão: 56.86 (12.62)	NS	Grupo de Progressão: 43.52 Grupo não progressão: 53.4	NS	<b>HbA1C basal:</b> Grupo de Progressão: 9.13 (2.71) Grupo de Não progressão: 8.41 (2.32) <b>Glicose:</b> Grupo de Progressão: 8,71 (2,78) Grupo de Não progressão: 7.94 (2.63) <b>Taxa de filtração Glomerular:</b> Grupo de Progressão: 114.81 (39.15) Grupo de Não progressão: 103.23 (32.18) <b>Albumina glicada:</b> Grupo de Progressão: 22.66 (5.92) Grupo de Não progressão: 19.83 (5.18)	<0,05 <0,05 <0,01 <0,01
<b>Jin et al. 2014 (13)</b>	Grupo com regressão de RD: 67.15 (13.72) Não regressão de RD: 69.27 (11.75)	NS	Grupo com regressão: 43 (39,09) Grupo não regressão: 141(40,75)	NS	<b>HbA1c basal:</b> Grupo com regressão: 5.66 (1.76) Grupo não regressão: 7.68 (2.18) <b>Hiperlipidemia (%):</b> Grupo com regressão: 35 (31.82) Grupo não regressão: 147 (42.49) <b>Duração do diabetes:</b> Grupo com regressão: 10.26 (7.53) Grupo não regressão: 12.27 (8.11)	<0,01 0,04 0,01
<b>Channa et al. 2014 (161)</b>	Desfechos visuais pobres: 64.9 Desfechos visuais melhores: 62.4	0,02	Desfechos visuais pobres: 41 Desfechos visuais melhores: 65	0,03	<b>Duração do edema macular diabético (meses)</b> Desfechos visuais pobres: 32.3 Desfechos visuais melhores: 23.6 <b>Melhor acuidade visual corrigida- ETDRS (Média)</b> Desfechos visuais pobres: 16.8 (20/125) Desfechos visuais melhores: 30.4 (20/63) <b>Média da Espessura foveal</b> Desfechos visuais pobres: 496.6 Desfechos visuais melhores: 427.0	0,29 <0,001 0,06



Autor, ano	Idade (anos), média (DP)	Valor p	% sexo masculino	Valor p	Principais medidas clínicas e bioquímicas de base, média (DP)	Valor p
Aiello, 2014 (DCCT. 1996) (10, 162)	NR (13-39)	0,9	NR	NR	<b>HbA1c (%) basal:</b> Grupo NIT 7.3 (0.9) vs. Grupo CON: 9 (1.3) <b>Duração do diabetes (anos):</b> Grupo NIT: 12.2 (4.9) vs. Grupo CON: 11.8 (4.9)	<0,001  0,14
Liu et al. 2013 (18)	NR	NR	NR	NR	<b>IMC:</b> 30.77 (5.43) <b>Colesterol (mmol/l):</b> 4.57 (1.05) <b>Pressão Arterial Sistólica (mmHg):</b> 139.60 (17.28) <b>Pressão Arterial Diastólica (mmHg):</b> 77.01 (10.41) <b>HbA1c %:</b> 7.2 (3.6)	NR
Hietala et al. 2010 (12)	NR	NR	NR	NR	<b>Idade do diagnóstico do diabetes entre 0-4 anos; 5-14 anos; &gt;15 anos; todos os pacientes, respectivamente:</b> <b>Duração do diabetes (anos)</b> 31.12 (29.5- 32.7) *; 26.1 (25.1- 27.0) *; 21.0 (19.9- 22.1) *; 25.0 (24.4-25.7) <b>RDP (%)</b> 47.0 (39.5- 54.6) †; 38.8 (34.7- 42.9) †; 18.9 (15.0- 22.7) *; 32.9 (30.0-35.6) <b>Duração da RDP (anos)</b> 24.3 (22.7- 25.9) †; 20.1 (19.2- 21.1) *; 21.6 (19.8- 23.3); 21.3 (20.6- 22.1) <b>HbA1c (%)</b> 8.8 (8.5- 9.0) †; 8.5 (8.4- 8.6); 8.3 (8.1- 8.4) *; 8.4 (8.4- 8.5) <b>Pressão Arterial Média (mmHg)</b> 96.6 (94.9- 98.3); 97.3 (96.4- 98.2); 99.0 (97.9- 100.1); 97.8 (97.2- 98.5) <b>IMC</b> 24.8 (24.3- 25.4); 24.9 (24.6- 25.2); 25.4 (25.0- 25.8); 25.0 (24.8- 25.3)	†= <0,005 (diferença entre dois grupos) *=<0,05 (diferença entre três grupos)
Aiello et al. 2010 (163)	63	NA	50	NA	<b>Fotocoagulação macular anterior:</b> 198 (60%) olhos <b>Pacientes que havia realizado fotocoagulação anterior ao estudo:</b> 2.8 (1.3) <b>Paciente que não havia realizado fotocoagulação anterior ao estudo:</b> 3.1 (1.6)	NA  0,15



Autor, ano	Idade (anos), média (DP)	Valor p	% sexo masculino	Valor p	Principais medidas clínicas e bioquímicas de base, média (DP)	Valor p
Klein et al. 2009 (17)	24.9 (9.3)	NA	49.8	NA	Duração do diabetes (anos): 10.7 (7.1) HbA1c (%): 10.5 (2.0) Pressão Arterial Sistólica vs. Pressão Arterial Diastólica (mmHg): 118.4 (14.0) vs. 77.0 (10.6) Presença de Proteinúria (%): 12.3 IMC: 23.1 (3.8)	NA
Klein et al. 2008 (16)	24.9 (9.3)	NA	49.8	NA	Duração do diabetes (anos): 10.7 (7.1) HbA1c (%): 10.5 (2.0) Pressão Arterial Sistólica vs. Pressão Arterial Diastólica (mmHg): 118.4 (14.0) vs. 77.0 (10.6) Presença de Proteinúria (%): 12.3 IMC: 23.1 (3.8)	NA
Genuth et al. 2005 (11)	28 (7)	NA	48	NA	HbA1c- linha de base do DCCT 8.8 (1.7) Fechamento do DCCT e linha de base do EDIC HbA1c média no DCCT 8.0 (1.6)	NA
Klein et al. 1998 (15)	26.8 (11.2)	NA	49.2	NA	Duração do diabetes (anos): 12.6 (9.0) HbA1c (%): 10.6 (2.0) Pressão Arterial Sistólica vs. Pressão Arterial Diastólica (mmHg): 120 (16) vs. 77 (11) Presença de proteinúria (%): 15.5 Presença de Hipertensão (%): 14.7	NA
Klein et al. 1989 (165)						
Stratton et al. 2001(166)	Grupo com RD: 52.2 (8.6) Grupo sem RD: 52.2 (8.5)	0,96	Grupo com RD: 57 Grupo sem RD: 61.4	0,056	HbA1c (5): Grupo com RD: 7.2 (1.7) Grupo sem RD: 7.0 (1.7) % tabagismo (não/ex/actual): Grupo com RD: 36.4 vs. 35.0 vs. 28.6 Grupo sem RD: 33.9 vs. 35.5 vs. 30.6	0,0018  0,48
Klein et al. 1995 (167)	37.3 (17.7)	NA	47.1	NA	Duração do diabetes (anos): 11.7 (8.3) HbA1c: 7.3 (17.7) Número de microaneurisma: 6.2 (7.5)	NA

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; IMC: índice de massa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada; DP: desvio padrão; NS: não significativo; NA: não se aplica; NR: não reportado.



## 1. Fatores de Prognóstico: Hemoglobina Glicada e Albumina Glicada

**Tabela D – Associação entre hemoglobina glicada, albumina glicada e progressão ou regressão de retinopatia diabética ou incidência de edema macular diabético.**

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação (OR, RR, HR, RRR)	IC 95%	Valor de p
Jin et al. 2015 (14)	HbA1c basal	Progressão de RD	Grupo de progressão (HbA1c base 5.99)	Grupo de não progressão (HbA1c base 5,43)	OR: 2.84	(2,11-3,82)	>0.05
Pan et al. 2014 (19)	HbA1c média	Progressão de RD	Grupo de progressão (HbA1c média 8.31)	Grupo de não progressão (HbA1c média 7.39)	OR:1.389	(1.023-1.884)	>0.05
	Albumina glicada média-AG	Progressão de RD	Grupo de progressão (AG base: 22.66)	Grupo de não progressão (AG base: 19.83)	OR: 1.087	(1.004-1.178)	0,039
Aiello, 2014 (DCCT. 1996) (10, 162)	Controle Glicêmico	<b>Progressão de RD ≥3-passos:</b> DCCT: 6.5 anos; EDIC: 4anos seguimento EDIC:10 anos de seguimento			RRR: 76% RRR: 74% RRR: 57%	NR	<0,0001 <0,0001 <0,0001
		<b>RDNP severa:</b> DCCT: 6.5 anos; EDIC: 4 anos de seguimento EDIC: 10 anos de seguimento	Grupo de Efeito do tratamento intensivo de insulina-INT (HbA1c média de 7%)	Grupo de Tratamento convencional convencional-CON (HbA1C média de 9%)	RRR:66% RRR: 68% RRR: 58%	NR	<0,0001 <0,0001 <0,0001
		<b>RDP:</b> DCCT: 6.5 anos EDIC: 4 anos de seguimento EDIC:10 anos de seguimento			RRR:64% RRR: 65% RRR: 58%	NR	<0,0001 <0,0001 <0,0001
		<b>Edema macular diabético Clinicamente significante:</b> DCCT: 6.5 anos; EDIC: 4 anos de seguimento EDIC: 10 anos de seguimento			RRR:51% RRR: 62% RRR: 38%	NR	<0,0001 0,009 <0,0001



Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação (OR, RR, HR, RRR)	IC 95%	Valor de p
<b>Jin et al. 2014 (13)</b>	HbA1c basal	Regressão de RD	Grupo não regressão da RD (HbA1c base 7.68)	Grupo com regressão da RD (HbA1c base 5.66)	OR: 0.53	(0.44- 0.63)	<0.05
<b>Liu et al. 2013 (18)</b>	HbA1c basal	Sem histórico de RD para histórico de RD leve	<7.2	>7.2	HR: 1.42	(1.32- 1.52)	<0,05
	HbA1c basal	Histórico de RD leve para RD visível leve	<7.2	>7.2	HR: 1.32	(1.08- 1.60)	<0,05
	HbA1c basal	RD visível leve para RDNP severa ou RDP	<7.2	>7.2	HR: 2.23	(1.16- 4.29)	<0,05
	HbA1c basal	Histórico de RD leve para sem RD	<7.2	>7.2	HR: 0.76	(0.64- 0.97)	<0,05
<b>Haitala et al. 2010 (12)</b>	HbA1c basal	Incidência de RDP	Grupo com RDP (HbA1c base 8.7)	Grupo sem RD (HbA1c base 8.1)	HR: 1.15	(1.07- 1.23)	<0,0001
<b>Klein et al. 2009 (17)</b>	HbA1c basal (A cada 1%)	Incidência de edema macular diabético	Acima de 9.5%	Abaixo de 9.5%	HR: 1.17	(1.10- 1.25)	<0,001
<b>Genuth et al. 2005 (11)</b>	HbA1c média	Progressão de RD	Acima de 9%	Abaixo de 9%	OR: 4.8	(1.8- 13.2)	<0,001
<b>Klein et al. 2008 (16)</b>	HbA1c basal	Progressão de RD	Acima de 9.5%	Abaixo de 9.5%	HR: 1.32	(1.26- 1.38)	<0,001
		Incidência de RDP	Acima de 9.5%	Abaixo de 9.5%	HR: 1.38	(1.31- 1.46)	<0,001
		Melhora de RD de dois ou mais níveis	Acima de 9.5%	Abaixo de 9.5%	HR: 0.84	(0.77- 0.91)	<0,001



Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação (OR, RR, HR, RRR)	IC 95%	Valor de p
Stratton et al. 2001 (166)	HbA1c basal	Progressão de RD	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 6.2- 7.4	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: <6.2	-- RR: 4.1 RR: 8.1	-- (3.1- 5.6) (6.3- 10.5)	<0,001
			≥ 7.5				
Klein et al. 1998 (15)	HbA1c basal	Progressão de RD	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 9.5- 10.5	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 5.6 - 9.4	-- RR:1.99 RR:2.64	-- (1.12- 1.68) (1.67- 2.38) (2.18- 3.20)	<0,001
			10.6- 12.0				
Klein et al. 1989 (165)	HbA1c basal	Progressão para RDP	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 9.5- 10.5	Faixas de valores de HbA1c: 5.6- 9.4	-- RR:2.81 RR:4.42 RR:6.23	-- (1.77- 4.47) (2.90- 6.72) (4.21- 9.22)	<0,001
			10.6- 12.0				
		Incidência de edema macular diabético	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 9.5- 10.5	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 5.6- 9.4	-- RR:1.90 RR:3.11 RR:6.23	-- (1.12- 3.25) (1.95- 4.95) (2.21- 5.34)	<0,001
			10.6- 12.0				
			12.1- 19.5				

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; DCCT: *estudo Diabetes Control and Complications*; EDIC: *estudo Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*; INT: grupo tratamento intensivo; COM: grupo tratamento convencional; HbA1c: hemoglobina glicada; NR: não reportado; RR: risco relativo; OR: Odds ratio ou razão de chances; HR: hazard ratio.



## 2. Fator Prognóstico: Pressão Arterial

Tabela E – Associação entre pressão arterial e progressão ou regressão de retinopatia diabética ou incidência de edema macular diabético.

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
Liu et al. 2013 (18)	Pressão Arterial Sistólica	Sem histórico de RD para Histórico de RD leve	<139.60 mmHg	>139.60 mmHg	HR:1.20	(1.11- 1.30)	<0,05
	Pressão Arterial Diastólica	Histórico de RD leve para histórico de RD visível	< 77. 01 mmHg	> 77.01 mmHg	HR:1.87	(1.46- 2.40)	<0,05
	Pressão Arterial Sistólica	Histórico de RD leve para sem RD	<139.60 mmHg	>139.60 mmHg	HR:0.79	(0.64- 0.89)	<0,05
Hietala et al. 2010 (12)	Pressão Arterial Média	Incidência de RDP	102.3 mmHg	93.7 mmHg	HR:1.03	(1.02- 1.04)	<0,001
Klein et al. 2009 (17)	Pressão Arterial Sistólica	Incidência de edema macular diabético	88.3mmHg	88.0mmHg	HR:1.15	(1.04- 1.26)	0,004
Klein et al. 2008 (16)	Pressão Arterial Sistólica	Incidência de RDP	88.3mmHg	88.0mmHg	HR:1.14	(1.04- 1.25)	0,005
Klein et al. 1998 (15)	Pressão Arterial Diastólica	Progressão de RD	Pacientes com faixas de pressão arterial diastólica entre (mmHg):	Pacientes com faixas de pressão arterial diastólica entre (mmHg):	--	--	<0,05
Klein et al. 1989 (165)			72- 78 79- 85 86- 117	42-71	RR:1.13 RR:1.99 RR:1.20	(0.96- 1.32) (0.99- 1.38) (1.00- 1.43)	



Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
	Pressão Arterial Sistólica	Progressão para RDP	Pacientes com faixas de pressão arterial sistólica entre (mmHg): 111- 120 121- 134 135- 221	Pacientes com faixas de pressão arterial sistólica entre (mmHg): 78- 110	-- RR:1.12 RR:1.56 RR:2.06	-- (0.80- 1.57) (1.14- 2.15) (1.43- 2.96)	<0,001
	Pressão Arterial Diastólica	Progressão para RDP	Pacientes com faixas de pressão arterial diastólica entre (mmHg): 72- 78 79- 85 86- 117	Pacientes com faixas de pressão arterial diastólica entre (mmHg): 42-71	--- RR:1.46 RR:1.69 RR:2.56	-- (1.03- 2.06) (1.20- 2.39) (1.82- 3.58)	<0,001
	Hipertensão	Progressão para RDP	Presença de hipertensão	Ausência de hipertensão	-- RR:1.91	-- (1.41- 2.59)	<0,001
	Pressão Arterial Diastólica	Incidência de edema macular diabético	Pacientes com faixas de pressão arterial diastólica entre (mmHg): 72- 78 79- 85 86- 117	Pacientes com faixas de pressão arterial diastólica entre (mmHg): 42-71	-- RR:1.30 RR:1.16 RR:1.76	-- (0.86- 1.93) (0.75- 1.80) (1.16- 2.67)	<0,05

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; IC 95%: intervalo de confiança 95%; RR: risco relativo; OR: Odds ratio; HR: hazard ratio.





### 3. Fatores de Prognóstico: Sexo, Idade e Idade do Diagnóstico do Diabetes

**Tabela F – Associação entre sexo, idade do diagnóstico do diabetes e progressão de retinopatia diabética e incidência de retinopatia diabética proliferativa.**

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
Klein et al. 2008 (16)	Sexo	Progressão de RD	Masculino	Feminino	HR: 1.33	(1.11- 1.58)	<0,001
	Sexo	Incidência de RDP	Masculino	Feminino	HR: 1.21	(1.07- 1.36)	0,002
Stratton et al. 2001 (166)	Sexo	Progressão de RD	Feminino	Masculino	RR: 0.54	(0.37- 0.80)	0,0016
	Idade	Progressão de RD	50-57 anos 58 ou mais	<50 anos	-- RR: 1.6 RR: 2.1	-- (1.2- 2.2) (1.5- 2.7)	0,0012
Klein et al. 1998 (15)	Sexo	Progressão de RD	Feminino	Masculino	--	--	<0,005
Klein et al. 1989 (165)					RR: 0.83	(0.73- 0.93)	
Hietala et al. 2010 (12)	Idade do diagnóstico do diabetes	Incidência de RDP	Grupo de pacientes com idade de diagnóstico de diabetes entre: 0-4 anos 5- 14 Anos	Grupo de idade de diagnóstico entre: 15-40 anos	--	--	<0,001
					HR: 1.61 HR: 1.90	(1.16- 2.23) (1.45- 2.48)	

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; IC 95%: intervalo de confiança 95%; RR: risco relativo; HR: hazard ratio.



#### 4. Fatores de Prognóstico: Retinopatia Diabética Basal, Severidade da Retinopatia e Microaneurismas

**Tabela G – Associação entre retinopatia diabética basal, severidade de retinopatia diabética grau 15, diferença no número de microaneurismas na linha de base e tempo de seguimento, taxa do número total de microaneurisma basal e tempo de seguimento e progressão ou regressão de retinopatia diabética ou incidência de edema macular clinicamente significativa.**

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
<b>Pan et al. 2014 (19)</b>	RD basal	Progressão de RD	Grupo Sem RD basal (9.96%)	Grupo com RD basal (31.48%)	OR: 0.391	(0,194-0,789)	0,005
<b>Klein et al. 2008 (16)</b>	Severidade de RD grau-15 (a cada 2 níveis)	Progressão de RD	Menor severidade na linha de base	Maior severidade na linha de base	HR: 0.92	(0.86- 0.99)	0,03
<b>Klein et al. 1995 (167)</b>	Diferença do número de microaneurismas basal e após 4 anos	Progressão de RD no grau 43 ou mais	Aumento de 1-4. Aumento de 5-15 Aumento de ≥16	Diminuição ou não mudança	-- RR: 2.1 RR: 2.7 RR: 5.8	-- (0.8- 5.8) (1.0- 7.0) (2.5- 13.5)	<0,001
	Diferença do número de microaneurismas basal e após 10 anos	Incidência de RDP	Aumento de 1-4. Aumento de 5-15 Aumento de ≥16	Diminuição ou não mudança	-- RR: 0.3 RR: 1.2 RR: 4.6	-- (0- 2.5) (0.3- 4.5) (1.8- 12.3)	<0,001
	Diferença do número de microaneurismas basal e após 10 anos	Incidência de edema macular clinicamente significativa	Aumento de 1-4. Aumento de 5-15 Aumento de ≥16	Diminuição ou não mudança	-- RR: 4.7 RR: 0* RR: 9.1	-- (0.5- 40.6) -- (1.2- 67.3)	0,005
<b>Klein et al. 1995 (167)</b>	Taxa do número total de microaneurismas basal e após 4 anos	Progressão de RD no grau 43 ou mais	1.00- 1.99 2.00-2.99 ≥3.00	<1.00	-- RR: 1.2 RR: 2.6 RR: 4.1	-- (0.4-3.9) (1.0- 6.9) (1.8- 9.5)	<0,001
	Taxa do número total de microaneurismas basal e após 10 anos	Incidência de RDP	1.00- 1.99 2.00-2.99 ≥3.00	<1.00	-- RR: 0.3 RR: 1.3 RR: 3.0	-- (0-2.6) (0.4- 4.8) (1.1- 7.9)	<0,001
	Taxa do número total de microaneurismas basal e após 10 anos	Incidência de edema macular clinicamente significativa	1.00- 1.99 2.00-2.99 ≥3.00	<1.00	-- RR: 1.2 RR: 1.3 RR: 6.7	-- (0.1-18.1) (0.1- 19.4) (0.9- 48.1)	0,005

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; RR: risco relativo; OR: Odds ratio ou razão de chances; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança 95%; \*número de olhos graduados de participantes sob risco insuficientes.



## 5. Fatores de Prognóstico: Proteinúria e Taxa de Filtração Glomerular

**Tabela H – Associação entre proteinúria, taxa de filtração glomerular e progressão ou regressão de retinopatia diabética ou incidência de edema macular diabético.**

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
Pan et al. 2014 (19)	Taxa de filtração glomerular basal	Progressão de RD	114.81 ml/min	103.23 ml/min	OR:1.008	(1.000-1.016)	0,045
Klein et al. 2008 (16)	Proteinúria	Incidência de RDP	Presença de proteinúria	Ausência de proteinúria	HR: 1.83	(1.31- 2.56)	<0,001
Klein et al. 2009	Proteinúria	Incidência de edema macular diabético	Presença de proteinúria	Ausência de proteinúria	-- RR:1.43	-- (0.99- 2.08)	0.056
Klein et al. 1998 (15)	Proteinúria	Progressão para RDP	Presença de proteinúria	Ausência de proteinúria	-- RR:1.96	-- (1.43- 2.68)	<0,001
Klein et al. 1989 (165)	Proteinúria	Incidência de edema macular diabético	Presença de proteinúria	Ausência de proteinúria	-- RR:1.95	-- (1.34- 2.82)	<0,001

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; RR: risco relativo; OR: Odds ratio ou razão de chances; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança 95%.



## 6. Fatores de Prognóstico Diversos: Triglicerídeos, Furosina, Tabagismo e Índice de Massa Corporal

**Tabela I – Associação entre triglicerídeos sérico, índice de massa corporal, furosina, tabagismo e progressão ou regressão de retinopatia diabética.**

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
<b>Jin et al. 2014 (13)</b>	Triglicerídeos sérico	Regressão de RD	Hiperlipidemia no grupo não regressão (42.49%)	Hiperlipidemia no grupo com regressão (31.82%)	OR: 0.77	(0.60-0.99)	0,004
<b>Klein et al. 2008 (16)</b>	IMC (a cada 4kg/m <sup>2</sup> )	Progressão de RD	26.6 kg/m <sup>2</sup>	25.0 kg/m <sup>2</sup>	HR: 1.16	(1.07- 1.26)	<0,001
	IMC (a cada 4kg/m <sup>2</sup> )	Melhora de RD de dois ou mais níveis	26.6 kg/m <sup>2</sup>	25.0 kg/m <sup>2</sup>	HR:0.84	(0.77- 0.91)	<0,001
<b>Genuth et al. 2005 (11)</b>	Furosina (produto terminal da glicação avançada)	Progressão de RD	Acima de 860 pmol/mg	Abaixo de 860 pmol/mg	OR: 4.8	(1.8- 13.2)	0,0014
<b>Stratton et al. 2001 (166)</b>	Tabagismo	Progressão de RD	Não fumante	Fumante	RR: 0.50	(0.36- 0.71)	0,0045

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; IMC: índice de massa corporal; NR: não reportado; RR: risco relativo; OR: Odds ratio; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança 95%.



## 7. Fatores de Prognóstico Associados à Desfechos Visuais

Tabela J – Associação entre melhor acuidade visual corrigida, espessura foveal, atrofia foveal e desfechos visuais.

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
<b>Channa et al. 2014 (161)</b>	Melhor acuidade visual corrigida basal	Desfecho visuais	Desfechos visuais melhores (>20/100)	Desfechos visuais pobres (≤20/100)	OR: 0.83	(0.75- 0.93)	0,001
	Espessura Foveal aos 24 meses	Desfecho visuais	Desfechos visuais pobres (≤20/100)	Desfechos visuais melhores (>20/100)	OR: 1.008	(1.002- 1.013)	0,01
	Atrofia Foveal	Desfecho visuais	Desfechos visuais pobres (≤20/100)	Desfechos visuais melhores (>20/100)	OR: 14.3	(1.8- 117.1)	0,01
<b>Aiello, 2014 (DCCT. 1996) (10, 162)</b>	Pontuação de letras de acuidade visual basal	Melhora da visão (Ganho de 10 letras)	73-60 letras (20/32 para 20/63)	59- 24 Letras (20/63 para 20/320)	-- OR: 0.39	-- (0.24- 0.62)	<0,001
	Volume retinal de Tomografia de Coerência Óptica	Piora da visão (Perda de 10 letras)	<9.2 mm <sup>3</sup>	≥9.2 mm <sup>3</sup>	-- OR: 0.68	-- (0.38- 1.24)	0,01

OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança 95%.



**Questão de Pesquisa 2:** Qual a sensibilidade e a especificidade dos diversos métodos (fundoscopia direta e indireta, retinografia não midriática e midriática, retinografia wide field) para o diagnóstico de retinopatia diabética?

### 1) Estratégias de busca:

#### Medline via Pubmed

```
(((((("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR (Specificity and Sensitivity) OR sensitivity OR specificity OR "diagnostic accuracy")))) AND ("Ophthalmoscopy"[Mesh] OR Retinoscopy OR retinography OR funduscopy))) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)
```

Resultado: 187 referências

Data: 28/12/2016

#### EMBASE

```
'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('sensitivity'/exp OR 'sensitivity' OR 'specificity'/exp OR 'specificity' OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic accuracy') AND ('ophthalmoscopy'/exp OR 'ophthalmoscopy' OR 'retinography'/exp OR 'retinography' OR 'retinoscopy'/exp OR 'retinoscopy' OR 'funduscopy'/exp OR 'funduscopy') AND [embase]/lim
```

Resultado: 218 referências

Data: 28/12/2016

### 2) Seleção das evidências

Somente foram incluídos estudos de acurácia diagnóstica transversais ou de caso-controle diagnóstico, que tivessem definido medidas de sensibilidade e especificidade (ou permita o cálculo) e com padrão de referência definido. Estudos que compararam diferenças de leitura entre os tipos de profissionais, para o mesmo equipamento (ex. especialista x generalista), não foram incluídos.

Foram importadas 187 referências da MEDLINE e mais 218 da EMBASE. Foram retiradas 55 duplicatas, restando 350 artigos para serem avaliados por título e resumo. Após a leitura de títulos e resumo foram selecionadas 52 referências para leitura completa.



Dessas 52, três eram revisões sistemáticas sem meta-análise e foram excluídas pois decidimos incluir os estudos individuais contidos nelas (a nossa busca recuperou quantidade maior de referências) ou por conterem estudos que avaliavam a capacidade de leitura dos resultados entre diferentes profissionais (ex: oftalmologista vs. médico generalista). De uma dessas revisões (168) foram incluídas, manualmente, 17 referências.

Da nossa estratégia de busca original, além das três revisões sistemáticas citadas acima, foram excluídas mais 14 referências, duas por se tratarem de estudo com equipamento protótipo, uma avaliou leitura de câmera de smartphone, uma revisão narrativa da literatura, oito estudos com o mesmo equipamento manuseado por profissionais de saúde diferentes, um estudo de custo efetividade sem dados de acurácia e outro estudo, antigo, sem dados de acurácia diagnóstica. Dessa forma, somando-se as 17 referências obtidas através da revisão sistemática (168) com as 35 obtidas pela busca temos 52 referências, sendo um caso-controle diagnóstico (61) e 51 estudos transversais de acurácia diagnóstica (27-60, 62-73, 169-173).

### **3) Descrição dos estudos e resultados**

A Tabela K a seguir exhibe as características dos estudos e pacientes incluídos para a resposta à questão 2. As Tabelas de L-Y exibem os principais resultados de acurácia diagnóstica dos estudos. As Tabelas de resultados foram organizadas, primeiramente, de acordo com teste índice e, em seguida, pelo teste referência.



**Tabela K – Características dos estudos e pacientes incluídos.**

Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra (N)	Idade média, anos (DP)	Sexo masc. (%)	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (Logmar (DP))	Espessura central da fóvea (µm (DP))	Risco de viés
Ahsan et al. 2014 (28)	Transversal	728 olhos	48,8 (8,0)	37,4	9,73 (3,28)	NR	NR	Baixo
Ibanez et al. 2013 (169)	Transversal	650 olhos	NR	NR	NR	NR	NR	Alto (não é possível ter certeza se houve mascaramento dos avaliadores de referência e índice, aparentemente estudo não single-gate)
Vujosevic et al. 2012 (170)	Transversal	263 olhos	48,8 (11,5)	64	NR	NR	323,4 (125,2)	Baixo
Waldstein et al. 2012 (171)	Transversal	125 olhos	63 (15)	65	NR	NR	NR	Moderado (origem dos dados retrospectiva, pacientes já haviam sido diagnosticados com RD)
Wilson et al. 2010 (73)	Transversal	380 pacientes	Mediana 67,4 (IQR 21-94)	60,5	NR	NR	NR	Baixo
Emanuele et al. 2009 (34)	Transversal	340 pacientes	61,3 (8,8)	NR	9,3 (1,4)	NR	NR	Moderado (tempo longo entre a realização dos testes (60 dias); não é possível ter certeza se os pesquisadores foram mascarados quanto ao resultado dos testes)
Aptel et al. 2008 (29)	Transversal	158 olhos	52,4 (variação 16; 89)	37 homens	NR	NR	NR	Baixo
Neubauer et al. 2008 (52)	Transversal	51 olhos	60 (12,1)	NR	7,0 (1,3)	0,48 (0,40)	NR	Baixo
Chun et al. 2007 (33)	Transversal	392 olhos	NR	50,8	NR	NR	NR	Baixo
Lopez-Bastida et al. 2007 (46)	Transversal	1546 olhos	Mediana 50,8	48	NR	NR	NR	Baixo





Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra (N)	Idade média, anos (DP)	Sexo masc. (%)	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (Logmar (DP))	Espessura central da fóvea (µm (DP))	Risco de viés
Tanterdthan et al. 2007 (70)	Transversal	225 olhos	57,97(11,35)	35	NR	NR	NR	Baixo
Ahmed et al. 2006 (27)	Transversal	482 olhos	60 (11,3)	54	7,53 (0,78)	NR	NR	Alto (Não certeza se os avaliadores eram mascarados quanto aos resultados de grupo padrão e índice; tempo grande entre a realização dos dois testes; perdas evitáveis)
Goebel et al. 2006 (172)	Transversal	124 olhos	61,1 (14)	NR	NR	NR	cutoff OCT: 268 cutoff RTA: 231	Moderado (Os testes índice e padrão não foram aplicados a toda a população)
Phiri et al. 2006 (57)	Transversal	196 pacientes (392 olhos)	68,8	57	NR	NR	NR	Baixo
Kuo et al. 2005 (43)	Transversal	100 olhos	59	61	NR	NR	NR	Moderado (estudo retrospectivo e não cita a diferença de tempo na aplicação de testes padrão e índice)
Ruamviboonsuk et al. 2005 (59)	Transversal	150 pacientes (130 analisados)	20-40: 9 41-60: 82 > 60: 59	25	NR	NR	NR	Baixo
Chia et al. 2004 (32)	Transversal	78 olhos	Homens: 62,4 (faixa 43-76) mulheres: 61,2 (faixa 37; 84)	44	NR	NR	NR	Baixo
Lawrence, 2004 (44)	Transversal	254 pacientes	67,5	98,4	9,76 (variação 5,8; 18,5)	NR	NR	Baixo
Murgatroyd et al. 2004 (51)	Transversal	398 pacientes	63 (IQR: 51,8; 70,3)	57	NR	NR	NR	Baixo



Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra (N)	Idade média, anos (DP)	Sexo masc. (%)	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (Logmar (DP))	Espessura central da fóvea (µm (DP))	Risco de viés
Saari et al. 2004 (61)	Caso-controle	70 pacientes	41,8 (19,1)	53	NR	NR	NR	Alto (os testes não foram aplicados em todos os indivíduos; o teste referência contém os índices)
Stellingwerf et al. 2004 (69)	Transversal	282 pacientes (259 JPEG e 157 integral)	NR	NR	NR	NR	NR	Moderado (nem todos os pacientes realizaram os dois testes índices)
Boucher et al. 2003 (30)	Transversal	98 pacientes	59,9 (12,2)	47	NR	NR	NR	Baixo
Gresset et al. 2003 (35)	Transversal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Alto (não descreve o número de participantes; não detalha mascaramento; resumo de congresso com pouco detalhamento)
Herbert et al. 2003 (37)	Transversal	145 pacientes	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo
Massin et al. 2003 (48)	Transversal	147 olhos	52 (variação 25-74)	62	NR	NR	NR	Baixo
Neubauer et al. 2003 (173)	Transversal	31 olhos	64 (10)	NR	NR	NR	NR	Moderado (nem todos os pacientes realizaram o teste índice; poucos pacientes avaliados)
Olson et al. 2003 (54)	Transversal	586 pacientes	56,5 (variação 15,9; 85,4)	65	NR	NR	NR	Baixo
Scanlon et al. 2003 (63)	Transversal	1549 pacientes	65	NR	NR	NR	NR	Alto (longo prazo de duração da medida pelo teste padrão; conhecimento de características e prontuário pelos avaliadores do teste índice)



Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra (N)	Idade média, anos (DP)	Sexo masc. (%)	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (Logmar (DP)	Espessura central da fóvea (µm (DP)	Risco de viés
<b>Scanlon et al. 2003b (62)</b>	Transversal	239 pacientes (405 olhos para oftalmo vs. 7 campos; 399 para 45° vs. 7 campos; 472 para 45° vs. oftalmo)	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo
<b>Lin et al. 2002 (45)</b>	Transversal	197 pacientes	21-29: 1% 30-39: 5% 40-49: 20% 50-59: 29% 60-69: 26% 70-79: 16% ≥80: 3%	58	NR	NR	NR	Baixo
<b>Marbeley et al. 2002 (47)</b>	Transversal	100 pacientes	54,6 (13,66)	31	NR	NR	NR	Alto (as fotos inicialmente são adquiridas sem midríase, para 15 pacientes; posteriormente, devido à baixa qualidade das fotos, os demais pacientes sofreram midríase)
<b>Rudnisky et al. 2002 (60)</b>	Transversal	105 pacientes	Mediana: 60,2 (variando de 34 a 87)	60,6	NR	NR	NR	Baixo
<b>Bursell et al. 2001 (31)</b>	Transversal	54 pacientes	48 (15,2)	57	NR	NR	NR	Baixo
<b>Moller et al. 2001 (49)</b>	Transversal	23 pacientes	54,4 (variação 25; 75)	65	NR	NR	NR	Baixo
<b>Stellingwerf et al. 2001 (68)</b>	Transversal	469 pacientes	51 (17,7)	49	NR	NR	NR	Baixo



Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra (N)	Idade média, anos (DP)	Sexo masc. (%)	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (Logmar (DP))	Espessura central da fóvea (µm (DP))	Risco de viés
<b>Newson et al. 2000 (53)</b>	Transversal	37 pacientes	25-70	NR	NR	NR	NR	Moderado (Não é possível ter certeza se os testes padrão e índice foram feitos com mascaramento entre os avaliadores)
<b>Taylor et al. 1999 (71)</b>	Transversal	118 pacientes	Variação (<40 a >80)	44	NR	NR	NR	Baixo
<b>Owens et al. 1998 (55)</b>	Transversal	605 pacientes	NR	56	NR	NR	NR	Baixo
<b>Siu et al. 1998 (66)</b>	Transversal	153 pacientes	55,9 (variação 23; 79)	51	NR	NR	NR	Alto (pacientes que não puderam ser graduados foram considerados como positivos)
<b>Penman et al. 1998 (56)</b>	Transversal	456 pacientes (427 realizaram os testes)	53,7 (faixa 20; 85)	35	NR	NR	NR	Baixo
<b>Kerr et al. 1998 (39)</b>	Transversal	3586 (215 para o desfecho de interesse)	<40: 290 41-64: 1079 65-74: 1065 >1098 desconhecido: 54	55	NR	NR	NR	Moderado (Não é possível ter certeza se os testes padrão e índice foram feitos com mascaramento entre os avaliadores)
<b>Sonnville et al. 1996 (67)</b>	Transversal	323 pacientes	65,3 (variação 40-96)	41	HbA1c < 7%: 42% HbA1c > 8,5: 23	NR	NR	Moderado (O resultado de acurácia diagnóstica para RD clinicamente significante não considerou as fotos não graduáveis)
<b>Harding, 1995 (36)</b>	Transversal	320 pacientes	60,2	NR	NR	NR	NR	Baixo
<b>Pugh et al. 1993 (58)</b>	Transversal	352 pacientes	59,7% <65 anos	76	NR	NR	NR	Baixo
<b>Schachat et al. 1993 (64)</b>	Transversal	1168 pacientes	59 (11)	42	7,1 (1,5)	NR	NR	Baixo



Autor, ano	Desenho do estudo	Amostra (N)	Idade média, anos (DP)	Sexo masc. (%)	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (Logmar (DP)	Espessura central da fóvea (µm (DP)	Risco de viés
<b>Kinyoun et al. 1992 (40)</b>	Transversal	124 pacientes	62; variação (45-74)	NR	NR	NR	NR	Baixo
<b>Schulper et al. 1992 (65)</b>	Transversal	2359 pacientes	NR	NR	NR	NR	NR	Moderado (Não é possível ter certeza se os testes padrão e índice foram feitos com mascaramento entre os avaliadores)
<b>Kalm et al. 1989 (38)</b>	Transversal	154 pacientes	65 (variação 41-89)	NR	NR	NR	NR	Baixo
<b>Kleinsteinst et al. 1987 (42)</b>	Transversal	25 olhos	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo
<b>Willians et al. 1986 (72)</b>	Transversal	62 pacientes (120 olhos)	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo
<b>Klein et al. 1985 (41)</b>	Transversal	99 pacientes (63 midriático, 74 não midriático)	54 mediana (15; 84)	55	NR	NR	NR	Baixo
<b>Moss et al. 1985 (50)</b>	Transversal	1949 pacientes	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo

DP: desvio padrão; NR: Não relatado; OCT: tomografia de coerência ótica; RTA: retinal thickness analyses; HbA1c: hemoglobina glicada; Masc.: masculino.



#### 4) Resultados de acurácia diagnóstica para os estudos que consideraram a biomicroscopia como teste índice

**Tabela L – Resultado de acurácia para estudo comparando biomicroscopia vs. fotografia 45°.**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Kalm et al. 1989 (38)</b>	154 pacientes com diabetes mellitus tipo II. Objetivo: comparar o desempenho diagnóstico entre biomicroscopia e fotografia 45° não estéreo, midriática	Biomicroscopia	Fotografia 45° não estereo, midriática	RD inicial (background): Olho direito: 69 Olho esquerdo: 61  Maculopatia: Olho direito: 79 Olho esquerdo: 63	NR	NR	NR

RD: retinopatia diabética; NR: Não relatado; OR: Odds Ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

**Tabela M – Resultado de acurácia para estudo comparando exame clínico (biomicroscopia + oftalmoscopia) vs. fotografia estereoscópica 7 campos.**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Scanlon et al. 2003b (62)</b>	239 pacientes com diabetes. Objetivo: comparar a avaliação oftalmológica vs. fotografia estereoscópica (sete campos) e midriática 45° (2 campos)	Avaliação oftalmológica (biomicroscopia + oftalmoscopia)	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	87,4 (83,5; 91,5)	94,9 (91,5; 98,3)	NR	NR

NR: Não relatado; OR: Odds Ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.



**Tabela N – Resultados de acurácia para estudos que compararam, entre si, fotografias 45° vs. 30° e 45° vs. 50° midriáticas ou não.**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Stellingwerf et al. 2004 (69)</b>	282 pacientes (560) olhos com diabetes tipos I e II. Objetivo: Avaliar o efeito da compressão JPEG no diagnóstico de RD	Fotografia digital não - estereoscópica 50° (integral) - 2 campos  Fotografia digital não - estereoscópica 50° (JPEG) - 2 campos	Fotografia colorida 45° (35 mm), 2 campos	Média inter avaliadores:  JPEG: 0,73 Integral: 0,89	Média inter avaliadores:  JPEG: 0,96 Integral: 0,93	NR	NR
<b>Klein et al. 1985 (41)</b>	99 pacientes, 71 com diabetes. Objetivo: Comparar a oftalmoscopia direta e as fotografias midriática e não midriática vs. fotografia estereoscópica 30°	Fotografia 45° não midriática  Fotografia 45° midriática	Fotografia estereoscópica 30° 3 campos	Foto não midriática: RD: 1,0 (0,91; 1,0) RDP: 1,0 (0,72; 1,0)  Foto midriática: RD: 0,98 (0,89; 0,99) RDP: 1,0 (0,78; 1,0)	Foto não midriática: RD: 0,91 (0,62; 0,98) RDP: 1,0 (0,72; 1,0)  Foto midriática: RD: 1,0 (0,78; 1,0) RDP: 1,0 (0,78; 1,0)	11,33 (3,2; 39,6) para oftalmoscopia em qualquer RD	NR

RD: retinopatia diabética; RDP: retinopatia diabética proliferativa; NR: Não relatado; JPEG: formato de compressão de foto; OR: Odds Ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.



Tabela O – Resultados de acurácia para estudo que comparou fotografias 20°, 45° e 50° digitais vs. oftalmoscopia + fotografia.

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Saari et al. 2004 (61)	70 pacientes (sendo 42 diabéticos e 28 controles saudáveis). Objetivo: Avaliar quatro tipos de câmeras vs. um padrão de referência misto na detecção de RD	1) 50°, 2 campos, digital, colorida 2) 50°, 2 campos, digital (red-free) 3) portátil 20° digital 4) 45° colorida digital	Oftalmoscopia midriática, fotos digitais coloridas e red-free	Pelo menos RDNP leve: 50° colorida: 94 45° colorida: 88,9 portátil 20°: 6,9 50° red free: 97,7	Pelo menos RDNP leve: 50° colorida: 99 45° colorida: 100 portátil 20°: 50 50° red free: 98,9	NR	NR

RDNP: Retinopatia diabética não proliferativa; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: Não relatado.





**Tabela P – Resultados de estudos que compararam fotografia de fundo vs. biomicroscopia.**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Wilson et al. 2010 (73)</b>	380 pacientes com diabetes. Objetivo: avaliar a sensibilidade e a especificidade da oftalmoscopia a laser (wide field) e das imagens digitais de retina 45° na detecção de RD	Oftalmoscopia a laser (wide field) (OWF)  fotografia digital (único e 2 campos) 45°	Biomicroscopia (slit lamp)	Foto digital (1 campo): 83,3 (75,1; 91,6)  Foto digital (2 campos): 83,3 (75,1; 91,6)  OWF: 84,6 (76,6; 92,6)	Foto digital (1 campo): 85,4 (81,5; 89,4) p=0,04 x OWF  Foto digital (2 campos): 85,1 (81,1; 89,1)  OWF: 78,8 (74,2; 83,4) p<0,05 x foto digital	NR	NR
<b>Kuo et al. 2005 (43)</b>	100 pacientes diabéticos (200 olhos). Objetivo: comparar a fotografia de fundo 45° não midriática vs. biomicroscopia (slit lamp) na detecção de RD	Fotografia de fundo 45° não midriática (um campo entre dico e mácula)	Biomicroscopia	53,8	89	NR	NR
<b>Murgatroyd et al. 2004 (51)</b>	398 pacientes (794 olhos) com diabetes. Objetivos: verificar o desempenho diagnóstico das fotografias 45° não dilatada em único campo e dilatada em um e múltiplos campos vs. biomicroscopia	Fotografia 45° não dilatada em único campo  fotografia 45° dilatada em um e múltiplos campos	Biomicroscopia (slit lamp)	Fotografia 45° (qualquer RD):  Sem dilatação, um campo: 83 (78; 88) Com dilatação, um campo: 86 (82; 90) Com dilatação, múltiplos campos: 90 (86; 93)	Fotografia 45° (qualquer RD):  Sem dilatação, um campo: 91 (88; 94) Com dilatação, um campo: 91 (89; 94) Com dilatação, múltiplos campos: 90 (88; 93)	NR	NR
<b>Herbert et al. 2003 (37)</b>	145 pacientes (288 olhos) diabéticos. Objetivo: Avaliar a efetividade da câmera 45° em único campo na detecção de RD	Fotografia não-midriática 45° (um campo)	Biomicroscopia (slit lamp)	38	95	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Olson et al. 2003<sup>¶</sup> (54)</b>	586 pacientes diabéticos. Objetivo: Avaliar a performance da imagem digital, fotografia de fundo e biomicroscopia no diagnóstico e classificação de RD	1) Fotografia colorida midriática 35 mm (manual); 2) Fotografia digital red free 50°, 2 campos (manual); 3) Fotografia digital red free 50°, 2 campos (digital);	Biomicroscopia (slit lamp)	<b>RD:</b>	<b>RD:</b>	NR	NR
				Foto colorida (manual): 89 (86; 92) Foto digital 45° (manual): 79 (75; 83) Foto digital 45° (automática): 71 (66; 75)	Foto colorida (manual): 89 (86; 92) Foto digital 45° (manual): 79 (75; 83) Foto digital 45° (automática): 71 (66; 75)		
				<b>EMD:</b>	<b>EMD:</b>		
				Foto colorida (manual): 84 (81; 87) Foto digital 45° (manual): 83 (80; 86) Foto digital 45° (automática): 85 (82; 88)	Foto colorida (manual): 84 (81; 87) Foto digital 45° (manual): 83 (80; 86) Foto digital 45° (automática): 85 (82; 88)		
				<b>RD referenciável:</b>	<b>RD referenciável:</b>		
				Foto colorida (manual): 89 (86; 91) Foto digital 45° (manual): 87 (84; 90)	Foto colorida (manual): 89 (86; 91) Foto digital 45° (manual): 87 (84; 90)		
<b>Scanlon et al. 2003 (63)</b>	1549 pacientes com diabetes. Comparar fotografia midriática e não-midriática vs. biomicroscopia na triagem de RD	Fotografia digital não-midriática 45° (um campo)  Fotografia digital midriática 45° (dois campos)	Biomicroscopia (slit lamp)	45° não midriática (1 campo): 86 (80,9; 90,1)  45° midriática (2 campos): 87,8 (83; 92,6)	45° não midriática (1 campo): 76,7 (74,5; 78,9)  45° midriática (2 campos): 86,1 (84,2; 87,8)	NR	NR
<b>Scanlon et al. 2003b (62)</b>	239 pacientes com diabetes. Objetivo: comparar a avaliação oftalmológica vs. fotografia estereoscópica (sete campos) e midriática 45° (2 campos)	Foto digital midriática 45° (2 campos)	Biomicroscopia	Foto 2 x 45° vs. biomicroscopia + oftalmoscopia: 82,8 (78; 87,6)	Foto 2 x 45° vs. biomicroscopia + oftalmoscopia: 92,9 (89,6; 96,2)	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Rudnisky et al. 2002 (60)</b>	105 pacientes (107 olhos) com diabetes mellitus tipos I e II. Objetivo: Comparar fotografia estereoscópica digital de alta resolução vs. biomicroscopia por lente de contato na detecção de EMD	Fotografia digital 30° midriática	Biomicroscopia por lente de contato	EMCS geral: 90,6 EMCS 1 (ETDRS): 81,8 EMCS 2 (ETDRS): 50 EMCS 3 (ETDRS): 60 EMD: 82	EMCS geral: 92,4 EMCS 1 (ETDRS): 94,1 EMCS 2 (ETDRS): 99,0 EMCS 3 (ETDRS): 95,1 EMD: 90	NR	NR
<b>Harding et al. 1995 (36)</b>	320 pacientes diabéticos. Objetivo: comparar oftalmoscopia direta e fotografia 45° (35 mm), com biomicroscopia no diagnóstico doenças oculares relacionadas ao diabetes	Fotografia 45° (35 mm)	Biomicroscopia (estereoscópica silt lamp)	Fotografia vs. biomicroscopia: RD (com risco de perda de visão): 47 (21; 93) Maculopatia (com risco de perda de visão): 61 (44; 78) Qualquer doença com risco de perda de visão: 89 (80; 98)	Fotografia vs. biomicroscopia: RD (com risco de perda de visão): 100 Maculopatia (com risco de perda de visão): 99 (98; 100) Qualquer doença com risco de perda de visão: 86 (82; 90)	NR	NR
<b>Kalm et al. 1989 (38)</b>	154 pacientes com diabetes mellitus tipo II. Objetivo: comparar o desempenho diagnóstico entre biomicroscopia e fotografia 45° não estereo, midriática	Fotografia 45° não estereo, midriática	Biomicroscopia	Biomicroscopia como padrão: RD inicial (background): Olho direito: 87 Olho esquerdo: 97 Maculopatia: Olho direito: 81 Olho esquerdo: 80	NR	NR	NR

¥Resultados que compararam a biomicroscopia quando realizada por optometrista e quando realizada por oftalmologistas foram excluídos; NR: Não relatado; EMD: Edema macular diabético; EMCS: Edema macular clinicamente significativo; RD: retinopatia diabética; OWF: oftalmoscopia a laser wide field; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; OR: Odds ratio ou razão de chances.



**Tabela Q – Resultados de estudos que compararam fotografia de fundo vs. fotografia estereoscópica (7 campos).**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Kerr et al. 1998 (39)</b>	3586 pacientes com diabetes. Avaliar a capacidade de diagnóstico de RD pela fotografia digital 50°, 3 campos	Fotografia digital 50°, 3 campos	Fotografia 35 mm (oftalmologista) e biomicroscopia	Imagem digital xfotos 35 mm: 0,93 Imagem digital x biomicroscopia: 0,90	Imagem digital xfotos 35 mm: 0,97 Imagem digital x biomicroscopia: 0,70	NR	NR
<b>Phiri et al. 2006 (57)</b>	196 pacientes (392 olhos) com diabetes. Objetivo: Avaliar o desempenho diagnóstico das fotografias 45° digital e polaroid	Fotografia 45° não midriática polaroid Fotografia 45° não midriática digital	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	Fotografia digital: 86,2 (65,8; 95,3) Fotografia polaroid: 84,1 (65,5; 93,7)	Fotografia digital: 71,2 (58,8; 81,1) Fotografia polaroid: 71,2 (58,8; 81,1)	1,06 (0,8; 1,4) p=0,68 (sem diferença entre as fotografias)	NR
<b>Lawrence, 2004 (44)</b>	254 pacientes (508 olhos) com diabetes. Objetivo: avaliar os resultados de acurácia entre fotografias digitais de alta e baixa resolução, dilatada ou não, tendo como referência fotografia estereoscópica ou oftalmoscopia	Fotografia digital não-estereoscópica 45° (640-480) (dilatada ou não) Fotografia digital não-estereoscópica 45° (800-600) (dilatada -3 campos ou não -1 campo)	Fotografia estereoscópica 30°	Padrão - fotografia estereoscópica 30°: (640 x 480) não dilatada: 0,66 (640 x 480) dilatada: 0,66 (800 x 600) não dilatada: 0,76 (800 x 600) dilatada: 0,85 (p=0,04 vs. não dilatada)	Padrão - fotografia estereoscópica 30°: (640 x 480) não dilatada: 0,66 (640 x 480) dilatada: 0,86 (p<0,01 vs. não dilatada) (800 x 600) não dilatada: 0,45 (800 x 600) dilatada: 0,81 (p<0,01 vs. não dilatada)	NR	NR
<b>Boucher et al. 2003* (30)</b>	98 pacientes com diabetes tipos I e II. Objetivo: Avaliar a capacidade de diagnóstico da fotografia não-midriática 45°	Fotografia não-midriática 45°	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	Grau de RD (ETDRS): Qualquer RD (≥20): 86,4 ≥leve (≥35): 94,0 ≥moderada (≥43): 48,1 ≥grave (≥53): 14,3	Grau de RD (ETDRS): Qualquer RD (≥20): 95,4 ≥leve (≥35): 94,1 ≥moderada (≥43): 97,9 ≥grave (≥53): 100	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Gresset et al. 2003 (35)</b>	Pacientes com diabetes. Objetivo: avaliar a influência no número de campos na acurácia diagnóstica da fotografia não midriática 45°	Fotografia não-midriática 45°	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	Qualquer grau de RD: ** foto 45° (2 campos): 95,7 foto 45° (3 campos): 97,6 foto 45° (4 campos): 97,6	Qualquer grau de RD: ** foto 45° (2 campos): 78,1 foto 45° (3 campos): 71,9 foto 45° (4 campos): 65,6	NR	NR
<b>Massin et al. 2003 (48)</b>	74 pacientes (147 olhos) com diabetes tipos I e II. Objetivos: avaliar a detecção de RD pela câmera digital não midriática vs. a fotografia estereoscópica (7 campos) ETDRS	Fotografia digital 45° não-midriática (5 campos)	Fotografia estereoscópica (7 campos) ETDRS	RD: Avaliador 1: 92 (86; 98) Avaliador 2: 100 Avaliador 3: 92 (86; 98)	RD: Avaliador 1: 88 (81; 95) Avaliador 2: 85 (77; 93) Avaliador 3: 87 (79; 95)	NR	NR
<b>Scanlon et al. 2003b (62)</b>	239 pacientes com diabetes. Objetivo: comparar a avaliação oftalmológica vs. fotografia estereoscópica (sete campos) e midriática 45° (2 campos)	Foto digital midriática 45° (2 campos)	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	Foto 2 x 45° vs. Foto estereoscópica 7 campos: 80,2 (75,2; 85,2)  Foto 2 x 45° vs. biomicroscopia + oftalmoscopia: 82,8 (78; 87,6)	Foto 2 x 45° vs. Foto estereoscópica 7 campos: 96,2 (93,2; 99,2)  Foto 2 x 45° vs. biomicroscopia + oftalmoscopia: 92,9 (89,6; 96,2)	NR	NR
<b>Lin et al. 2002 (45)</b>	197 pacientes com diabetes mellitus tipos I e II. Objetivo: Avaliar a fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (wide field) como ferramenta de triagem da RD.	Fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (wide field)	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	Digital 45° vs. fotografia 30° (ETDRS): 78	Digital 45° vs. fotografia 30° (ETDRS): 86	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Bursell et al. 2001 (31)</b>	54 pacientes (108 olhos) com diabetes tipos I e II. Objetivo: avaliar a capacidade de identificação e graduação da fotografia não-midriática 45° em três campos	Fotografia 45° não midriática (3 campos)	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	<b>Grau de RD:</b>	<b>Grau de RD:</b>	NR	NR
				RDNP leve: 0,59 RDNP moderada: 0,59 RDNP grave: 0,46 RD muito grave: 0,40 RDP baixo risco: 0,89 RDP alto risco: 0,75 RDNP leve ou moderada: 0,86 RDNP grave ou muito grave: 0,57 qualquer RDP: 0,89 EMD: 0,62 EMCS: 0,27	RDNP leve: 0,80 RDNP moderada: 0,89 RDNP grave: 0,97 RD muito grave: 0,99 RDP baixo risco: 0,97 RDP alto risco: 1,00 RDNP leve ou moderada: 0,76 RDNP grave ou muito grave: 0,99 qualquer RDP: 0,97 EMD: 0,95 EMCS: 0,98		
				<b>Tipo de lesão:</b>	<b>Tipo de lesão:</b>		
				HMA: 0,86 IRMA: 0,67 VB: 0,65 HE: 0,78 NVE: 0,53 NVD: 0,56 FTSZ: 0,62 CSME: 0,27	HMA: 0,73 IRMA: 0,90 VB: 0,87 HE: 0,91 NVE: 0,99 NVD: 0,99 FTSZ: 0,95 CSME: 0,98		
<b>Moller et al. 2001 (49)</b>	23 pacientes (44 olhos) com retinopatia diabética moderada a grave, diabetes tipos I e II. Objetivo: verificar a capacidade de detecção de neovascularização pela fotografia de fundo em 60° (um campo)	Fotografia de fundo em 60° focada no centro da fóvea.	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	88,9	NR	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Newson et al. 2000 (53)</b>	37 pacientes diabéticos. Objetivo: verificar a capacidade de diagnóstico de retinopatia diabética pela fotografia de fundo 45° e a angiofluoresceinografia	Fotografia de fundo 45° Angiofluoresceinografia	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	RD:	RD:	NR	NR
				foto 45°: 0,87 angiofluor.: 0,87	foto 45°: 0,83 angiofluor.: 0,80		
<b>Taylor et al. 1999 (71)</b>	118 pacientes diabéticos. Objetivo: Avaliar o desempenho diagnóstico da fotografia não midriática 45° (polaroid e digital) vs. fotografia estereoscópica 7 campos.	Fotografia de fundo não-midriática 45° (Topcon Imagenet/Canon Rislite) - digital fotografia de fundo não-midriática 45° (Canon) -polaroid Oftalmoscopia	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	RD referenciável:	RD referenciável:	NR	NR
				Polaroid: 0,90 (0,86; 0,94) Digital: 0,85 (0,80; 0,90) Polaroid + oftalmoscopia: 0,95 (0,91; 0,99)	Polaroid: 0,97 (0,95; 0,99) Digital: 0,98 (0,96; 1,00) Polaroid + oftalmoscopia: 0,97 (0,95; 0,99)		
<b>Pugh et al. 1993 (58)</b>	352 pacientes diabéticos. Objetivo: avaliar o desempenho diagnóstico oftalmoscopia direta e indireta feita pelo oftalmologista, oftalmoscopia direta por médico assistente, fotografia 45° sem dilatação e com dilatação vs. fotografia estereoscópica 30° (7 fields)	Fotografia 45° sem dilatação Fotografia 45° com dilatação Oftalmoscopia direta e indireta feita pelo oftalmologista, Oftalmoscopia direta por médico assistente,	Fotografia de fundo estereoscópica 30° (7 field)	Oftalmoscopia: Oftalmo: 0,33 Assistente: 0,14	Oftalmoscopia: Oftalmo: 0,99 Assistente: 0,99	NR	NR
				Fotografia 45°: Não-midriática: 0,61 Midriática: 0,81 p<0,0001 (oftalmo vs. midriática) p<0,002 (não midriática vs. midriática) p<0,02 (oftalmo vs. assistente)	Fotografia 45°: Não-midriática: 0,85 Midriática: 0,96 p=0,011 (oftalmo vs. midriático) p=0,0001 (midriática vs. Não midriática)		

\*Os resultados aqui descritos contemplam apenas os critérios ETDRS, resultados avaliados de acordo com Welsh community diabetic retinopathy study (WCDRS), não foram considerados; \*\*O estudo descreve os respectivos valores de sensibilidade e especificidade de acordo com níveis de retinopatia diabética, porém não descreve qual o tipo de fotografia 45° usado e por isso não foi descrito; OR: odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: Não relatado; RD: retinopatia diabética; RDNP: Retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; HMA: hemorragia/microaneurismas; IRMA: Anormalidade microvascular intra-retina; VB: beading venoso; HE: exsudato pesado; NVD: novos vasos no disco; NVE: novos vasos em demais locais; CSME: edema macular clinicamente significante; FTSZ: espessura do campo visual.



**Tabela R – Resultados de acurácia para estudos que compararam fotografia de fundo vs. exame clínico (biomicroscopia/ofthalmoscopia).**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Lopez-Bastida et al. 2007 (46)</b>	773 pacientes (1546 olhos) com diabetes tipos I e II.	Fotografias 45° e 30° não midriáticas, digitais	Biomicroscopia e oftalmoscopia indireta dilatada	Qualquer RD: 92 (90; 94) RD ameaça a visão: 100	Qualquer RD: 96 (95; 98) RD ameaça a visão: 100	NR	NR
<b>Tanterdthan et al. 2007 (70)</b>	142 pacientes diabéticos (225 olhos). Objetivo: avaliar a capacidade de diagnóstico de RD por fotografia não midriática 45° único campo.	Fotografias 45° não midriáticas, digitais	Biomicroscopia e oftalmoscopia indireta dilatada	RD: 68,57 (57; 78,20)	RD: 92,25 (87; 95,50)	NR	84,89
<b>Ahmed et al. 2006 (27)</b>	243 (482 olhos) pacientes com diabetes tipos I e II. Objetivo: comparar fotografia de fundo 45° não midriática (3 campos) vs. biomicroscopia/ofthalmoscopia	Fotografia de fundo 45° não midriática (3 campos)	Biomicroscopia/ofthalmoscopia	RD: 98	RD: 100	NR	NR
<b>Chia et al. 2004 (32)</b>	39 pacientes diabéticos (78 olhos). Objetivo: Comparar a informação obtida de fotografia não midriática 45° polaroid vs. exame clínico	Fotografia não midriática 45° polaroid	Oftalmoscopia e biomicroscopia dilatada	RD: 0,95 Pré prolif: 1,0 RDP: 0,0 Edema: 1,0	RD: 0,98 Pré prolif: 1,0 RDP: 1,0 Edema: 1,0	NR	NR
<b>Marbeley et al. 2002 (47)</b>	100 pacientes diabéticos (200 olhos). Objetivo: comparar a fotografia de fundo 45° não midriática vs. biomicroscopia (slit lamp) /oftalmoscopia indireta na detecção de RD	Fotografia de fundo 45° não midriática (um campo centrado na mácula)	Biomicroscopia (slit lamp) /oftalmoscopia indireta	Qualquer RD: 84,4 (78,8; 90) RDNP: 91,2 (85,9; 96,5) EMCS: 90 (76,9; 100) RDP: 100 (74; 100) RDP ou EMCS: 93,3 (84,4; 100)	Qualquer RD: 79,2 (74,1; 84,3) RDNP: 82,2 (77,7; 86,7) EMCS: 97,1 (95,4; 98,8) RDP: 99,7 (99,2; 100) RDP ou EMCS: 96,8 (95; 98,6)	NR	NR





Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Stellingwerf et al. 2001 (68)</b>	469 pacientes com diabetes mellitus tipos I e II. Objetivo: Comparar a fotografiai 45° dois campos vs. exame oftalmológico para detecção e classificação de RD	Fotografia estereoscópica 45°, 2 campos, com dilatação	Biomicroscopia/ oftalmoscopia indireta com dilatação	Retinopatia com ameaça à visão:	Retinopatia com ameaça à visão:	NR	NR
				Diabetes tipo I: 92,3 Diabetes tipo 2: 100 Geral: 95,2	Diabetes tipo I: 98,6 Diabetes tipo 2: 99,3 Geral: 99,1		
				Qualquer RD:	Qualquer RD:		
				Diabetes tipo I: 83,6 Diabetes tipo 2: 81,1 Geral: 82,5	Diabetes tipo I: 76,3 Diabetes tipo 2: 92,1 Geral: 87,7		
<b>Siu et al. 1998 (66)</b>	153 pacientes diabéticos. Objetivo: Avaliar a sensibilidade e especificidade da fotografia não midriática e da oftalmoscopia direta para detecção de RD.	Fotografia não midriática 45°	Oftalmoscopia indireta e biomicroscopia	Foto 45°: 64 (43-85)	Foto 45°: 90 (84-96)	NR	NR

NR: Não relatado; Pré prof.: pré proliferativa; RD: Retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; EMCS: edema macular clinicamente significante.



**Tabela S – Resultados de acurácia para estudos que compararam fotografia de fundo vs. oftalmoscopia.**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Aptel et al. 2008 (29)</b>	79 pacientes (158 olhos) com diabetes tipos I, II, tardia e gestacional. Objetivo: verificar a capacidade de detecção de RD entre oftalmoscopia indireta midriática e fotografias de fundo 45° midriática e não midriática (1 ou 3 campos)	Fotografia de fundo 45° midriática, 1 campo	Oftalmoscopia indireta dilatada	1 campo sem midríase: 76,92	1 campo sem midríase: 99,16	NR	NR
		Fotografia de fundo 45° midriática, 3 campos		3 campos sem midríase: 92,31	3 campos sem midríase: 97,48		
		Fotografia de fundo 45° não midriática, 1 campo		1 campo midriática: 89,74	1 campo midriática: 98,32		
		Fotografia de fundo 45° não midriática, 3 campos		3 campos midriática: 97,44	3 campos midriática: 98,32		
<b>Chun et al. 2007 (33)</b>	120 pacientes (231 olhos) com diabetes. Objetivo: comparar a capacidade de diagnóstico da câmara não midriática 45° vs. oftalmoscopia indireta dilatada	Fotografia 45° não midriática único campo	Oftalmoscopia indireta dilatada	RD: 0,60 Edema cistóide: 0,60	RD: 1,00 Edema cistóide: 0,99	NR	NR
<b>Ruamviboonsuk et al. 2005 (59)</b>	150 pacientes diabéticos. Objetivo: avaliar o desempenho da fotografia de fundo não midriática 45° no diagnóstico de RD e EMCS	Fotografia de fundo 45° não midriática (nervo ótico e área macular)	Oftalmoscopia indireta dilatada	RD: 80 EMCS: 43	RD: 96 EMCS: 100	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Lawrence, 2004 (44)	254 pacientes (508 olhos) com diabetes. Objetivo: avaliar os resultados de acurácia entre fotografias digitais de alta e baixa resolução, dilatada ou não, tendo como referência fotografia estereoscópica ou oftalmoscopia	Fotografia digital não-estereoscópica 45° (640-480) (dilatada ou não)  Fotografia digital não-estereoscópica 45° (800-600) (dilatada -3 campos ou não -1 campo)	Oftalmoscopia direta dilatada	(640 x 480) não dilatada: 0,79	(640 x 480) não dilatada: 0,68  (640 x 480) dilatada: 0,85 (p=0,001 vs. não dilatada)	NR	NR
				(640 x 480) dilatada: 0,80  (800 x 600) não dilatada: 0,81  (800 x 600) dilatada: 0,87  No grupo com olhos dilatados a sensibilidade da (800 x 600) foi melhor que (640 x 480), p<0,01. Sem diferença significativa para a especificidade.			
Lin et al. 2002 (45)	197 pacientes com diabetes mellitus tipos I e II. Objetivo: Avaliar a fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (wide field) como ferramenta de triagem da RD.	Fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (wide field)	Oftalmoscopia	Digital 45° vs. oftalmoscopia: 100	Digital 45° vs. oftalmoscopia: 71	NR	NR
Penman et al. 1998 (56)	427 pacientes com diabetes. Objetivo: Comparar o desempenho diagnóstico da fotografia não midriática vs. oftalmoscopia indireta dilatada	Fotografia 45° não midriática	Oftalmoscopia indireta dilatada	RD: 65 (56; 80)  RD com ameaça a visão: 60 (15; 95)	RD: 83 (79; 88)  RD com ameaça a visão: 95 (93; 98)	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Sonnville et al. 1996 (67)</b>	323 pacientes (646 olhos) com diabetes tipo 2. Objetivo: comparar o desempenho diagnóstico da fotografia não midriática 60° vs. oftalmoscopia	Fotografia não midriática 60° (2 campos)	Oftalmoscopia (direta e indireta) com dilatação	RD clinicamente significativa: 89 RD qualquer (considerando as fotos não graduáveis): 97 RD qualquer (não considerando as fotos não graduáveis): 97	RD clinicamente significativa: 94 RD qualquer (considerando as fotos não graduáveis): 91 RD qualquer (não considerando as fotos não graduáveis): 97	NR	NR
<b>Schulper et al. 1992 (65)</b>	2359 pacientes diabéticos. Objetivo: Avaliar, como medida de efetividade, a sensibilidade e especificidade da fotografia 45 não midriática vs. oftalmoscopia	Fotografia 45° não midriática	Oftalmoscopia indireta dilatada	RD com ameaça a visão: Hospital (centro de leitura): 0,4 Generalista: 0,58	RD com ameaça a visão: Hospital (centro de leitura): 0,96 Generalista: 0,97	NR	NR
<b>Willians et al. 1986 (72)</b>	62 pacientes (120 olhos) com diabetes. Objetivo: Comparar o desempenho diagnóstico da fotografia não midriática vs. oftalmoscopia direta dilatada	Fotografia 45° não midriática	Oftalmoscopia direta dilatada	RD: 96 Maculopatia: 100 Neovascularização: 82	RD: 98 Maculopatia: 96 Neovascularização: 100	NR	NR

RD; Retinopatia diabética; NR: Não relatado; EMCS: Edema Macular Clinicamente Significante; OR: Odds Ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.



**Tabela T – Resultados de acurácia para estudo que comparou fotografia de fundo vs. tomografia de coerência ótica (OCT).**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Ibanez et al. 2013 (169)	325 pacientes (650 olhos) com diabetes. Objetivo: Determinas a validade da fotografia retinal (colorida, verde, flat e estereoscópica) no diagnóstico de EMD	<b>Fotografias retina:</b> colorida 45° colorida 45° (2 campos) Verde 45° Verde 45° (2 campos) colorida 30° colorida 30° (2 campos) Verde 30° Verde 30° (2 campos)	OCT	Colorida 45°: 72,6 2 colorida 45°: 80,2 Verde 45°: 79,2 2 Verde 45°: 89,6 Colorida 30°: 77,1 2 colorida 30°: 87,6 Verde 30°: 89,5 2 Verde 30°: 94,3	Colorida 45°: 93,5 2 colorida 45°: 95,2 Verde 45°: 92,1 2 Verde 45°: 91,9 Colorida 30°: 93,3 2 colorida 30°: 94,9 Verde 30°: 91,7 2 Verde 30°: 91,5	NR	NR
				Efeito da adição da AV: Colorida 30° + AV: 87 Colorida 45° + AV: 82 2 colorida 30° + AV: 93 2 colorida 45° + AV: 89 Verde 30° + AV: 95 Verde 45° + AV: 88 2 verde 30° + AV: 96 2 verde 45° + AV: 93			

AV: Acuidade Visual; NR: não relatado; OCT: Tomografia de coerência Ótica; EMD: Edema macular diabético; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.



5) Resultados de acurácia diagnóstica para estudos que consideraram como teste índice tomografia de coerência ótica, autofluorescência e analisador da espessura da retina (RTA)

Tabela U – Resultados de acurácia para estudos que avaliaram, como teste índice, tomografia de coerência ótica, autofluorescência e analisador da espessura da retina (RTA).

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Waldstein et al. 2012 (171)	71 pacientes (125 olhos) com retinopatia diabética. Objetivo: avaliar a aplicação de autofluorescência de fundo em 488 e 514 nm e imagem de densidade ótica de pigmento macular para detecção de edema macular	Autofluorescência de fundo em 488 e 514 nm (FAF) Imagem de densidade ótica de pigmento macular (IDOPM)	OCT	488 nm FAF: 80,6 514 nm FAF: 55,2 IDOPM: 80,6	488 nm FAF: 89,7 514 nm FAF: 94,8 IDOPM: 91,4	NR	NR
Goebel et al. 2006 (172)	69 pacientes (124 olhos) com diabetes. 13 controles foram usados como padrão para estabelecer o <i>cutoff</i> de espessura da mácula normal (acima disso era considerado EMD). Objetivo: comparar a detecção de edema macular entre OCT e RTA ( <i>Retinal Tickness Analyzer</i> ).	OCT Analisador de espessura de retina ( <i>retinal tickness analyzer</i> )	Fotografia estereoscópica de fundo 30° centrada na mácula	EMCS: OCT: Qualquer setor: 98,4 Fóvea: 91,9 RTA: Qualquer setor: 78,3 Fóvea: 69,6 Qualquer edema: OCT: Qualquer setor: 97,1 Fóvea: 87 RTA: Qualquer setor: 75 Fóvea: 67,3	EMCS: OCT: Qualquer setor: 54,5 Fóvea: 72,7 RTA: Qualquer setor: 70,6 Fóvea: 79,4 Qualquer edema: OCT: Qualquer setor: 62,2 Fóvea: 75,7 RTA: Qualquer setor: 75 Fóvea: 85,7	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Neubauer et al. 2003 (173)	18 pacientes com diabetes (36 olhos, 31 incluídos). Objetivo: Avaliar a acurácia diagnóstica do RTA (wide-angle) para RD e edema macular	Analizador de espessura da retina (RTA) wide-angle (80° x 60°)	Exame clínico (oftalmoscopia, biomicroscopia e AF)	Média inter avaliadores: RD: 93 EMD: 100	Média inter avaliadores: PDR: 85,7 EMD: 63	NR	NR

FAF: Auto-fluorescência; IDOPM: Imagem de densidade ótica do pigmento macular; OCT: Tomografia de Coerência Ótica; EMCS: Edema macular clinicamente significativo; RTA: analizador de espessura da retina (*Retinal Thickness Analyzer*); RD: retinopatia diabética; EMD: Edema macular diabético; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

## 6) Resultados de acurácia diagnóstica para estudos que consideraram como teste índice a oftalmoscopia

**Tabela V – Resultados de acurácia para estudo que comparou Oftalmoscopia vs. Tomografia de coerência ótica, angiofluoresceinografia e autofluorescência.**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Vujosevic et al. 2012 (170)	137 pacientes (263 olhos) com diabetes tipos I e II. Objetivo: Avaliar a performance da oftalmoscopia a laser (retromode) na detecção de EMD	Oftalmoscopia a laser (retromode) (OLR)	OCT AF Autofluorescência de fundo	OLR x OCT: 97 OLR x AF: 97,4 OLR x autofluor: 96,1	OLR x OCT: 71,9 OLR x AF: 68,1 OLR x autofluor: 73,3	NR	NR

EMD: edema macular diabético; OLR: Oftalmoscopia a laser (retromode); OCT: Tomografia de coerência ótica; AF: angiofluoresceinografia; Autofluor: auto-fluorescência; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: Não relatado.



**Tabela W – Resultados de Acurácia para estudos comparando oftalmoscopia vs. biomicroscopia.**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Wilson et al. 2010 (73)</b>	380 pacientes com diabetes. Objetivo: avaliar a sensibilidade e a especificidade da oftalmoscopia a laser (wide field) e das imagens digitais de retina 45° na detecção de RD	Oftalmoscopia a laser (wide field) (OWF) fotografia digital (único e 2 campos) 45°	Biomicroscopia (slit lamp)	Foto digital (1 campo): 83,3 (75,1; 91,6) Foto digital (2 campos): 83,3 (75,1; 91,6) OWF: 84,6 (76,6; 92,6)	Foto digital (1 campo): 85,4 (81,5; 89,4) $p=0,04$ x OWF Foto digital (2 campos): 85,1 (81,1; 89,1) OWF: 78,8 (74,2; 83,4) $p<0,05$ x foto digital	NR	NR
<b>Neubauer et al. 2008 (52)</b>	51 pacientes (51 olhos) diabéticos. Objetivo: avaliar o desempenho diagnóstico da oftalmoscopia a laser (ultra-wide field) 200° x biomicroscopia	Oftalmoscopia a laser ultra-wide field 200°, não midriática (OUWF)	Biomicroscopia	RD RD > leve: 94 RD ≤ leve: 94 qualquer RD: 94 EMCS: 93	RD RD > leve: 100 RD ≤ leve: 100 qualquer RD: 100 EMCS: 89	NR	NR
<b>Siu et al. 1998 (66)</b>	153 pacientes diabéticos. Objetivo: Avaliar a sensibilidade e especificidade da fotografia não midriática e da oftalmoscopia direta para detecção de RD.	Oftalmoscopia direta com dilatação	Oftalmoscopia indireta e biomicroscopia	Oftalmoscopia direta: 41 (20-62)	Oftalmoscopia direta: 93 (88-97)	NR	NR





Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Harding et al. 1995 (36)</b>	320 pacientes diabéticos. Objetivo: comparar oftalmoscopia direta e fotografia 45° (35 mm), com biomicroscopia no diagnóstico doenças oculares relacionadas ao diabetes	Oftalmoscopia direta	Biomicroscopia (esteoscopic silt lamp)	Oftalmoscopia vs. biomicroscopia: RD (com risco de perda de visão): 40 (15; 45) Maculopatia (com risco de perda de visão): 64 (47; 81) Qualquer doença com risco de perda de visão: 65 (51; 79)	Oftalmoscopia vs. biomicroscopia: RD (com risco de perda de visão): 99 (98; 100) Maculopatia (com risco de perda de visão): 100 Qualquer doença com risco de perda de visão: 97 (95; 99)	NR	NR

RD: retinopatia diabética; EMCS: Edema macular clinicamente significante; OWF: oftalmoscopia wide field; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: Não relatado.

**Tabela X – Resultados de acurácia para os estudos que compararam oftalmoscopia vs. fotografia estereoscópica (7 campos).**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Emanuele et al. 2009 (34)</b>	340 pacientes com diabetes tipo II. Objetivo: comparar a fotografia de fundo com a oftalmoscopia no diagnóstico de RD	Oftalmoscopia	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	Qualquer RD: 51 RDNP/RDP: 49 RDP: 61 EMCS: 24	Qualquer RD: 91 RDNP/RDP: 96 RDP: 98 EMCS: 98	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Lawrence, 2004 (44)</b>	254 pacientes (508 olhos) com diabetes. Objetivo: avaliar os resultados de acurácia entre fotografias digitais de alta e baixa resolução, dilatada ou não, tendo como referência fotografia estereoscópica ou oftalmoscopia	Oftalmoscopia direta dilatada	Fotografia estereoscópica 30°	Padrão - fotografia estereoscópica 30°: Oftalmoscopia: 0,73	Padrão - fotografia estereoscópica 30°: Oftalmoscopia: 0,91	NR	NR
<b>Lin et al. 2002 (45)</b>	197 pacientes com diabetes mellitus tipos I e II. Objetivo: Avaliar a fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (wide field) como ferramenta de triagem da RD.	Oftalmoscopia/biomiocopia (indireta)	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	Oftalmoscopia vs. fotografia 30° (ETDRS): 34	Oftalmoscopia vs. fotografia 30° (ETDRS): 100	NR	NR
<b>Pugh et al. 1993 (58)</b>	352 pacientes diabéticos. Objetivo: avaliar o desempenho diagnóstico oftalmoscopia direta e indireta feita pelo oftalmologista, oftalmoscopia direta por médico assistente, fotografia 45° sem dilatação e com dilatação vs. fotografia estereoscópica 30° (7 fields)	Oftalmoscopia direta e indireta feita pelo oftalmologista, Oftalmoscopia direta por médico assistente, Fotografia 45° sem dilatação Fotografia 45° com dilatação	Fotografia de fundo estereoscópica 30° (7 field)	Oftalmoscopia: Oftalmo: 0,33 Assistente: 0,14  Fotografia 45°: Não-midriática: 0,61 Midriática: 0,81  p<0,0001 (oftalmo vs. midriática) p<0,002 (não midriática vs. midriática) p<0,02 (oftalmo vs. assistente)	Oftalmoscopia: Oftalmo: 0,99 Assistente: 0,99  Fotografia 45°: Não-midriática: 0,85 Midriática: 0,96  p=0,011 (oftalmo vs. midriático) p=0,0001 (midriática vs. Não midriática)	NR	NR



Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Kinyoun et al. 1992 (40)</b>	124 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Objetivo: comparar oftalmoscopia vs. fotografia de fundo para detecção e graduação da RD	Oftalmoscopia direta e indireta	Fotografia de fundo estereoscópica (7 field)	61 (42-77)	99 (95; 100)	NR	NR
<b>Kleinstejn et al. 1987 (42)</b>	25 olhos de pacientes com variados graus de RD. Objetivo: Verificar o desempenho da fotografia estereoscópica (7 field) x oftalmoscopia direta e indireta realizada por optometrista	Oftalmoscopia dilatada direta ou indireta	Fotografia estereoscópica (7 field)	74 (67; 81)	84 (73; 96)	NR	NR
<b>Moss et al. 1985 (50)</b>	1949 pacientes diabéticos. Objetivo: avaliar o desempenho diagnóstico da oftalmoscopia vs. Fotografia estereoscópica na graduação da RD	Oftalmoscopia direta e indireta	Fotografia de fundo estereoscópica (sete campos)	RD: 0,81 (78; 83) RDNP: 0,78 (0,75; 0,81) RDP: 0,98 (0,93; 0,99)	RD: 0,95 (0,94; 0,96) RDNP: 0,95 (0,94; 0,96) RDP: 1,0 (0,99; 1,0)	82,12 (57 a 115) p/ todas as RD	NR

OR: Odds Ratio; RD: retinopatia diabética; RDP: retinopatia diabética proliferativa; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; EMCS: edema macular clinicamente significativo; NR: Não relatado; Oftalmo.: oftalmologista; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.



**Tabela Y – Resultados de acurácia diagnóstica para estudos que avaliaram a oftalmoscopia vs. fotografias 30° e 45°.**

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
<b>Ahsan et al. 2014 (28)</b>	366 (728) pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Objetivo: Avaliar a acurácia da oftalmoscopia direta vs. fotografia retinal 45° 2 campos para detecção e graduação de RD	Oftalmoscopia direta dilatada	Fotografia de fundo 45° 2 campos (centro da mácula e disco óptico)	Qualquer RD: 55,67 (50,58; 60,78) RD sem risco para visão: 37,36 (32,67; 42,59) RD com risco para visão: 68,25 (63,48; 73,02)	Qualquer RD: 71,27 (66,63; 75,91) RD sem risco para visão: 76,78 (72,45; 81,11) RD com risco para visão: 90 (86,93; 93,07)	NR	NR
<b>Owens et al. 1998 (55)</b>	605 pacientes com diabetes tipos I e II. Objetivo: Verificar a habilidade de generalistas na detecção de RD com oftalmoscopia direta vs. Foto retinal 45° 35 mm dois campos	Oftalmoscopia direta com dilatação	Foto retinal 45°, 35 mm, dois campos	Φ Qualquer RD: 62,6 (55,9; 69,4) RD com risco à visão: 65,7 (54,4; 77,1)	Φ Qualquer RD: 75 (69,5; 80,5) RD com risco à visão: 93,8 (91,4; 96,3)	NR	NR
<b>Schachat et al. 1993 (64)</b>	1168 pacientes com ou sem diabetes. Objetivo: comparar a oftalmoscopia vs. a fotografia de fundo na detecção de RD	Oftalmoscopia direta	Fotografia de fundo estereoscópica bilateral 30° (2 campos)	77 (68; 85)	99 (98; 99)	NR	NR
<b>Klein et al. 1985 (41)</b>	99 pacientes, 71 com diabetes. Objetivo: Comparar a oftalmoscopia direta e as fotografias midriática e não midriática vs. fotografia estereoscópica 30°	Oftalmoscopia direta	Fotografia estereoscópica 30° 3 campos	RD: 0,79 (0,65; 0,88) RDNP: 0,75 (0,58; 0,87) RDP: 0,91 (0,62; 0,98)	RD: 0,77 (0,53; 0,89) RDNP: 0,75 (0,53; 0,89) RDP: 1,0 (0,80; 1,0)	11,33 (3,2; 39,6) para oftalmoscopia em qualquer RD	NR

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; NR: Não relatado; φOs resultados só foram apresentados para a comparação Oftalmoscopia vs. fotografia 45°, a comparação entre fotografias quando realizadas por oftalmologista e generalista não foi mostrada, pois não é intenção desse estudo comparar a habilidade dos diferentes profissionais; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.



### **Questão de Pesquisa 3:** Em quais situações é indicada a angiofluoresceinografia?

#### **1) Estratégias de busca**

##### **Medline via Pubmed**

(((((("Fluorescein Angiography"[Mesh] OR "fluorescein angiography" OR "Fluorescence Angiography") AND ("therapeutic use" [Subheading] OR utilization OR indication)))) OR (( "Fluorescein Angiography/standards"[Mesh] OR "Fluorescein Angiography/therapeutic use"[Mesh] OR "Fluorescein Angiography/therapy"[Mesh] OR "Fluorescein Angiography/trends"[Mesh] OR "Fluorescein Angiography/utilization"[Mesh] )))) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)

Resultado: 769 referências

Data: 28/12/2016

##### **EMBASE**

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('retina fluorescein angiography'/exp OR 'retina fluorescein angiography' OR 'fluorescence angiography'/exp OR 'fluorescence angiography' OR 'angiofluoresceinography') AND [embase]/lim

Resultado: 1670 referências

Data: 28/12/2016

#### **2) Seleção das evidências**

Importadas 769 referências da MEDLINE e mais 1670 da EMBASE. Foram retiradas, automaticamente, 208 duplicatas. Mais 104 duplicatas foram retiradas manualmente, restando 2127 artigos para serem avaliados por título e resumo. A partir da leitura de títulos e resumos foram selecionadas 41 referências para leitura completa. Dessas, 36 foram excluídas, sendo 32 por não apresentar resultados de acurácia diagnóstica, dois por não avaliar a tecnologia considerada na questão, dois que avaliaram pacientes com outras condições que não retinopatia diabética e um por avaliar desfecho não considerado nessa pergunta.

Dessa maneira, seis estudos transversais (88, 89, 174-177) de acurácia diagnóstica foram incluídos, sendo um recuperado através de busca manual (174).

#### **3) Descrição dos estudos e resultados**

As características dos estudos incluídos se encontram na Tabela Z abaixo. A Tabela AAA exhibe os resultados de acurácia diagnóstica.



**Tabela Z – Características dos estudos e pacientes incluídos.**

Autor, ano	Desenho de estudo	Amostra (N)	Idade, média (DP)	% sexo masc.	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (Logmar (DP))	Espessura central da fóvea (µm (DP))	Risco de viés
<b>Barteselli et al. 2013 (174)</b>	Transversal	1019 (149 com RD)	70 (faixa 11-103)	44	NR	0,29 (0,36) snellen 20/40	271 (127)	Alto (não single-gate, os investigadores sabiam os resultados dos testes índice e referência)
<b>Khalaf et al. 2007 (175)</b>	Transversal	189	54,91 (12,52)	1:1 (189 participantes)	NR	NR	NR	Baixo
<b>Razvi et al. 2001 (89)</b>	Transversal	84	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo
<b>Newsom et al. 2000 (176)</b>	Transversal	37	Faixa: 25 a 70 anos	NR	NR	NR	NR	Moderado (não é possível saber se os investigadores dos testes índice e referência eram mascarados)
<b>Kyslra et al. 1999 (88)</b>	Transversal	96	NR	NR	NR	NR	NR	Alto (não single-gate, os investigadores sabiam os resultados dos testes índice e referência)
<b>Rand et al. 1987 (177)</b>	Transversal	267	24 (7,8)	NR	9,4 (1,6)	NR	NR	Alto (os investigadores sabiam os resultados dos testes índice e referência)

AF: angiofluoresceinografia; TCO: tomografia de coerência ótica; RD: retinopatia diabética; EMCS: edema macular clinicamente significativo; EMD: edema macular diabético; Masc.: masculino; HbA1c: hemoglobina glicada; DP: desvio padrão; NR: não reportado.



**Tabela AA – População dos estudos, testes índice e referência e principais desfechos de acurácia diagnóstica.**

Autor, ano	Indicação	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Conclusão estudo
<b>Barteselli et al. 2013 (174)</b>	Detecção de edema macular em diversas condições	1019 pacientes com edema macular (149 por RD). Objetivo: comparar o desempenho diagnóstico entre AF e TCO	AF TCO	TCO AF	RD: AF: 1,00 TCO: 0,79 (0,72; 0,86)	NR	NR	FA com fluoresceína por via oral se mostrou mais adequada que a OCT para a identificação e edema macular.
<b>Khalaf et al. 2007 (175)</b>	Detecção de retinopatia diabética	189 pacientes (376 olhos) com diabetes. Objetivo: comparar a efetividade de diagnóstico entre AF vs. biomicroscopia	AF	Biomicroscopia	91,2	97,9	5,03	O estudo considerou a biomicroscopia bastante sensível para classificação de RD e que a confirmação por AF não é necessária.
<b>Razvi et al. 2001 (89)</b>	Detecção de EMD	84 pacientes com diabetes. Objetivo: verificar se a AF é uma alternativa para detectar EMD.	AF	Biomicroscopia	92,9 (68; 100)	81,4 (62; 100)	NR	O estudo concluiu que a AF é eficiente e sensível para o diagnóstico de EMD e deve ser usada como ferramenta adjunta.
<b>Newsom et al. 2000 (176)</b>	Triagem de RD em variados graus	37 pacientes com diabetes. Objetivo: comparar o desempenho diagnóstico entre AF vs. fotografia de fundo digital	AF Fotografia de fundo digital	Fotografia de fundo colorida (7SF)	Graduação da RD: Foto digital: 0,87 AF: 0,87 Edema macular: Foto digital: 0,48 AF: 0,87	Graduação da RD: Foto digital: 0,83 AF: 0,80 (p = 0,1 entre testes) Edema macular: Foto digital: 0,95 AF: 0,87 (p<0,001, favorece AF)	NR	O estudo conclui ambos os métodos podem ser utilizados para a triagem de retinopatia. Porém, em caso de maculopatia, a AF deve ter seu uso mais encorajado.



Autor, ano	Indicação	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Conclusão estudo
<b>Kylstra et al. 1999 (88)</b>	Detecção de isquemia	96 pacientes (100 olhos), com EMCS. Objetivo: Testar se há necessidade de uso da AF para o correto tratamento com laser	Fotografia estereoscópica colorida	AF	38,2	92,4	NR	O estudo conclui que o uso de AF aumenta a acurácia do tratamento com laser para EMCS.
<b>Rand et al. 1987 (177)</b>	Detecção de retinopatia diabética	267 pacientes diabéticos. Objetivo: Comparar o desempenho diagnóstico de fotografia de fundo vs. AF, para detecção de RD	AF Fotografia de fundo colorida (7SF)	Montagens adjacentes dos campos 1F e 2F pela fotografia de fundo + os negativos da AF	7SF: 84 (81; 87) AF: 86 (82; 91)	NR	NR	Quando usada conjuntamente com 7SF a AF promove pequeno aumento na sensibilidade. De acordo com o estudo, apresenta pouco ganho no gerenciamento do paciente.

AF: angiofluoresceinografia; TCO: tomografia de coerência ótica; SF: *seven fields* ou sete campos; RD: retinopatia diabética; NR: Não reportado; EMCS: Edema macular clinicamente significativo; EMD: edema macular diabético; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.





#### Questão de Pesquisa 4: Em quais situações é indicada a TCO?

##### 1) Estratégias de busca

###### MEDLINE via Pubmed:

((((((("Tomography, Optical Coherence"[Mesh] OR Coherence Tomography, Optical OR TCO Tomography OR Tomography, TCO OR Optical Coherence Tomography OR TCO)))) AND ("therapeutic use" [Subheading] OR utilization OR indication))) OR (( "Tomography, Optical Coherence/standards"[Mesh] OR "Tomography, Optical Coherence/therapeutic use"[Mesh] OR "Tomography, Optical Coherence/therapy"[Mesh] OR "Tomography, Optical Coherence/trends"[Mesh] OR "Tomography, Optical Coherence/utilization"[Mesh] ))) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)

1257 referências

Data de acesso: 29/12/2016

###### EMBASE

'optical coherence tomography'/exp OR 'optical coherence tomography' OR 'TCO' AND ('diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy') AND [embase]/lim

1948 referências

Data de acesso: 29/12/2016

##### 2) Seleção das evidências

Apenas foram incluídos estudos de acurácia diagnóstica transversais ou de caso-controle e os principais estudos clínicos (inclusos numa revisão sistemática recuperada pela busca) avaliando a terapia anti-VEGF, como forma de obter o regime de uso da TCO.

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 3205 referências (1257 no MEDLINE e 1948 no Embase). Destas, 444 foram excluídas por estarem duplicadas. Duas mil setecentas e sessenta e uma referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 40 referências tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Trinta e quatro estudos foram excluídos: duas revisões sistemáticas (135, 178), uma por estar desatualizada e outra por não abordar a condição avaliada; e 32 estudos observacionais, por estarem inclusos numa revisão sistemática incluída ou por não abordarem



acurácia diagnóstica da TCO. Dessa maneira, seis estudos foram incluídos, sendo duas revisões sistemáticas (135, 178) e 4 estudos observacionais de acurácia diagnóstica (179-182). Vinte e oito ensaios clínicos randomizados (80-82, 91, 93-95, 97-99, 130, 131, 183-198), originalmente incluídos na revisão sistemática de Virgili et al. 2014 (135), foram recuperados manualmente, como forma de avaliar as situações de uso da TCO.

### **3) Descrição dos estudos e resultados**

As Tabelas BB-CC exibem as características e resultados de acurácia diagnóstica. A Tabela DD exibe as principais situações de uso da TCO nos principais ensaios clínicos avaliando agentes anti-VEGF para o tratamento de edema macular diabético.



**Tabela BB – Características dos estudos e pacientes incluídos.**

Autor, ano	Indicação	N intervenção	N controle	Idade intervenção, média (DP)	Idade controle, média (DP)	% sexo masc. Intervenção	% sex masc controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina ( $\mu\text{m}$ ), média (DP)	Risco de viés
<b>Virgili et al. 2015 (178)</b>	Diagnóstico de EMCS e EMD (espessura da retina)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Baixo
<b>Salz et al. 2016 (179)</b>	Análise da microvasculatura da retina em RD	30 pacientes*	6 pacientes	55,7 (10)	55,1 (6,4)	NR	NR	NR	NR	NR	Incerto (as análises com o teste padrão não foram realizadas todas no mesmo dia)
<b>Azrak et al. 2015 (180)</b>	Diagnóstico de RD grave, muito grave, proliferativa e EMD	Padrão ouro e índice: 136 olhos		63 (15,1)		66 (48,5)		7,7 (1,6)	BCVA: 0,7 (0,3)	268,6 (79,5)	Baixo
<b>Goebel; Kretzchmar-gross, 2002 (181)</b>	Medida da espessura da retina (EMD) (cutoff de 183 $\mu\text{m}$ )	136	30	64 (12)	53 (20)	NR	NR	Intervenção: 8,4 (1,7)	NR	NR	Alto (nem todos os pacientes receberam o padrão de referência; não há certeza de cegamento quanto a aplicação do teste índice)



Autor, ano	Indicação	N intervenção	N controle	Idade intervenção, média (DP)	Idade controle, média (DP)	% sexo masc. Intervenção	% sex masc controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm), média (DP)	Risco de viés
<b>Sanchez-Tocino et al. 2002(182)</b>	Diagnóstico de edema pela espessura da fóvea (cutoff de 180µm)	85	26	Sem RD: 56 (29-77) RDNP sem edema: 60 (21-77) RDP sem edema: 56 (32-75) EMD: 60 (29-81)	52 (21-79)	NR	NR	NR	NR	NR	Alto (caso-controle diagnóstico)

\*Os resultados qualitativos de acurácia diagnóstica só foram realizados para 17 indivíduos; HbA1c: hemoglobina glicada; Masc.: masculino; DP: desvio padrão; EMD: edema macular diabético; EMCS: edema macular diabético clinicamente significativo; RD: retinopatia diabética; RDP: retinopatia diabética proliferativa; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; NR: não reportado; NA: não se aplica.

**Tabela CC – Principais resultados de acurácia diagnóstica para os estudos incluídos.**



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo	Intervenção	Controle	Risco de viés	Sensibilidade (%) (IC 95%)	Especificidade (%) (IC 95%)	OR diagnóstico (IC 95%)	AUC (IC 95%)
<b>Virgili et al. 2015 (178)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	EMCS: 9 estudos observacionais (749 participantes) EMD: 3 estudos observacionais (180 participantes)	TCO	Referência: fotografia de fundo ou biomicroscopia	Baixo	0,81 (0,74; 0,86)	0,85 (0,75; 0,91)	23 (13; 40)	NR
<b>Salz et al. 2016 (179)</b>	Transversal (acurácia diagnóstica e quantitativo vs. controle)	30 indivíduos com diabetes e 6 controles sem. Objetivo: verificar a utilidade clínica de OCTA vs. angiofluoresceinografia na análise da microvasculatura da retina	OCTA (OCT angiografia)	Angiofluoresceinografia	Incerto (as análises com o teste padrão não foram realizadas todas no mesmo dia)	85 (53; 97)	75 (21; 98)	NR	NR
<b>Azrak et al. 2015 (180)</b>	Transversal (acurácia diagnóstica)	136 olhos de pacientes diabéticos com suspeita de retinopatia	TCO	Exame de retina (oftalmoscopia indireta e biomicroscopia)	Baixo	91,67 (79,13; 97,30)	93,18 (85,19; 97,20)	NR	p/ espessura central da fóvea: 0,89 (0,81; 0,97), p<0,001
<b>Goebel; Kretzschmar-gross, 2002 (181)</b>	Transversal (acurácia diagnóstica)	136 pacientes em diferentes estágios de RD e 30 controles sem diabetes.	TCO (OCT 2000 Scanner, Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA),	Angiofluoresceinografia ou biomicroscopia	Alto (nem todos os pacientes receberam o padrão de referência; não há certeza de cegamento quanto a aplicação do teste índice)	Fóvea corte < 183 µm: 81% Média corte < 271 µm: 73% Somente EMCS: Fóvea: 89% Média: 80%	Fóvea corte < 183 µm: 94 % Média corte < 271 µm: 100% Somente EMCS: Fóvea: 96% Média: 100%	NR	NR
<b>Sanchez-Tocino et al. 2002 (182)</b>	Caso controle diagnóstico	85 pacientes com diabetes e 26 indivíduos saudáveis. Objetivo: estimar as variáveis preditivas de edema macular, bem como o cutoff.	TCO (Zeiss-Humphrey Instruments, San Leandro, CA)	TCO (medidas de espessura de diversas regiões da retina)	Alto (caso-controle diagnóstico)	93 (78; 99)	75 (67; 82)	NR	0,94, p=0,001



TCO: tomografia de coerência ótica; RD: retinopatia diabética; RDP: retinopatia diabética proliferativa; OR: Odds ratio ou razão de chances; AUC: *area under curve* ou área sobre a curva; OCTA: angiografia por tomografia de coerência ótica; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado; NA: não se aplica.



**Tabela DD – Situações de uso da TCO nos principais estudos clínicos avaliando edema macular diabético.**

Autor, ano	Desenho do estudo	Comparação	Condição	Equipamento de TCO	Situações de uso da TCO
<b>Revisão sistemática com meta-análise</b>					
<b>Virgili et al. 2014 (135)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Várias (depende dos estudos inclusos)	Edema macular	Vários (depende dos estudos inclusos)	<b>Definição de regime de tratamento PRN:</b> Somente TCO: estudos* BOLT e READ-2; TCO + Acuidade: estudos* de <b>Azad et al. 2012</b> , DRCR.net, RESOLVE
<b>Estudos contidos em Virgili et al. 2014</b>					
<b>Ahmadiéh et al. 2008 (98)</b>	ECR	BIV + TRI vs. BIV	Edema macular	(Zeiss, Dublin, CA)	TCO aplicado no início do estudo e nas semanas 6, 12, 18 e 24 (intervalos de seis semanas)
<b>Azad et al. 2012 (183)</b>	ECR	BIV vs. TRI vs. Laser	Edema macular	Stratus TCO, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA	TCO aplicado no início do estudo e após 1, 3 e 6 meses
<b>Michaelidis et al. 2010; Rajendran et al. 2012; Sivaprasad et al. 2013 (99, 184, 185) (BOLT)</b>	ECR	BIV vs. Laser  BIV monoterapia em <b>Sivaprasad et al. 2013</b> (post hoc) 24 meses	Edema macular	Stratus TCO 3000, Carl Zeiss Ophthalmic Systems Inc., Humphrey Division, Dublin, CA	Definição de envolvimento do centro da fóvea por TCO: $\geq 270 \mu\text{m}$  Algoritmo de tratamento baseado em TCO: IVB aplicado no início e após 6 e 12 semanas. Após isso, só seriam necessárias novas injeções de a espessura fosse $\geq 270 \mu\text{m}$ .  TCO aplicado no início do estudo e após 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 e 52 semanas (intervalos de 6 semanas). Em <b>Rajendram et al. 2012</b> os intervalos de 6 semanas continuaram até 102 semanas.
<b>Do et al. 2012; Do et al. 2011 (130, 131) (DA VINCI)</b>	ECR	AIV 0,5 mg a cada 4 sem. vs. AIV 2 mg a cada 4 sem. vs. AIV 2 mg a cada 8 sem. vs. 2 mg PRN vs. Laser	Edema macular	(Stratus TCO; Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany)	Definição de envolvimento do centro da fóvea por TCO: $\geq 250 \mu\text{m}$  TCO aplicado no início do estudo e a cada 4 semanas até a semana 52 (intervalos de quatro semanas). Semana 24 no caso <b>de Do et al. 2011</b>  Algoritmo de tratamento baseado em TCO: Pacientes do grupo PRN só receberiam AIV, após as três doses mensais, se a espessura macular fosse $\geq 250 \mu\text{m}$
<b>Bressler e al. 2012; Elman et al. 2012 (DRCR.net) (186, 187)</b>  <b>Bressler et al. 2013; Elman et al. 2010; Elman et al. 2011 (95, 188, 189) (DRCR.net)</b>	ECR	0,5 mg RIV + prompt laser vs. 0, mg RIV + laser retardado  sham + prompt laser Vs. 0,5 mg RIV + prompt laser vs. 0, mg RIV + laser retardado Vs. TRI + prompt laser	Edema macular	Zeiss Stratus TCO machine (Carl Zeiss Meditec, Inc).	Definição de envolvimento do centro da fóvea por TCO: $\geq 250 \mu\text{m}$  TCO aplicado no início do estudo e a cada 4 semanas até a semana 52 (intervalos de 4 semanas). <b>Bressler et al. 2013</b> : intervalos de 4 semanas para todos os grupos até a semana 48 e daí em diante (até a semana 156) se necessário (espessura da fóvea fosse $\geq 250 \mu\text{m}$ ). <b>Elman et al. 2010, 2011</b> : intervalos de 4 semanas até a semana 52 e a cada mês desse ponto até a semana 104. <b>Elman et al. 2012</b> : intervalos de 4 semanas até a semana 52 e a cada mês desse ponto até a semana 156.  Os pacientes receberiam 4 injeções mensais a partir do basal e daí a diante, apenas se houvesse falha (espessura da fóvea fosse $\geq 250 \mu\text{m}$ )



Autor, ano	Desenho do estudo	Comparação	Condição	Equipamento de TCO	Situações de uso da TCO
<b>Korobelnik et al. 2014 (82) (VISTA e VIVID)</b>	ECR	AIV 2mg a cada 4 semanas vs. AIV 2mg a cada 8 semanas (após 5 doses mensais) vs. laser	Edema macular	Não especificado	TCO aplicada no início do estudo e após a cada 4 semanas até a semana 52.
<b>Comyn et al. 2014 (94) (LUCIDATE)</b>	ECR	RIV 0,5mg vs. laser	Edema macular	Spectralis TCO (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany)	Definição de envolvimento do centro da fóvea por TCO: $\geq 300 \mu\text{m}$ TCO aplicado a cada 4 semanas até a semana 48. Tratamento aplicado nas semanas 0, 4 e 8 e depois, se necessário, de acordo com resultado de espessura da mácula ( $\geq 300 \mu\text{m}$ )
<b>Nepomuceno et al. 2013 (190)</b>	ECR	BIV 1,5 mg vs. RIV 0,5 mg	Edema macular	(Spectralis Eyetracker Tomographer, HRA-TCO; Heidelberg Engineering)	Definição de envolvimento do centro da fóvea por TCO: $> 300 \mu\text{m}$ Retratamento: foi feito mensalmente se a espessura central da macula, pelo TCO, fosse $> 275 \mu\text{m}$ . TCO aplicada no início do estudo e, após isso, a cada 4 semanas até a semana 48.
<b>Do et al. 2013; Nguyen et al. 2010; Nguyen et al. 2009 (191-193) (READ-2)</b>	ECR	RIV 0,5mg vs. RIV + laser vs. laser	Edema macular	Time-domain TCO (modelo não especificado)	Definição de envolvimento do centro da fóvea por TCO: $\geq 250 \mu\text{m}$ TCO aplicada nos meses 1, 3 e 5. Do mês 6 até o 24 TCO foi aplicada a cada dois meses e se a espessura da macula fosse $\geq 250 \mu\text{m}$ , havia retratamento. Após a semana 24 até a 36, TCO foi aplicada mensalmente e se a espessura da macula fosse $\geq 250 \mu\text{m}$ , havia retratamento. No caso de <b>Nguyen et al. 2009</b> : limite de seis meses. <b>Nguyen et al. 2010</b> : 24 meses.
<b>Massin et al. 2010 (97) (RESOLVE)</b>	ECR	RIV 0,3 mg vs. RIV 0,5 mg vs. sham	Edema macular	(TCO) (Stratus TCO; Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany).	Definição de envolvimento do centro da fóvea por TCO: $\geq 300 \mu\text{m}$ TCO foi aplicada no início do estudo e, daí em diante, mensalmente até o mês 12. Depois do mês 1, se os pacientes estivessem com espessura da mácula $> 300 \mu\text{m}$ , a dose era dobrada, permanecendo assim por $>45$ dias e retornando a dose inicial.
<b>Berger et al. 2015** (93) (RESPOND)</b>	ECR	RIV 0,5 mg Vs. RIV 0,5 + laser Vs. laser	Edema macular	Não especificado	TCO foi aplicado no início do estudo e depois mensalmente até o mês 12.
<b>Lang et al. 2013; Schmidt-Erfurth et al. 2014 (194, 195) (RESTORE)</b>	ECR (extensão)	RIV 0,5 mg PRN e Laser PRN	Edema macular	Stratus [time-domain] TCO	Nesse estudo o critério de estabelecimento do regime PRN não considerou os resultados de espessura da mácula e sim a acuidade visual
<b>Mitchell et al. 2011 (80) (RESTORE)</b>	ECR	RIV 0,5 mg + laser sham vs. RIV 0,5 mg + laser Vs. injeção sham + laser	Edema macular	Stratus [time-domain] TCO	TCO foi aplicado mensalmente durante o estudo original (12 meses; <b>Mitchell et al. 2011</b> ) e a fase de extensão (24 meses; <b>Lang et al. 2013</b> e 36 meses; <b>Schmidt-Erfurth et al. 2014</b> ).





Autor, ano	Desenho do estudo	Comparação	Condição	Equipamento de TCO	Situações de uso da TCO
<b>Brown et al. 2013;</b> <b>Nguyen et al. 2012</b> <b>(81, 91)</b> <b>(RISE e RIDE)</b>	ECR (controlado por dois anos (2012) e um ano crossover (2013))	RIV 0,5 mg vs. RIV 0,3 mg vs. sham	Edema macular	Time domain TCO (não específica modelo)	Definição de envolvimento do centro da fóvea por TCO: $\geq 275 \mu\text{m}$  TCO aplicada nos meses 0, 1, 2, 3, 6 e em intervalos de seis meses, daí em diante, até o mês 36. 24 meses de estudo no caso de <b>Nguyen et al. 2012</b>
<b>Soheilian et al. 2012;</b> <b>Soheilian at al. 2009;</b> <b>Soheilian et al. 2007</b> <b>(196-198)</b>	ECR	BIV 1,25mg vs. BIV 1,25 + TRI 2 mg vs. laser	Edema macular	Time-domain equipment (Zeiss, Dublin, CA)	TCO aplicada em intervalos de 6 meses a partir do início do estudo até 24 meses. 36 meses no estudo de 2009 e 12 meses no estudo de 2007.

\*Estudos descritos logo abaixo; \*\*Na ocasião da revisão de Virgili et al, 2014, somente foram inclusos estudos não finalizados com registro no *Clinical trials*, daí a inclusão deste estudo com data posterior, por ser completo; TCO: tomografia de coerência ótica; ECR: Estudo clínico randomizado; AIV: aflibercepte intravítreo; RIV: ranibizumabe intravítreo; BIV: bevacizumabe intravítreo; TRI: Triancinolona intravítreo.



**Questão de Pesquisa 5:** Qual a eficácia e segurança das terapias à laser, farmacológicas e cirúrgicas (individual, comparativo e associação)?

### 1) Estratégias de Busca

As questões de pesquisa 5-10 referiram-se ao tratamento da retinopatia diabética com laser, vitrectomia ou terapia farmacológica (corticosteroides e/ou Anti-VEGFs), especificado em relação à presença ou não de edema macular, a localização do edema (centro da fóvea ou não) e extensão do tratamento (fixo, pro re nata ou tratar e extender). Dessa forma, uma única estratégia sensível de busca, descrita abaixo, foi elaborada e os resultados do processo de avaliação da elegibilidade foram estratificados de acordo com a questão de pesquisa.

#### MEDLINE via pubmed:

((((((((((("Light Coagulation"[Mesh] OR coagulation, light OR coagulations, light OR light coagulation OR photocoagulation OR photocoagulations OR laser photocoagulation OR laser coagulation)) OR ("Bevacizumab"[Mesh] OR avastin OR intravitreal bevacizumab)) OR ("Ranibizumab"[Mesh] OR lucentis OR intravitreal ranibizumab)) OR ("aflibercept" [Supplementary Concept] OR eylea OR intravitreal aflibercept)) OR ("Fluocinolone Acetonide"[Mesh] OR Iluvien OR intravitreal fluocinolone acetonide)) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR ozurdex OR intravitreal dexamethasone)) OR ("Vitrectomy"[Mesh] OR vitrectomy))) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR efficacy OR effectiveness OR safety)

OR

((("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND (((fixed regimen OR fixed scheme OR fixed)) OR (PRN OR pro re nata OR pro re nata regimen OR PRN regimen OR as needed OR PRN scheme OR pro re nata scheme)) OR (Treat and extend regimen OR treat-and-extend regimen OR treat and extend scheme OR treat-and-extend scheme OR treat and extend OR treat-and-extend))

Total: 2328 referências

Data do acesso: 29/12/2016



## EMBASE

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome' OR 'safety'/exp OR safety OR 'efficacy'/exp OR efficacy OR effectiveness) AND ('bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab' OR 'avastin'/exp OR 'avastin' OR 'intravitreal bevacizumabe' OR 'ranibizumab'/exp OR 'ranibizumab' OR 'lucentis'/exp OR 'lucentis' OR 'intravitreal ranibizumab' OR 'aflibercept'/exp OR 'aflibercept' OR 'eylea'/exp OR 'eylea' OR 'intravitreal aflibercept' OR 'dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone' OR 'ozurdex'/exp OR 'ozurdex' OR 'intravitreal dexamethasone' OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'fluocinolone acetonide' OR 'iluvien'/exp OR 'iluvien' OR 'intravitreal fluocinolone acetonide' OR 'laser coagulation'/exp OR 'laser coagulation' OR 'laser photocoagulation'/exp OR 'laser photocoagulation' OR 'vitrectomy'/exp OR 'vitrectomy' OR 'pars plana vitrectomy'/exp OR 'pars plana vitrectomy') AND [embase]/lim

OR

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('fixed regimen' OR 'fixed scheme' OR 'fixed' OR 'prn'/exp OR 'prn' OR 'pro re nata' OR 'pro re nata regimen' OR 'prn regimen' OR 'as needed' OR 'prn scheme' OR 'pro re nata scheme' OR 'treat and extend regimen' OR 'treat-and-extend regimen' OR 'treat and extend scheme' OR 'treat-and-extend scheme' OR 'treat and extend' OR 'treat-and-extend') AND [embase]/lim

Total: 2394 referências

Data de acesso: 29/12/2016

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 4.722 referências (2.328 no MEDLINE e 2.394 no Embase). Destas, 753 foram excluídas por estarem duplicadas. Três mil novecentos e sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 214 referências, correspondentes às 7 questões de pesquisa, tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

### 2) Seleção das evidências

Trinta e duas potenciais referências tiveram sua elegibilidade confirmada para a questão 5 por meio da leitura do texto completo. Destas, 9 foram excluídas, sendo 4 por considerarem apenas pacientes com edema macular, 1 por considerar técnica cirúrgica (cirurgia de catarata), não compreendida no escopo dessa questão e 4 por se tratar de revisões sistemáticas antigas,



já contempladas nas duas revisões incluídas. Vinte e três estudos foram considerados elegíveis, sendo 2 revisões sistemáticas com meta-análise (103, 199), 1 revisão sistemática sem meta-análise (200), 15 estudos contidos na revisão sistemática sem meta-análise (117-119, 201-212) e 5 ECR, com mais de 100 participantes não contemplados nas revisões sistemáticas ou ECRs que compreendiam comparações pouco frequentes nas revisões sistemáticas (114, 213-216).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

As características dos estudos incluídos encontram-se na Tabela EE abaixo. As características basais estão demonstradas na Tabela FF. As tabelas de GG-NN exibem os principais desfechos para os estudos incluídos, de acordo com as comparações entre as diferentes terapias (laser, cirurgia e farmacológica). A Tabela OO exibe os principais desfechos de segurança relatados pelos estudos incluídos.



**Tabela EE – Características dos estudos incluídos para a resposta à questão 5 do PCDT de Retinopatia Diabética em Adultos.**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
<b>Revisão-sistemática com meta-análise</b>						
<b>Simunovic et al. 2015 (199)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia e segurança dos agentes anti-VEGF x VPP e FPR na RD	22 ECR, com 1397 olhos randomizados	Anti-VEGF + VPP Anti-VEGF + FPR	VPP FPR	Baixo
<b>Martinez-zapata et al. 2014 (103)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia e segurança dos agentes anti-VEGF x VPP e FPR na RD	18 ECR (16 incluídos nas meta-análises), com 1005 participantes	Anti-VEGF + VPP Anti-VEGF com ou sem FPR	VPP FPR	Baixo
<b>Ensaio Clínico Randomizados</b>						
<b>Beaulieu et al. 2016 (114) (DRCR.net)</b>	ECR	Avaliar desfechos centrados nos pacientes em indivíduos com RDP	305 adultos (216 olhos) com RDP e diabetes mellitus tipo 1 ou 2.	Ranibizumabe 0,5-mg/0,05mL	FPR	Baixo
<b>Gross et al. 2015 (213) (DRCR.net)</b>	ECR	Avaliar a não inferioridade (limite de -5 letras na acuidade visual) do RIV em relação a FPR em pacientes com RDP	305 participantes (394 olhos) com RDP e diabetes mellitus tipo 1 ou 2	Ranibizumabe 0,5-mg/0,05mL	FPR	Baixo
<b>Bhavsar et al. 2013 (214) (DRCR.net)</b>	ECR	Avaliar a eficácia e a segurança do RIV x salina em pacientes com RDP	261 participantes com RDP e diabetes mellitus tipos 1 e 2	Ranibizumabe 0,5-mg/0,05mL	Salina	Baixo
<b>Avitabile et al. 2011 (215)</b>	ECR	Resultados anatômicos e visuais da vitrectomia pars plana vs. FPR de pacientes com RDP.	180 pacientes (180 olhos), adultos, com RDP e diabetes mellitus tipo 1 ou 2	VPP + fotocoagulação	FPR	Baixo



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
Faghihi et al. 2008 (216)	ECR	Avaliar a segurança e a eficácia da triancinolona acetonida em pacientes com hemorragia vítrea pós-vitrectomia	72 pacientes (72 olhos), adultos, com diabetes mellitus tipos 1 e 2 e hemorragia vítrea	Triancinolona acetonida, 4 mg (0,1 cc) + VPP	VPP	Alto (Randomização e sigilo de alocação)
<b>Revisão-sistemática sem meta-análise</b>						
Royle et al. 2015 (200)	Revisão sistemática	Avaliar a segurança e a eficácia de laser e intervenções farmacológicas no tratamento de RDNP.	12 ECR, com 982 pacientes;	Diversos tipos de laser	Diversos tipos de laser	Baixo
<b>Estudos contidos em Royle et al. 2015 (200)</b>						
Muqit et al. 2010 (201)	ECR	Avaliar a eficácia de terapias a laser em pacientes com RDP	40 olhos de 24 pacientes (2 olhos descartados da análise, então 38)	Única sessão, FPR multiponto (20 ms), com matrizes multipontos de 5,5 e 4,4 (20 olhos)	Múltiplas sessões, FPR único ponto (100 ms), três sessões em 4 semanas.	Baixo
Muqit et al. 2013 (202)	ECR	Avaliar os efeitos de curto prazo na espessura macular usando três tipos de laser.	30 olhos de 24 pacientes, maiores de 18 anos, com RDP recente e espessura macular <300 µm.	Fotocoagulação retinal direcionada (FRD) (única sessão, múltiplos pontos, 20 ms)	1) FPR minimamente traumática (MT-FPR); 2) FPR de intensidade padrão (SI-FPR).	Baixo
Muraly et al. 2011 (203)	ECR	Comparar o efeito terapêutico entre o laser PASCAL e o convencional	100 olhos de 50 pacientes adultos com RDP, sem antes ter utilizado FPR	Laser PASCAL (OptiMedica, Santa Clara, CA), única sessão, 30 ms, 2100–3900 queimaduras.	Laser convencional, três sessões (532-nm frequency-doubled Nd:YAG; Carl Zeiss Meditec, Dublin, California)	Alto (Randomização, sigilo de alocação e mascaramento)
Nagpal et al. 2010 (204)	ECR	Comparar a eficácia, a segurança e a conveniência do laser Pascal vs. o laser convencional verde GLX	60 pacientes com RDP sométrica bilateral ou RDNP grave.	Laser PASCAL 20-ms (OptiMedica Corp, Santa Clara, CA) 950–1100 pontos	laser GLX (verde) (532 nm) (Iridex Corp, Mountain View, CA) single-spot slit-lamp delivery PRP, 500–700 queimaduras	Alto (Randomização, sigilo de alocação, mascaramento, desfecho incompleto)



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
<b>Salman, 2011 (205)</b>	ECR	Comparar a eficácia e a segurança do laser Pascal vs. o laser convencional verde	60 pacientes com RDNP (A2 = 30 tratados com laser PASCAL e A1 = 30 com Convencional) e EMD; e outros 60 pacientes do RDP (B2 = 30 tratados com laser PASCAL e B1 = 30 com Convencional).	PASCAL (OptiMedica, Silicon Valley, CA, 20 ms, 200 µm, 1000 queimaduras)	Laser Convencional (700 queimaduras; 532 nm green-light diode-pumped solid state - Novus Spectra, Lumenis, USA)	Alto (Randomização, sigilo de alocação, mascaramento, desfecho incompleto e relato seletivo)
<b>Al-Hussainy et al. 2008 (206)</b>	ECR	Comparar a eficácia e o conforto do uso do laser 532-nm, frequency-doubled Nd:YAG em exposição curta vs. exposição convencional	20 pacientes fazendo FPR pela primeira vez. 17 com RDP, 2 com OVCR e 1 com isquemia ocular.	FPR de exposição curta (0.02 seg ou 20 ms) e dispersão de alta energia	FPR convencional (100 ms ou 0.1 seg) PRP, poder suficiente para produzir uma queimadura cinza-branca.	Alto (Randomização e sigilo de alocação)
<b>Bandello et al. 2001 (207)</b>	ECR	Comparar os efeitos de FPR de baixa energia (leve) vs. FPR convencional.	50 pacientes (65 olhos) com RDP de alto risco e maiores de 18 anos	FPR leve em áreas periféricas ou meso-periféricas não profundas	FPR convencional em áreas periféricas ou meso-periféricas não profundas	Baixo
<b>Sato et al. 2012 (208)</b>	ECR	Comparar os efeitos do uso de FPR vs. não uso, incluindo o desenvolvimento de RDP.	69 pacientes com RD pré-proliferativa, > 18 anos, sem histórico de FPR. Apenas 36 participantes completaram os 36 meses de seguimento	FPR (sem descrição do laser)	Não FPR	Alto (Mascaramento e sigilo de alocação)
<b>Mirshahi et al. 2013 (209)</b>	ECR	Comparar a eficácia e a segurança da FPR em 20 ms e em 100 ms	33 pacientes (66 olhos), sendo todos maiores de 18 anos, com RDP ou RDNP muito grave e diabetes mellitus tipo 2	FPR de único ponto e curta duração (20 ms) (Nd:YAG 532-nm Novus Varia, Lumenis, USA)	FPR convencional (100 ms) (Nd:YAG 532-nm Novus Varia, Lumenis, USA)	Alto (Mascaramento e sigilo de alocação)
<b>Shimura et al. 2003 (210)</b>	ECR	Investigar as alterações na espessura macular em pacientes com RD grave e comparar os resultados de eficácia da FPR semanal e a cada duas semanas	36 pacientes (72 olhos) com RD grave e diabetes mellitus tipo 2	PFR semanal (PRP scatter laser in four sessions. Krypton red laser (Nidek, Gamagori, Japan)	PFR a cada duas semanas (PRP scatter laser in four sessions. Krypton red laser (Nidek, Gamagori, Japan)	Alto (Randomização, sigilo de alocação, mascaramento, desfecho incompleto)



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
<b>Suto et al. 2008 (211)</b>	ECR	Avaliar os desfechos dependendo da sequência dos tratamentos aplicados (FPR + cirurgia de catarata vs. Cirurgia de catarata + FPR), em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, RD e catarata.	29 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, além de RDNP grave ou RDP precoce e catarata, simétricos bilateralmente.	FPR e depois cirurgia de catarata (FPR primeiro) - Laser multicolor (Coherent Inc., Palo Alto, CA) e uma lente de fundo quadrasférica. Os tratamentos utilizaram, principalmente, o laser amarelo, mas também o vermelho em caso de catarata.	Cirurgia de catarata e depois FPR (cirurgia primeiro) - Laser multicolor (Coherent Inc., Palo Alto, CA) e uma lente de fundo quadrasférica. Os tratamentos utilizaram, principalmente, o laser amarelo, mas também o vermelho em caso de catarata.	Baixo
<b>Tewari et al. 2000 (212)</b>	ECR	Comparar os resultados do laser infra-vermelho diodo com os do laser verde de argônio em pacientes com RDP	25 pacientes (50 olhos) com diabetes mellitus tipo 2 e RDP bilateral	Laser diodo (810 nm, Microlase, Keeler Inc., UK)	Laser de Argônio (514 nm, Novus 2000, Coherent)	Alto (Mascaramento e sigilo de alocação)
<b>Unoki et al. 2009 (119)</b>	ECR	Verificar a efetividade da injeção subtenoniana de Triancinolona acetona	41 pacientes (82 olhos) com RDNP grave ou RDP	TRI subtenoniana, 20mg/0,5mL + FPR	FPR	Alto (Sigilo de alocação)
<b>Cho et al. 2010 (117)</b>	ECR	Verificar a eficácia da TRI + FPR vs. BIV + FPR vs. FPR sozinha	76 pacientes (91 olhos) com RDNP grave ou RDP de alto risco, com ou sem edema macular	TRI 4m/0,1 mL + FPR BIV1,25mg/0,05 mL + FPR	FPR	Alto (Randomização, sigilo de alocação e mascaramento)
<b>Shimura et al. 2006 (118)</b>	ECR	Verificar a eficácia da combinação TRI + FPR	10 pacientes (20 olhos) com RDNP grave ou RDP sem alto risco e diabetes mellitus tipo 2	TRI 20 mg/0,5 mL	FPR	Alto (Randomização, sigilo de alocação e mascaramento)

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; Anti-VEGF: Agente anti-fator de crescimento do endotélio vascular; FPR: Fotocoagulação pan-retinal; VPP: vitrectomia via pars plana; RD: retinopatia diabética; RDP: Retinopatia diabética proliferativa; RDNP: Retinopatia diabética não proliferativa; RIV: ranibizumabe intravítreo; BIV: bevacizumabe intravítreo; TRI: triancinolona acetona; EMD: edema macular diabético; EMCS: edema macular clinicamente significante; OVCR: oclusão da veia central da retina.





Tabela FF – Principais características basais dos ensaios clínicos randomizados incluídos para resposta da questão 5 do PCDT de Retinopatia Diabética em adultos.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. Intervenção	% sex masc. controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm)	Seguimento (meses, DP)
<b>Beaulieu et al. 2016 (114) (DRCR.net)</b>	102 participantes	114 participantes	Mediana de 44 anos		56%		8,50	NR	NR	24
<b>Gross et al. 2015 (213) (DRCR.net)</b>	191 olhos (89 participantes com dois olhos envolvidos)	203 olhos (89 participantes com dois olhos envolvidos)	Mediana de 52 (44-59) anos	Mediana de 51 (44-59) anos	57	55	<b>Mediana (IQR):</b> RIV: 8,6 (7,5-10,4); FPR: 8,9 (7,5-10,4)	<b>Média (DP):</b> RIV: 75,0 (12,8); Snellen aprox. 20/32 <b>FPR:</b> 75,2 (12,5); Snellen aprox. 20/32	<b>Média (DP):</b> RIV: 262 (109); FPR: 249 (86).	24
<b>Bhavsar et al. 2013 (DRCR.net)</b>	125 participantes	136 Participantes	60 (12)	57 (12)	48	49	<b>RIV:</b> 7,8 (1,6); <b>salina:</b> 8,3 (1,7)	<b>RIV:</b> 34 (29); Snellen eq. 20/200; <b>Salina:</b> 32 (29); Snellen eq. 20/250	NR	12
<b>Avitabile et al. 2011 (215)</b>	90 participantes/olhos	91 participantes /olhos	54,2 (21-79)		97 (54%)		NR	<b>Logmar Média (DP):</b> VPP: 1,13 (0,67); <b>VPP (DRT):</b> 1,17 (0,63) <b>VPP (NDRT):</b> 1,04 (0,78), p=0,42 <b>FPR:</b> 1,14 (0,66); <b>FPR (DRT):</b> 1,20 (0,67); <b>FPR (NDRT):</b> 1,01 (0,63), p=0,21	NR	12



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. Intervenção	% sex masc. controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm)	Seguimento (meses, DP)
Faghihi et al. 2008 (216)	38 pacientes/olhos	34 pacientes/olhos	55,2 (9,1)	54,5 (10,9)	37%	32%	NR	TRI + VPP: 2,4 (0,29); VPP: 2,4 (0,24);	NR	6
<b>Estudos incluídos na revisão sistemática sem meta-análise de Royle et al. 2015 (200)</b>										
Muqit et al. 2010 (201)	20 olhos	20 olhos	46 (29-60)	44 (29-60)	68	63	SS-PRP: 8,2 (1,2); MS-PRP: 7,6 (1,5). p=0,17	SS-PRP: 77 letras (9,9); MS-PRP: 79 (7,9), p=0,57	SS-PRP: 240; MS-PRP: 242, p=NR	3-5
Muqit et al. 2013 (202)	10 olhos	20 olhos (10 para cada comparador)	45 (11,2)	MT-FPR: 47 (15,9); SI-FPR: 42 (8,8)	80	MT-FPR: 60; SI-FPR: 80.	FRD: 8,6 (1,2); MT-FPR: 8,4 (1,1); SI-FPR: 8,6 (1,5).	NR	FRD: 264 (29,2); MT-FPR: 255 (35,5); SI-FPR: 267 (23,7)	3
Muraly et al. 2011 (203)	50 olhos	50 olhos	Homens: 58,24 (32-68); Mulheres: 55,75 (33-70).		68 (n=34)		NR	NR	NR	6
Nagpal et al. 2010 (204)	60 olhos	60 olhos	52 (45-61)		34 (56,7%)		NR	Pascal: 6/10,8 GLX: 6/10,3	NR	6
Salman, 2011 (205)	60 olhos	60 olhos	48,9 (9,3)		72 (60%)		NR	A1: 0,30 (0,24) Snellen: 6/12 A2: 0,30 (0,24) Snellen: 6/12 B1: 0,31 (0,23) Snellen: 6/12 B2: 0,6 (0,61) Snellen: 6/24	NR	Média 9-10,8 semanas



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. Intervenção	% sex masc. controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm)	Seguimento (meses, DP)
<b>Al-Hussainy et al. 2008 (206)</b>	20 olhos	20 olhos	62 (26-76)		NR	NR	NR	NR	NR	6-45
<b>Bandello et al. 2001 (207)</b>	26 participantes	24 participantes	48 (11)	57 (13)	61	62	NR	<b>MAVC:</b> Leve: 0,12 (0,13) Conv.: 0,14 (0,15), p=0,320	NR	<b>Leve:</b> 22,4 (9,7) <b>Conv.:</b> 21,6 (9,3)
<b>Sato et al. 2012 (208)</b>	32 participantes	37 participantes	60,8 (8,1)	59,3 (10,9)	69	81	<b>FPR:</b> 7,5 (1,7); <b>Sem FPR:</b> 7,7 (1,5), p=0,64	<b>FPR:</b> 0,03 (0,22); <b>Sem FPR:</b> 0,02 (0,12), p=0,75	NR	FPR: 6-60 média 34,3 (18); Sem FPR: 6-58, média 30,1 (16,3).
<b>Mirshahi et al. 2013 (209)</b>	33 olhos	33 olhos	58,9 (7,8)		52		8,23 (1,18)	<b>100 ms:</b> 0,40 (90,24); <b>20 ms:</b> 0,37 (0,27), p=0,718	<b>100 ms:</b> 255 (33,7); <b>20 ms:</b> 266 (33,8), p=0,334	6
<b>Shimura et al. 2003 (210)</b>	36 olhos	36 olhos	55,6 (7,8)		21 (58%)		8,72 (1,35)	<b>Semanal:</b> 191 (9,9); <b>2 semanas:</b> 191 (10,7), p=0,814	NR	4
<b>Suto et al. 2008 (211)</b>	29 olhos	29 olhos	66 (7,5)		9/29 (31%)		7,4 (1,0)	NR	NR	3
<b>Tewari et al. 2000 (212)</b>	25 olhos	25 olhos	56,25 (8,2)		NR	NR	NR	<b>Diodo:</b> 3,22 (2,05) <b>Argônio:</b> 4,16 (2,77)	NR	6



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. Intervenção	% sex masc. controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm)	Seguimento (meses, DP)
<b>Unoki et al. 2009 (119)</b>	41 olhos	41 olhos	60,1 (11,5)		56		8,2 (2,1)	<b>TRI:</b> 0,14 (0,33); <b>Controle:</b> 0,13 (0,33); p=0,90	<b>TRI:</b> 290,2 (135,7); <b>Controle:</b> 269,0 (114,9), p=0,45	6
<b>Cho et al. 2010* (117)</b>	<b>TRI+FPR:</b> 30 (14 sem edema) <b>BIV+FPR:</b> 31 (15 sem edema)	30 (16 sem edema)	<b>TRI+FPR:</b> 52,0 (13,2); <b>BIV+FPR:</b> 50,5 (10,1)	50,9 (19,3)	<b>TRI+FPR:</b> NR; <b>BIV+FPR:</b> 28,57	33,33	<b>TRI+FPR:</b> 7,12 (0,13); <b>BIV+FPR:</b> 7,21 (0,23); <b>FPR:</b> 7,18 (0,09)	<b>TRI+FPR:</b> 0,20 (0,15); <b>BIV+FPR:</b> 0,22 (0,28); <b>FPR:</b> 0,19 (0,21)	<b>TRI+FPR:</b> 207,20 (30,77); <b>BIV+FPR:</b> 205,15 (25,30) <b>FPR:</b> 209,75 (38,85)	3
<b>Shimura et al. 2006 (118)</b>	10 olhos	10 olhos	63 (8,19)		50		7,34 (0,76)	<b>TRI+FPR:</b> 0,02 (0,042) <b>FPR:</b> 0,07 (0,079)	<b>TRI+FPR:</b> 204,4 (21,9) <b>FPR:</b> 234,4 (40,2)	6

DRT: descolamento retinal tracional; NRDT: Ausência de DRT; \*resultados descritos apenas para pacientes sem EMCS (edema macular clinicamente significativa); DP: desvio padrão; IQR: intervalo inter-quartil; HbA1c: hemoglobina glicada; Masc.: masculino; Conv.: convencional; NR: Não relatado; NA: Não se aplica; RIV: ranibizumabe intravítreo; BIV: bevacizumabe intravítreo; TRI: triancinolona acetona; FPR: Fotocoagulação pan-retinal; SS-PRP: Fotocoagulação pan-retinal em única sessão; MS-PRP: fotocoagulação pan-retinal em Múltiplas sessões; MAVC: melhor acuidade visual ajustada.



## 1. Resultados de Eficácia para os estudos que avaliaram a comparação entre os diversos ANTI-VEGF *versus* FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL (FPR)

Tabela GG – Resultados de eficácia para estudos que avaliaram a comparação anti-VEGF x fotocoagulação pan-retinal.

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP)	Espessura macular	Hemorragia vítrea ou pré-retinal	NEI VFQ-25	UAB-LLQ	WPAIQ
<b>Simunovic et al. 2015 (199)</b>	RIV + FPR vs. FPR	<b>DM</b> = 0,1 Logmar (95% IC, 0,04-0,16), p<0,002; I2=0% (favorece RIV + FPR)	<b>DM</b> = 36,86 µm (IC 95%, 7,85-65,86), p=0,01; I2 = NR (favorece RIV + FPR)	NA	NA	NA	NA
	Pegaptanibe vs. FPR	<b>DM</b> : -0,06 Logmar (IC95%, -0,22; 0,10); NS	NA	<b>RR</b> : 0,20 (IC95%, 0,01; 3,70); NS	NA	NA	NA
<b>Martinez-zapata et al. 2014 (103)</b>	BIV vs. FPR	<b>DM</b> : -0,01 Logmar (IC95%, -0,11; 0,09); NS	NA	<b>RR</b> : 0,11 (95%IC, 0,01; 1,92); NS	NA	NA	NA
	RIV vs. FPR	<b>DM</b> : -0,10 Logmar (IC95%, -0,16; -0,03); p=0,026 (favorece RIV); I2=2%	NA	<b>RR</b> : 0,38 (IC95%, 0,18; 0,81); p=0,0013 (favorece RIV)	NA	NA	NA
	Anti-VEGF vs. FPR	<b>DM</b> : -0,07 Logmar (IC95% -0,12; -0,02), p=0,0045 (favorece anti-VEGF); I2=0%	NA	<b>RR</b> : 0,32 (IC95%, 0,16; 0,65), p=0,0017 (favorece Anti-VEGF); I2=0%	NA	NA	NA



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP)	Espessura macular	Hemorragia vítrea ou pré-retinal	NEI VFQ-25	UAB-LLQ	WPAIQ
Beaulieu et al. 2016 (114) (DRCR.net)	RIV vs. FPR	Diferença RIV x FPR em 1 ano: 8,7 (IC95%, +5,3; 12,1); p= 0,001 Diferença RIV x FPR em 2 anos: +3,9 (IC95%, -0,0;7,9); p=0,05	NR	NR	Diferença RIV x FPR 1 ano: (+4,0, 95% IC: -0,2, 8,3); P=0,06;	Diferença RIV x FPR 1 ano: +1,8 (95%IC: -3,5; +7,1); P=0,51);	Escore de perda de produtividade no trabalho, RIV x FPR em 1 ano: -15,6% (99%IC: -29,8%; -1,3%), P=0,005;
		Diferença RIV x FPR AUC em 2 anos (em relação a basal): +6,2 (IC95%, 3,9; 8,4) p<0,001 RR 20/40 único olho: 1,1 (95%IC: 1,0; 1,2)P=0,005.RR 20/40 binocular: 1,1 (95%IC: 1,0; 1,3) P=0,020.			Diferença RIV x FPR 2 anos: +2,9 (95%IC, -1,5; +7,2); P=0,20;	Diferença RIV x FPR 2 anos: +2,3 (95%IC: -2,9; +7,5, P=0,37);	Escore de perda de produtividade no trabalho, RIV x FPR em 2 anos: -2,9% (99%IC: -15,2%; +9,5%) P=0,54;
					Diferença RIV x FPR AUC em 2 anos (em relação basal): +3,1 (95%IC, +0,0; +6,2; P=0,050.	Diferença RIV x FPR em 2 anos AUC (em relação a basal): +1,2 (95%IC, -2,5; +4,9) P=0,53).	Escore de perda de produtividade no trabalho, RIV x FPR em 2 anos (AUC): -10,3% (95%IC: -16,6%; -4,0%) P=0,002
Gross et al. 2015 (213) (DRCR.net)	RIV (160 olhos)	Em 2 anos: 78,7 (16,3); Δ 2 anos-basal: 2.8 (IC95%: 0,4; 5,2) AUC (IC95%) 2 anos: 4,5 (3,4; 5,5)	Média (IC95%) em 2 anos: 210 (201; 218); Δ 2 anos-basal: -47 (-61; -33)	52 (27%)	NA	NA	NA
	FPR (168 olhos)	Em 2 anos: 76,2 (14,1); Δ 2 anos-basal: 0.2 (IC95%: -1,9; 2,3) AUC (IC95%) 2 anos: -0,3 (-1,5; 1,0)	Média (IC95%) em 2 anos: 243 (231; 255); Δ 2 anos-basal: -3 (-15; 9)	69 (34)	NA	NA	NA
	RIV - FPR ajustada (ITT)	Δ 2 anos: +2,2 (IC95%-0,5; 5,0); p=0,11 AUC (IC95%): +4,2 (3,0 to 5,4), p<0,001	Δ 2 anos: -45 (-57; -33), p<0,001	-7 (-15; 1), p=0,09	NA	NA	NA



RIV: Ranibizumabe intravítreo; DM: diferença de média; FPR: fotocoagulação pan-retinal (laser); NS: não significante; AUC: Área sob a curva; ITT: *intention-to-treat*; NEI VFQ-25: *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25*; UAB-LLQ: *University of Alabama Low Luminance Questionnaire*; WPAIQ: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.

## 2. Resultados de eficácia para os estudos que avaliaram a comparação entre os diversos ANTI-VEGF versus VITRECTOMIA VIA PARS PLANA (VPP)

Tabela HH – Resultados de eficácia para estudos que avaliaram a comparação anti-VEGF versus vitrectomia via pars plana.

Autor, ano	Grupo	Duração da cirurgia	Número de paradas no intraoperatório	Sangramento intraoperatório (hemorragia intravítreo)	Aplicação endodiatermia	Hemorragia intravítreo precoce (pós-cirurgia)	Perda ≥ 3 Linhas (ETDRS acuidade visual)	Ganho ≥ 3 Linhas (ETDRS acuidade visual)	Acuidade visual (Logmar)
<b>Simunovic et al. 2015 (199)</b>	BIV + VPP vs. VPP	<b>DM:</b> -26,05 min (95% IC, -33,34; -18,77), p<0,001); <b>I2=50%</b> (favorece BIV + VPP)	<b>OR:</b> 0,35 (95%IC, 0,16-0,79), p=0,01; <b>I2= 2%</b> (Favorece BIV + VPP)	<b>OR:</b> 0,06 (IC95%, 0,01-0,30), p=0,0007; <b>I2=NR</b> (Favorece BIV + VPP)	<b>MD:</b> -2,87 (95%IC, -5,42; -0,33), p=0,03; <b>I2= NR</b> (favorece BIV + VPP)	<b>OR:</b> 0,34 (IC95% 0,18-0,67), p=0,002; <b>I2= 0%</b> (Favorece BIV + VPP)	NA	NA	NA
<b>Matinez-zapata et al. 2014 (103)</b>	BIV + VPP vs. VPP	NA	NA	<b>RR:</b> 0,30 (IC95%, 0,18; 0,52); p<0,001; <b>I2=47%</b> (favorece BIV + VPP)	NA	NA	<b>RR:</b> 0,49 (IC95%, 0,08; 3,14); NS; <b>I2=0%</b>	<b>RR:</b> 1,62 (IC95%, 1,20; 2,17) (favorece VPP); <b>I2=73%</b>	<b>DM:</b> -0,24 (IC95%, -0,50; 0,01) NS; <b>I2=67%</b>

BIV: bevacizumabe intravítreo; VPP: vitrectomia via pars plana; DM: diferença de média; NR: não relatado; OR: Odds ratio ou razão de chances; RR: risco relativo; NA: não se aplica; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.



### 3. Resultados de eficácia para os estudos que avaliaram a comparação entre RANIBIZUMABE INTRAVÍTREO *versus* SALINA

Tabela II – Resultados de eficácia para estudos que avaliaram a comparação anti-VEGF x salina.

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP), escore de letras	Valor p (RIV x Salina)
Bhavsar et al. 2013 (DRCR.net) (214)	IVR	4 semanas: 45 (30), Snellen eq. 20/125	0,67 (4 semanas) 0,14 (8 semanas) 0,04 (12 semanas)
		8 semanas: 51 (30), Snellen eq: 20/100;	
		12 semanas: 57 (27), Snellen eq. 20/80	
	Salina	4 semanas: 42 (31), Snellen eq. 20/160; 8 semanas: 47 (31), Snellen eq. 20/125; 12 semanas: 49 (29), Snellen eq. 20/100	

IVR: ranibizumabe intravítreo; DP: desvio padrão.

### 4. Resultados de eficácia para os estudos que avaliaram a comparação entre TRIANCINOLONA ACETONIDA INTRAVÍTREO (TRI) associada à FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL *versus* FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL (FPR)

Tabela JJ – Resultados de eficácia para estudos que avaliaram a comparação TRI + FPR *versus* FPR.

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP), Logmar	Espessura macular, $\mu\text{m}$ (DP)
Unoki et al. 2009 (119)	TRI+FPR	$\Delta$ 6 meses - basal: +0,072 (0,028); p=0,04 em relação ao controle. Sem EMCS: +0,04 (0,13); Com EMCS: +0,12 (0,22)	$\Delta$ 6 meses - basal: -9,7 (85,6)  Sem EMCS: +9,7 (85,6) Com EMCS: -42,7 (132,4)
	FPR	$\Delta$ 6 meses - basal: -0,010 (0,029);  Sem EMCS: -0,020 (0,12) Com EMCS: -0,00 (0,25)	$\Delta$ 6 meses - basal: +32,8 (82,8);  Sem EMCS: +34,9 (56,5) Com EMCS: +29,5 (114,4)
Shimura et al. 2006 (118)	TRI+FPR (24 sem.)	0,085 (0,106) p=0,0063 em relação ao controle	235,3 (38,6), p=0,0063 em relação ao controle
	FPR (24 sem.)	0,24 (0,133)	312 (68,2)

TRI: triancinolona acetona; FPR: fotocoagulação pan-retinal; DP: desvio padrão; EMCS: Edema macular clinicamente significativo.





**5. Resultados de eficácia para os estudos que avaliaram a comparação entre TRIANCINOLONA ACETONIDA INTRAVÍTREO (TRI) associada à VITRECTOMIA VIA PARS PLANA *versus* VITRECTOMIA VIA PARS PLANA (VPP)**

**Tabela KK– Resultados de eficácia para estudos que avaliaram a comparação TRI + VPP *versus* VPP.**

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP), Logmar
Faghihi et al. 2008 (216)	TRI+VPP (6 meses)	Em 6 meses: 0,63 (0,23) Δ (6 me. - basal) TRI + VPP: 1,77 (0,38);
	VPP (6 meses)	Em 6 meses: 0,87 (0,24) Δ (6 me. - basal) VPP: 1,56 (0,29);
	TRI+VPP vs. VPP (6 meses)	Sem informação de valores: Em 6 meses: p<0,001 (em seis meses) Δ (6 me.-basal) TRI+ VPP vs. VPP p= 0,012

TRI: triancinolona acetona; VPP: vitrectomia pars plana; Δ: diferença.

**6. Resultados de eficácia para os estudos que avaliaram a comparação entre TRIANCINOLONA ACETONIDA INTRAVÍTREO (TRI) associada à FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL (FPR) *versus* BEVACIZUMABE INTRAVÍTREO (BIV) associado à FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL *versus* FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL (controle)**

**Tabela LL – Resultados de eficácia para estudos que avaliaram a comparação TRI+FPR vs. BIV+FPR vs. FPR.**

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP), Logmar	Espessura macular, μm (DP)
Cho et al. 2010* (117)	TRI+FPR	Δ 3meses - basal: NS (valor ausente)	Δ 3meses - basal: NS (valor ausente)
	BIV+FPR	Δ 3meses - basal: NS (valor ausente)	Δ 3meses - basal: NS (valor ausente)
	FPR	Piora significativa (p<0,05) (valor ausente)	Aumento de 209,75 (27,47) para 259,00 (58,28) p=0,011

Resultados apenas para pacientes sem EMCS (edema macular clinicamente significativo; BIV: bevacizumabe intravítreo; TRI: triancinolona acetona; FPR: fotocoagulação pan-retinal; DP: desvio padrão; NS; não significativa.

**7. Resultados de eficácia para os estudos que avaliaram a comparação entre VITRECTOMIA VIA PARS PLANA (VPP) *versus* FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL (FPR)**



**Tabela MM – Resultados de eficácia para estudos que avaliaram a comparação VPP vs. FPR.**

<b>Autor, ano</b>	<b>Grupo</b>	<b>Acuidade visual, média (DP), Logmar</b>	<b>Taxa de melhora, n (%)</b>
<b>Avitabile et al. 2011 (215)</b>		1,04 (0,59), p=0,23 (vs. Basal);	
	VPP (12 meses)	<b>VPP (DRT): 1,14 (0,62); VPP (NDRT): 0,80 (0,41), p=0,004</b>	30 (33%)
	FPR (12 meses)	0,96 (0,47), p=0,01 (vs. basal); <b>FPR (DRT): 1,01 (0,54); FPR (NDRT): 0,85 (0,53), p=0,12</b>	32 (35%)
	VPP x FPR (12 meses)	p=0,33 (após 12 meses)	p=0,75(após 12 meses)

VPP: vitrectomia pars plana; FPR: fotocoagulação pan-retinal; DRT: Descolamento retinal tracional; NDRT: descolamento não DR; DP: desvio padrãp.



## 8. Resultados de eficácia para os estudos que avaliaram a comparação entre os DIFERENTES TIPOS DE TERAPIA A LASER

Tabela NN – Resultados de eficácia para estudos que avaliaram a comparação entre diferentes tipos de laser.

Autor, Ano	Grupo	Acuidade visual (AV), média (DP)	Valor p	Espessura do centro da retina (µm), média (DP) IC 95%	Valor p	% de regressão da RD	Valor p	Dor, Escala visual analógica (DP)	Valor p
<b>Muquit et al. 2010 (201)</b>	SS-PRP (4 meses)	+2 letras (9,3)	NR	+2 (9,4) [-6,37; 2,68]*	0,4	NA		NR	NR
	MS-PRP (4 meses)	+1 letra (18,9)	NR	+22 (21,6) [-32,25; - 10,75]*	<0,001	NA	NA		
	SS-PRP (12 meses)	+4 letras (6,0)	0,25	+2 (9,5) [-2,86; 6,33]*	NR	NA			
	MS-PRP (12 meses)	NR	NR	+20 (18,6) [-28,75; - 10,82]*	<0,001	NA			
	SS-PRP (18 meses)	NA	NA	NA	NA		RDP leve: 75; RDP moderada: 67; RDP grave: 43.		



Autor, Ano	Grupo	Acuidade visual (AV), média (DP)	Valor p	Espessura do centro da retina (µm), média (DP) IC 95%	Valor p	% de regressão da RD	Valor p	Dor, Escala visual analógica (DP)	Valor p
<b>Muqit et al. 2013 (202)</b>	FDR (4 semanas)			Redução 10,3 (7,5) [4,97; 15,63]	0,02	FDR: 70% de resposta positiva (60% regressão parcial; 10% regressão total e 30% sem alteração);			
	MT-FPR (4 semanas)	FDR vs. MT-FPR (12 semanas): 1,3 letras (11) [-6,55; 9,15];	0,717	Redução 16,8 (9,9) [9,74; 23,86]	<0,001			1) FDR (12 semanas): 15,7 (23,7);	0,10 <sup>(1x2)</sup>
	SI-FPR (4 semanas) **	FDR vs. SI-FPR (12 semanas): 0,7 letras (8,4) [-5,33; 6,73];	0,799	Aumento 0,8 (14,3) [- 9,41; 11]	0,86	MT-FPR: 70% de resposta positiva (50% regressão parcial; 20% regressão total e 20% sem alteração)	NR	2) MT-FPR (12 semanas): 3,5 (7,8);	0,07 <sup>(2x3)</sup>
	FDR (12 semanas)			Redução 9,6 (10,8) [1,84; 17,36]	0,021			3) SI-FPR (12 semanas): 32,4 (24,2).	0,005 <sup>(1x3)</sup>
	MT-FPR (12 semanas)	MT-FPR vs. SI-FPR (12 semanas): 0,6 letras (7,2) [-4,53; 5,73].	0,797	Redução 17,1 (8,5) [11; 23,2]	<0,001	SI-FPR: 90% de resposta positiva (70 % regressão parcial; 20% regressão total e 10% sem alteração)			
	SI-FPR (12 semanas)			Aumento 5,9 (17,7) [- 6,75; 18,55]	0,32				
<b>Muraly et al. 2011 (203)</b>	1) laser PASCAL	NR	NR	NR	NR	1º mês: Regressão NVE e NVD: 45 (90); 6º mês: Regressão NVE e NVD: 49 (98).	Mês 1: <0,001 <sup>(1x2)</sup>  Mês 6: <0,001 <sup>(1x2)</sup>	NR	NR
	2) laser convencional					1º mês: Regressão NVE e NVD: 32 (64); 6º mês: Regressão NVE e NVD: 44 (88).			



Autor, Ano	Grupo	Acuidade visual (AV), média (DP)	Valor p	Espessura do centro da retina (µm), média (DP) IC 95%	Valor p	% de regressão da RD	Valor p	Dor, Escala visual analógica (DP)	Valor p
<b>Nagpal et al. 2010 (204)</b>	1) PASCAL	6/9,3 Snellen	0,508 <sup>1x2</sup>	NR	NR	NR	NR	0,33 (0-1)	0,007 <sup>1x2</sup>
	2) GLX	6/9,34 Snellen						4,6 (3-9)	
<b>Salman, 2011 (205)</b>	1) Convencional	A1: 0,22 (0,24) Snellen: 6/9 B1: 0,30 (0,27) Snellen: 6/12	0,347 (pré vs. pós procedimento)	NR	NR	A1: 27/30 (90%) B1: 20/30 (66,7%)	NR <sup>A1xA2</sup> <0,05 <sup>B1xB2</sup>	NR	NR
	2) PASCAL	A2: 0,30 (0,24) Snellen: 6/12 B2: 0,53 (0,61) Snellen: 6/18				A2: 28/30 (93,3%) B2: 28/30 (93,3%)			
<b>Al-Hussainy et al. 2008 (206)</b>	1) Laser exposição curta	NR	NR	NR	NR	Regressão de NVE ou NVD: 18/20 (90%)	NR	1,405 (0,951)	<0,001 <sup>1x2</sup>
	2) Laser convencional						5,11 (2,861)		
<b>Bandello et al. 2001 (207)</b>	1) Laser leve	MAVC: 0,18 (0,25)	0,231 <sup>1x2</sup>	NR	NR	91%	0,615 <sup>1x2</sup>	NR	NR
	2) Laser convencional	MAVC: 0,27 (0,30)				97%			



Autor, Ano	Grupo	Acuidade visual (AV), média (DP)	Valor p	Espessura do centro da retina (µm), média (DP) IC 95%	Valor p	% de regressão da RD	Valor p	Dor, Escala visual analógica (DP)	Valor p
<b>Sato et al. 2012 (208)</b>	1) FPR	<b>Em 36 meses:</b> 0,14 (0,33) <b>Δ 36 meses vs. basal:</b> 0,11 (0,27) <b>Redução ≥ 0,2:</b> 23%	0,86 <sup>1x2</sup> 0,97 <sup>1x2</sup>	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	2) Sem FPR	<b>Em 36 meses:</b> 0,12 (0,43) <b>Δ 36 meses vs. basal:</b> 0,11 (0,47) <b>Redução ≥ 0,2:</b> 9%	0,24 <sup>1x2</sup>						
<b>Mirshahi et al. 2013 (209)</b>	1) Conv (100 ms)	0,44 (0,28)	0,144 <sup>1x2</sup>	1º semana: 293 (43); 1º mês: 308 (43); 4º mês: 306 (53); Δ basal vs. 1 sem.: 37,9 Δ basal vs. 1 mês: 53,0 Δ basal vs. 4 meses: 50,8	0,226 <sup>1x2</sup> 0,064 <sup>1x2</sup> 0,080 <sup>1x2</sup>	Medido como eficácia do tratamento: 89,7%	0,66 <sup>1x2</sup>	7,5 (1,14)	<0,001 <sup>1x2</sup>
	2) Curto (20 ms)	0,32 (0,22)		1º semana: 274 (52); 1º mês: 279 (53); 4º mês: 275 (57); Δ basal vs. 1 sem.: 8,7; Δ basal vs. 1 mês: 13,0; Δ basal vs. 4 meses: 9,1.	0,008 <sup>1x2</sup> 0,001 <sup>1x2</sup> 0,007 <sup>1x2</sup>	Medido como eficácia do tratamento: 90,9%		1,75 (0,87)	
<b>Shimura et al. 2003 (210)</b>	1) FPR semanal	Manutenção da AV: 89%;	NR	220 (8,5)	16 semanas vs. basal: 0,012				
	2) FPR 2 semanas	Manutenção da AV: 92;		201 (5,7)	16 semanas vs. basal: 0,121	0,032 <sup>1x2</sup>			



Autor, Ano	Grupo	Acuidade visual (AV), média (DP)	Valor p	Espessura do centro da retina ( $\mu\text{m}$ ), média (DP) IC 95%	Valor p	% de regressão da RD	Valor p	Dor, Escala visual analógica (DP)	Valor p
<b>Suto et al. 2008 (211)</b>	1) FPR 1º	<b>MAVC 20/40 ou melhor</b> (%): 20 (69) RR: NR		NR	NR	NR	NR	NR	NR
	2) Cirurgia 1º	<b>MAVC 20/40 ou melhor</b> (%): 28 (96,6); <b>RR de melhora de</b> <b>20/40 ou mais (IC</b> <b>95%):</b> 5,83 (5,58-6,08)	0,012 <sup>1x2</sup>						
<b>Tewari et al. 2000 (212)</b>	1) Laser Diodo	<b>Após 6 semanas:</b> 4,56 (2,56)  <b>após 6 meses:</b> 3,62 (2,12)	NS <sup>1x2φ</sup>	NR	NR	16 (64%)	NS <sup>1x2φ</sup>	NR	NR
	2) Laser argônio	<b>Após 6 semanas:</b> 5,04 (3,03) <b>após 6 meses:</b> 4,76 (2,83)				18 (7,2%)			

SS-PRP: *single session pan-retinal photocoagulation* (única sessão); MS-PRP: *Multi-session Pan-retinal Photocoagulation* (Múltiplas sessões); \*Resultados apresentam intervalos de confiança que não compreendem a média fornecida; RDP: Retinopatia diabética proliferativa; FPR: Fotocoagulação Pan-retinal; FRD: fotocoagulação retinal direcionada; MT-FPR minimamente traumática; SI-FPR de intensidade padrão; \*\* Apenas houve diferença significativa em Espessura do centro da retina entre os tratamentos MT-FPR e SI-FPR em 4 semanas ( $p=0,012$ ), para as demais comparações não houve diferença significativa; NVE: novos vasos em qualquer lugar; NVD: novos vasos no disco; NA: não se aplica; NR: Não relatado; IC 95%: intervalo de confiança 95%; DP: desvio padrão; RR: risco relativo; Valores p sem a indicação das comparações se referem ao valor final pós-seguimento vs. período basal do estudo; <sup>φ</sup> Reportada diferença não estatisticamente significante, porém sem o valor da estatística p.



## 9. RESULTADOS DE SEGURANÇA

Tabela OO – Principais desfechos de segurança relatados pelos estudos incluídos.

Evento adverso	Autor, Ano															
	Martinez-Zapata et al. 2014 (103)		Gross et al. 2015 (213)			Avitabile et al. 2011 (215)		Faghihi et al. 2008 (216)			Bhavsar et al. 2013 (214)		Cho et al. 2010* (117)			
	Anti-VEGF vs. FPR	BIV vs. VPP	RIV	FPR	Δ RIV - FPR	PPV (%)	FPR (%)	Valor p VPP x FPR (12 meses)	TRI + VPP	VPP	Valor p	RIV	Salina	TRI+FPR	BIV+FPR	FPR
<b>Eventos adversos Oculares</b>																
<b>Glaucoma Neovascular, n (%)</b>	RR: 1,09 (IC95%, 0,07; 17,21); NS	RR: 2,33 (IC95%, 0,28; 19,17); NS	3 (2)	6 (3)	-1 (-4; 2), p=0,50	10	5,6	NR	NR	NR	NA	1 (<1)	1 (<1)	NR	NR	NA
<b>Atrofia ótica, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NA	10	1,1	0,009	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Síndrome fibrinóide, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NA	4,4	0	0,04	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Hemorragia vítrea, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NA	20	15,6	NA	5 (13)	15 (45,5)	0,003	8 (6)	23 (17)	NR	NR	NR
<b>Neovascularização da Iris, n (%)</b>	NR	NR	2 (1)	2 (1)	0 (-2; 2), p=0,96	NR	NR	NA	NR	NR	NA	1 (<1)	4 (3)	NR	NR	NR





Evento adverso	Autor, Ano															
	Martinez-Zapata et al. 2014 (103)		Gross et al. 2015 (213)			Avitabile et al. 2011 (215)		Faghihi et al. 2008 (216)			Bhavsar et al. 2013 (214)		Cho et al. 2010* (117)			
	Anti-VEGF vs. FPR	BIV vs. VPP	RIV	FPR	Δ RIV - FPR	PPV (%)	FPR (%)	Valor p VPP x FPR (12 meses)	TRI + VPP	VPP	Valor p	RIV	Salina	TRI+FPR	BIV+FPR	FPR
<b>Descolamento retina</b>	RR: 0,99 (IC95%, 0,44; 2,25); NS	RR: 0,56 (IC95%, 0,11; 2,86); NS; I2=0%	12 (6)	21 (10)	-4 (-9; 1); p=0,08	NR	NR	NA	NR	NR	NA	10 (8)	11 (8)	NR	NR	NR
<b>Descolamento tracional n, (%)</b>	NR	NR	10 (5)	16 (8)	NR	5,6	5,6	NR	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Regmatogênico (%)</b>	NR	NR	1 (<1)	1 (<1)	NR	5,6	0	NR	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Não específico (%)</b>	NR	NR	3 (2)	4 (2)	NR	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Mudanças maculares, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NA	64,4	23,3	<0,001	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Catarata, n (%)</b>	RR: 0,32 (IC 95%, 0,01; 7,63); NS	RR: 0,68 (IC95%, 0,38; 1,23); NS; I2=0%	4 (2)	12 (6)	p=0,06	34,4	5,6	p=0,004	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Aumento da pressão intraocular</b>	RR: 0,75 (IC95%, 0,42; 1,36); NS; I2: 53%	RR: 0,31 (IC95%, 0,01; 7,47); NS	17 (9)	27 (13)	p=0,16	9	0	0,01	NR	NR	NA	16 (13)	19 (14)	1	0	0



Evento adverso	Autor, Ano															
	Martinez-Zapata et al. 2014 (103)		Gross et al. 2015 (213)			Avitabile et al. 2011 (215)			Faghihi et al. 2008 (216)			Bhavsar et al. 2013 (214)		Cho et al. 2010* (117)		
	Anti-VEGF vs. FPR	BIV vs. VPP	RIV	FPR	Δ RIV - FPR	PPV (%)	FPR (%)	Valor p VPP x FPR (12 meses)	TRI + VPP	VPP	Valor p	RIV	Salina	TRI+FPR	BIV+FPR	FPR
<b>Endoftalmite, n (%)</b>	RR: 0,36 (IC95%, 0,01; 8,82); NS	Não estimável	1 (0,5)	0	NA	NR	NR	NA	0	1 (2,9)	0,287	0	1 (<1)	NR	NR	NR
<b>Inflamação ocular, n (%)</b>	NR	NR	2 (9)	9 (4)	0,02	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos adversos sistêmicos</b>																
<b>AVC</b>	RR: 3,26 (IC95%, 0,13; 79,34), NS	Não estimável	2 (2)	4 (4)	p=0,63	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>IM não fatal, n (%)</b>	NR	NR	3 (3)	2 (2)	p=0,89	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Morte por evento cardiovascular, n (%)</b>	NR	NR	4 (4)	1 (<1)	p=0,22	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Morte, n (%)</b>	NR	NR	6 (6)	4 (4)	p=0,70	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Hospitalização, n (%)</b>	NR	NR	48 (47)	40 (75)	p=0,20	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
<b>EA grave, n (%)</b>	NR	NR	49 (48)	42 (37)	p=0,26	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR



Evento adverso	Autor, Ano															
	Martinez-Zapata et al. 2014 (103)		Gross et al. 2015 (213)			Avitabile et al. 2011 (215)		Faghihi et al. 2008 (216)			Bhavsar et al. 2013 (214)		Cho et al. 2010* (117)			
	Anti-VEGF vs. FPR	BIV vs. VPP	RIV	FPR	Δ RIV - FPR	PPV (%)	FPR (%)	Valor p VPP x FPR (12 meses)	TRI + VPP	VPP	Valor p	RIV	Salina	TRI+FPR	BIV+FPR	FPR
HAS,n (%)	RR: 0,47 (IC95%, 0,12; 1,76); NS	Não estimável	26 (25)	21 (18)	p=0,23	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (2)	7 (5)	NR	NR	NR

Anti-VEGF: Anti-fator de crescimento do endotélio vascular; FPR: fotocoagulação pan-retinal; BIV: bevacizumabe intra-vítreo; RIV: ranibizumabe intravítreo; TRI: triancinolona acetona; VPP: vitrectomia via pars plana; \*resultados apenas para pacientes sem edema macular significativo; RR: risco relativo; NS: Não significativo; NA: não se aplica; NR: não reportado; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.



## **Questão de Pesquisa 6:** Qual a eficácia do uso conjunto de terapia anti-VEGF e vitrectomia via pars plana posterior?

### **1) Estratégias de Busca**

As questões de pesquisa 5-10 referiram-se ao tratamento da retinopatia diabética com laser, vitrectomia ou terapia farmacológica (corticosteroides e/ou Anti-VEGFs), especificado em relação à presença ou não de edema macular, a localização do edema (centro da fóvea ou não) e extensão do tratamento (fixo, pro re nata ou tratar e extender). Dessa forma, uma única estratégia sensível de busca, descrita abaixo, foi elaborada e os resultados do processo de avaliação da elegibilidade foram estratificados de acordo com a questão de pesquisa.

#### **MEDLINE via pubmed:**

((((((((((("Light Coagulation"[Mesh] OR coagulation, light OR coagulations, light OR light coagulation OR photocoagulation OR photocoagulations OR laser photocoagulation OR laser coagulation)) OR ("Bevacizumab"[Mesh] OR avastin OR intravitreal bevacizumab)) OR ("Ranibizumab"[Mesh] OR lucentis OR intravitreal ranibizumab)) OR ("aflibercept"[Supplementary Concept] OR eylea OR intravitreal aflibercept)) OR ("Fluocinolone Acetonide"[Mesh] OR Iluvien OR intravitreal fluocinolone acetonide)) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR ozurdex OR intravitreal dexamethasone)) OR ("Vitrectomy"[Mesh] OR vitrectomy)))) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR efficacy OR effectiveness OR safety)

OR

((("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND (((fixed regimen OR fixed scheme OR fixed)) OR (PRN OR pro re nata OR pro re nata regimen OR PRN regimen OR as needed OR PRN scheme OR pro re nata scheme)) OR (Treat and extend regimen OR treat-and-extend regimen OR treat and extend scheme OR treat-and-extend scheme OR treat and extend OR treat-and-extend))

Total: 2328 referências

Data do acesso: 29/12/2016



## EMBASE

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome' OR 'safety'/exp OR safety OR 'efficacy'/exp OR efficacy OR effectiveness) AND ('bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab' OR 'avastin'/exp OR 'avastin' OR 'intravitreal bevacizumabe' OR 'ranibizumab'/exp OR 'ranibizumab' OR 'lucentis'/exp OR 'lucentis' OR 'intravitreal ranibizumab' OR 'aflibercept'/exp OR 'aflibercept' OR 'eylea'/exp OR 'eylea' OR 'intravitreal aflibercept' OR 'dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone' OR 'ozurdex'/exp OR 'ozurdex' OR 'intravitreal dexamethasone' OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'fluocinolone acetonide' OR 'iluvien'/exp OR 'iluvien' OR 'intravitreal fluocinolone acetonide' OR 'laser coagulation'/exp OR 'laser coagulation' OR 'laser photocoagulation'/exp OR 'laser photocoagulation' OR 'vitrectomy'/exp OR 'vitrectomy' OR 'pars plana vitrectomy'/exp OR 'pars plana vitrectomy') AND [embase]/lim

OR

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('fixed regimen' OR 'fixed scheme' OR 'fixed' OR 'prn'/exp OR 'prn' OR 'pro re nata' OR 'pro re nata regimen' OR 'prn regimen' OR 'as needed' OR 'prn scheme' OR 'pro re nata scheme' OR 'treat and extend regimen' OR 'treat-and-extend regimen' OR 'treat and extend scheme' OR 'treat-and-extend scheme' OR 'treat and extend' OR 'treat-and-extend') AND [embase]/lim

Total: 2394 referências

Data de acesso: 29/12/2016

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 4.722 referências (2.328 no MEDLINE e 2.394 no Embase). Destas, 753 foram excluídas por estarem duplicadas. Três mil novecentos e sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 214 referências, correspondentes às 7 questões de pesquisa, tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

### 2) Seleção das evidências

Seis potenciais referências tiveram sua elegibilidade confirmada para a questão 6 por meio da leitura do texto completo. Destas, 2 foram excluídas, sendo uma por se tratar de um ECR piloto e outra por não considerar a intervenção preconizada na pergunta 6 (Anti-VEGF). Quatro



estudos foram considerados elegíveis, sendo 3 revisões sistemáticas com meta-análise (103, 199, 217) e um ECR não presente no rol de estudos das revisões sistemáticas incluídas (218).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

As características dos estudos incluídos encontram-se na Tabela PP. As características basais estão demonstradas na Tabela QQ. A Tabela RR exhibe os principais desfechos para os estudos incluídos. A Tabela SS exhibe os principais eventos adversos apresentados pelos estudos incluídos.



**Tabela PP – Características dos estudos incluídos para a resposta da questão 6.**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
<b>Revisões sistemáticas com meta-análise</b>						
<b>Simunovic et al. 2015 (199)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia e segurança dos agentes anti-VEGF x VPP na RD	22 ECR, com 1397 olhos randomizados	Anti-VEGF + VPP	VPP	Baixo
<b>Martinez-zapata et al. 2014 (103)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia e segurança dos agentes anti-VEGF x VPP na RD	18 ECR (16 incluídos nas meta-análises), com 1005 participantes	Anti-VEGF + VPP	VPP	Baixo
<b>Zhan et al. 2013 (217)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia e segurança dos agentes anti-VEGF x VPP e FPR na RD	8 ECR, com 394 pacientes (414 olhos)	Anti-VEGF + VPP	VPP	Baixo
<b>Ensaio clínico randomizado</b>						
<b>Manabe et al. 2015 (218)</b>	ECR	Avaliar a capacidade do BIV em associação com a VPP na redução da hemorragia vítrea	62 pacientes (66 olhos) com RDP, hemorragia vítrea e DRT	BIV 0,16 mg/0,05 mL + VPP	Injeção "sham"* + VPP	Baixo

Anti-VEGF: agente anti-fator de crescimento do endotélio vascular; VPP: vitrectomia via pars plana; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; RD: retinopatia diabética; RDP: Retinopatia Diabética Proliferativa; DRT: descolamento retinal tracional; \*placebo de procedimentos médicos.

**Tabela QQ – Dados basais para o estudo primário incluído para a resposta à questão 6.**

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção, média (DP)	Idade controle, média (DP)	% sexo masc. Intervenção	% sex masc controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm)	Seguimento
<b>Manabe et al. 2015 (218)</b>	32 olhos	34 olhos	59,9 (11,8)	59,2 (12,9)	69	94	8,0 (1,7)	7,6 (2,0)	NR	1 mês

DP: Desvio padrão; NR: Não relatado; masc.: masculino; HbA1c: hemoglobina glicada.



**Tabela RR – Principais desfechos para os estudos incluídos.**

Autor, ano	Grupo	Duração da cirurgia, min (DP)	Número de paradas no intraoperatório, n (%)	Reoperação devido a HV (%)	Sangramento intraoperatório (hemorragia intravítreo)	Aplicação endodiatermia, média (DP)	Hemorragia intravítreo precoce (pós-cirurgia), n (%)	Hemorragia intravítreo tardio (pós-cirurgia), n (%)	Perda ≥ 3 Linhas (ETDRS acuidade visual)	Ganho ≥ 3 Linhas (ETDRS acuidade visual)	Acuidade visual, Logmar, média (DP)
<b>Revisões sistemáticas com meta-análise</b>											
<b>Simunovic et al. 2015 (199)</b>	BIV + VPP vs. VPP	DM: -26,05 min (95% IC, -33,34; -18,77), p<0,001); I2=50% (Favorece BIV + VPP)	OR: 0,35 (95%IC, 0,16-0,79), p=0,01; I2= 2% (Favorece BIV + VPP)		OR: 0,06 (IC95%, 0,01-0,30), p=0,0007; I2=NR (Favorece BIV + VPP)	MD: -2,87 (95%IC, -5,42; -0,33), p=0,03; I2= NR (favorece BIV + VPP)	OR: 0,34 (IC95% 0,18-0,67), p=0,002; I2= 0% (Favorece BIV + VPP)		NR	NR	NR
<b>Martinez-zapata et al. 2014 (103)</b>	BIV + VPP vs. VPP	NR	NR		RR: 0,30 (IC95%, 0,18; 0,52); p<0,001; I2=47%	NR	NR		RR: 0,49 (IC95%, 0,08; 3,14); NS; I2=0%	RR: 1,62 (IC95%, 1,20; 2,17) NS; I2=73%	DM: -0,24 (IC95%, -0,50; 0,01) NS; I2=67%
<b>Zhan et al. 2013 (217)</b>	BIV + VPP vs. VPP	NR	NR		NR	NR	NR	OR: 0,55 (IC95%, 0,25; 1,21), NS; I2=0%	NR	NR	NR
<b>Ensaio clínico randomizado</b>											
<b>Manabe et al. 2015 (218)</b>	BIV + VPP	49 (20)	5 (15,6)	3,1	NR	0,63 (1,0)	1 (3,1)		NR	NR	Em 1 mês: 0,46 (0,54); p<0,001 em relação ao basal Δ 1 mês-basal: -0,63 (0,61) (20 letras - ETDRS)





Autor, ano	Grupo	Duração da cirurgia, min (DP)	Número de paradas no intraoperatório, n (%)	Reoperação devido a HV (%)	Sangramento intraoperatório (hemorragia intravítreo)	Aplicação endodiatermia, média (DP)	Hemorragia intravítreo precoce (pós-cirurgia), n (%)	Hemorragia intravítreo tardio (pós-cirurgia), n (%)	Perda ≥ 3 Linhas (ETDRS acuidade visual)	Ganho ≥ 3 Linhas (ETDRS acuidade visual)	Acuidade visual, Logmar, média (DP)
	Sham + VPP	56 (27) (p = 0,298 entre grupos)	5 (14,7) (p = 0,593 entre grupos)	20,6 (p = 0,033 entre grupos)	NR	1,3 (1,4) (p = 0,025 entre grupos)	8 (23,5) (p = 0,017 entre grupos)		NR	NR	Em 1 mês: 0,43 (0,48); p<0,001 em relação ao basal Δ 1 mês- basal: -0,73 (0,80) (25 letras) (p = 0,445 entre grupos)

DP: Desvio padrão; BIV: bevacizumabe intravítreo; VPP: vitrectomia via pars plana; MD: diferença de média; OR: Odds Ratio ou razão de chances; RR: risco relativo; NR: não relatado; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.



**Tabela SS – Principais desfechos de segurança relatados pelos estudos incluídos.**

Evento adverso	Autor, ano							
	Martinez-zapata et al. 2014 (103)	Manabe et al. 2015 (218)			Zhang et al. 2013 (217)			
	BIV vs. VPP	BIV+VPP	Sham+VPP	Valor p	BIV+VPP	VPP	OR (IC95%)	Valor p
<b>Eventos adversos oculares</b>								
<b>Glaucoma neovascular, n (%)</b>	RR: 2,33 (IC95%, 0,28; 19,17); NS	0	3 (8,8)	0,131	2 (4)	3 (6)	0,68 (0,13; 3,58)	0,65
<b>Descolamento de retina, n (%)</b>	RR: 0,56 (IC95%, 0,11; 2,86); NS; I2=0%	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA
<b>Catarata, n (%)</b>	RR: 0,68 (IC95%, 0,38; 1,23); NS; I2=0%	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA
<b>Aumento da pressão intraocular, n (%)</b>	RR: 0,31 (IC95%, 0,01; 7,47); NS	2 (6,3)	6 (17,6)	0,149	NR	NR	NR	NA
<b>Endoftalmite, n (%)</b>	Não estimável	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA
<b>Eventos adversos sistêmicos</b>								
<b>AVC, n (%)</b>	Não estimável	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA
<b>HAS, n (%)</b>	Não estimável	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA

BIV: bevacizumabe intravítreo; VPP: vitrectomia via pars plana; HAS: hipertensão artéria sistêmica; AVC: acidente vascular cerebral; OR: odds ratio ou razão de chances; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança 95%; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.



**Questão de Pesquisa 7:** Qual a eficácia e segurança de laser e/ou tratamento farmacológico para edema macular que não envolve o centro da fóvea?

**1) Estratégias de Busca**

As questões de pesquisa 5-10 referiram-se ao tratamento da retinopatia diabética com laser, vitrectomia ou terapia farmacológica (corticosteroides e/ou Anti-VEGFs), especificado em relação à presença ou não de edema macular, a localização do edema (centro da fóvea ou não) e extensão do tratamento (fixo, pro re nata ou tratar e estender). Dessa forma, uma única estratégia sensível de busca, descrita abaixo, foi elaborada e os resultados do processo de avaliação da elegibilidade foram estratificados de acordo com a questão de pesquisa.

**MEDLINE via pubmed:**

((((((((((("Light Coagulation"[Mesh] OR coagulation, light OR coagulations, light OR light coagulation OR photocoagulation OR photocoagulations OR laser photocoagulation OR laser coagulation)) OR ("Bevacizumab"[Mesh] OR avastin OR intravitreal bevacizumab)) OR ("Ranibizumab"[Mesh] OR lucentis OR intravitreal ranibizumab)) OR ("aflibercept" [Supplementary Concept] OR eylea OR intravitreal aflibercept)) OR ("Fluocinolone Acetonide"[Mesh] OR Iluvien OR intravitreal fluocinolone acetonide)) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR ozurdex OR intravitreal dexamethasone)) OR ("Vitrectomy"[Mesh] OR vitrectomy))) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR efficacy OR effectiveness OR safety)

OR

((("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND (((fixed regimen OR fixed scheme OR fixed)) OR (PRN OR pro re nata OR pro re nata regimen OR PRN regimen OR as needed OR PRN scheme OR pro re nata scheme)) OR (Treat and extend regimen OR treat-and-extend regimen OR treat and extend scheme OR treat-and-extend scheme OR treat and extend OR treat-and-extend))

Total: 2328 referências

Data do acesso: 29/12/2016

**EMBASE**



'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome' OR 'safety'/exp OR safety OR 'efficacy'/exp OR efficacy OR effectiveness) AND ('bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab' OR 'avastin'/exp OR 'avastin' OR 'intravitreal bevacizumabe' OR 'ranibizumab'/exp OR 'ranibizumab' OR 'lucentis'/exp OR 'lucentis' OR 'intravitreal ranibizumab' OR 'aflibercept'/exp OR 'aflibercept' OR 'eylea'/exp OR 'eylea' OR 'intravitreal aflibercept' OR 'dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone' OR 'ozurdex'/exp OR 'ozurdex' OR 'intravitreal dexamethasone' OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'fluocinolone acetonide' OR 'iluvien'/exp OR 'iluvien' OR 'intravitreal fluocinolone acetonide' OR 'laser coagulation'/exp OR 'laser coagulation' OR 'laser photocoagulation'/exp OR 'laser photocoagulation' OR 'vitrectomy'/exp OR 'vitrectomy' OR 'pars plana vitrectomy'/exp OR 'pars plana vitrectomy') AND [embase]/lim

OR

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('fixed regimen' OR 'fixed scheme' OR 'fixed' OR 'prn'/exp OR 'prn' OR 'pro re nata' OR 'pro re nata regimen' OR 'prn regimen' OR 'as needed' OR 'prn scheme' OR 'pro re nata scheme' OR 'treat and extend regimen' OR 'treat-and-extend regimen' OR 'treat and extend scheme' OR 'treat-and-extend scheme' OR 'treat and extend' OR 'treat-and-extend') AND [embase]/lim

Total: 2394 referências

Data de acesso: 29/12/2016

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 4.722 referências (2.328 no MEDLINE e 2.394 no Embase). Destas, 753 foram excluídas por estarem duplicadas. Três mil novecentos e sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 214 referências, correspondentes às 7 questões de pesquisa, tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

## **2) Seleção das evidências**

Somente foram considerados elegíveis para essa questão, referências que citaram, claramente, que a população do estudo compreende pacientes sem envolvimento do centro da fóvea (*"non-center involved"* ou espessura macular central <250 µm).

Quarenta e nove referências tiveram sua elegibilidade confirmada através da leitura do texto completo. Destas, 47 foram excluídas porque não avaliaram, especificamente, pacientes com edema macular sem envolvimento do centro da fóvea. Dessa forma, um estudo observacional



(126) foi elegível. Ademais, uma referência encontrada por meio de busca manual foi incluída (125).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

As características dos estudos incluídos encontram-se na Tabela TT. As características basais estão demonstradas na Tabela UU. A Tabela de VV exibe os principais desfechos para os estudos incluídos.



**Tabela TT – Características dos estudos incluídos para a resposta à questão 7.**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
<b>Perente et al. 2014 (125)</b>	Coorte retrospectiva	Avaliar os desfechos visuais em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e EMD não envolvendo o centro da fóvea	43 pacientes (49 olhos) adultos com EMD não envolvendo o centro da fóvea	FPR (laser argônio - 532 nm) (SL-130; Zeiss-Humphrey systems, Carl Zeiss, Jena, Germany)	Ausência de laser	Alto (Sem representatividade, sem controle de confundidores)
<b>Scott et al. 2009 (126)</b>	Série de casos	Avaliar desfechos de acuidade visual e espessura macular em pacientes com EMD não envolvendo o centro da fóvea	24 olhos de pacientes com EMD não envolvendo o centro da fóvea	FPR (ETDRS (focal/grid))	Sem comparador	Alto (série de casos)

EMD: edema macular diabético; FPR: fotocoagulação pan-retinal.

**Tabela UU – Características basais dos estudos incluídos para responder à questão 7.**

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção, média (DP)	Idade controle, média (DP)	% sexo masc. Intervenção	% sex masc. controle	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm), média (DP)	Seguimento
<b>Perente et al. 2014 (125)</b>	25 pacientes/29 olhos	18 pacientes 20 olhos	63,2 (7,9)	60,4 (9,1)	68	78	Letras ETDRS (variação): FPR: 74 (65-85); Controle: 76 (65-87)	FPR: 223 (17); Controle: 214 (21)	12 meses
<b>Scott et al. 2009 (126)</b>	24 olhos	NA	NR	NR	NR	NR	Mediana (IQR): 84 (76-90); Snellen eq.: 20/20 (20/32, 20/16)	Mediana (IQR): 225 (213, 236)	12 meses

DP: Desvio padrão; FPR: fotocoagulação pan-retinal; Masc.: masculino; IQR: intervalo interquartil; NA: não se aplica; NR: Não relatado; DP: desvio padrão.



**Tabela VV – Principais desfechos relatados pelos estudos incluídos.**

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, Logmar, média (DP)	Espessura central macular ( $\mu\text{m}$ ), média (DP)
		Letras (ETDRS): <b>3 meses:</b> 74 (60-85); p=0,69 (em relação ao basal) <b>6 meses:</b> 74 (57-85); p=0,86 (em relação ao basal) <b>12 meses:</b> 74 (55-85); p=0,72 (em relação ao basal)	<b>3 meses:</b> 214 (25); p=0,06 (em relação ao basal); <b>6 meses:</b> 207 (31); p=0,01 (em relação ao basal); <b>12 meses:</b> 208 (27); p=0,009 (em relação ao basal).
Perente et al. 2014 (125)	Controle	Letras (ETDRS): <b>3 meses:</b> 75 (61-85); p=0,09 (em relação ao basal); <b>6 meses:</b> 74 (53-84); p=0,04 (em relação ao basal); <b>12 meses:</b> 72 (37-84); p=0,02.	<b>3 meses:</b> 215 (18); p=0,53 (em relação ao basal); <b>6 meses:</b> 221 (34); p=0,21 (em relação ao basal); <b>12 meses:</b> 236 (29); p=0,01 (em relação ao basal).
	FPR x controle	<b>12 meses - basal:</b> FPR: +0,4 letras; Controle: -3,3 letras; p=0,03. Não houve diferença significativa em 3 e 6 meses.	<b>3 meses - basal (<math>\mu\text{m}</math>):</b> FPR: -9,2 Controle: +1,4; p=0,03  <b>6 meses - basal (<math>\mu\text{m}</math>):</b> FPR: -15,8 Controle: +7,2; p=0,01  <b>12 meses - basal (<math>\mu\text{m}</math>):</b> FPR: -15,2 Controle: +17,2; p<0,001
Scott et al. 2009 (126)	FPR	<b>12 meses - basal (mediana (IQR)):</b> -1 (-5; +2); não existe indicativo de significância estatística	<b>12 meses - basal (mediana (IQR)):</b> -10 (-16; +13); não existe indicativo de significância estatística

FPR: fotocoagulação pan-retinal; IQR: intervalo interquartil; DP: desvio padrão.



**Questão de Pesquisa 8:** Qual a eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos, a laser e, cirúrgico (associação individual e comparativo) para edema macular diabético que envolve o centro da fóvea?

### 1) Estratégia de busca

As questões de pesquisa 5-10 referiram-se ao tratamento da retinopatia diabética com laser, vitrectomia ou terapia farmacológica (corticosteroides e/ou Anti-VEGFs), especificado em relação à presença ou não de edema macular, a localização do edema (centro da fóvea ou não) e extensão do tratamento (fixo, pro re nata ou tratar e extender). Dessa forma, uma única estratégia sensível de busca, descrita abaixo, foi elaborada e os resultados do processo de avaliação da elegibilidade foram estratificados de acordo com a questão de pesquisa.

#### **MEDLINE via pubmed:**

```
((((((((((("Light Coagulation"[Mesh] OR coagulation, light OR coagulations, light OR light coagulation OR photocoagulation OR photocoagulations OR laser photocoagulation OR laser coagulation)) OR ("Bevacizumab"[Mesh] OR avastin OR intravitreal bevacizumab)) OR ("Ranibizumab"[Mesh] OR lucentis OR intravitreal ranibizumab)) OR ("aflibercept" [Supplementary Concept] OR eylea OR intravitreal aflibercept)) OR ("Fluocinolone Acetonide"[Mesh] OR Iluvien OR intravitreal fluocinolone acetonide)) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR ozurdex OR intravitreal dexamethasone)) OR ("Vitrectomy"[Mesh] OR vitrectomy))) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR efficacy OR effectiveness OR safety)
```

OR

```
((("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND (((fixed regimen OR fixed scheme OR fixed)) OR (PRN OR pro re nata OR pro re nata regimen OR PRN regimen OR as needed OR PRN scheme OR pro re nata scheme)) OR (Treat and extend regimen OR treat-and-extend regimen OR treat and extend scheme OR treat-and-extend scheme OR treat and extend OR treat-and-extend))
```

Total: 2328 referências

Data do acesso: 29/12/2016

#### **EMBASE**





'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome' OR 'safety'/exp OR safety OR 'efficacy'/exp OR efficacy OR effectiveness) AND ('bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab' OR 'avastin'/exp OR 'avastin' OR 'intravitreal bevacizumabe' OR 'ranibizumab'/exp OR 'ranibizumab' OR 'lucentis'/exp OR 'lucentis' OR 'intravitreal ranibizumab' OR 'aflibercept'/exp OR 'aflibercept' OR 'eylea'/exp OR 'eylea' OR 'intravitreal aflibercept' OR 'dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone' OR 'ozurdex'/exp OR 'ozurdex' OR 'intravitreal dexamethasone' OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'fluocinolone acetonide' OR 'iluvien'/exp OR 'iluvien' OR 'intravitreal fluocinolone acetonide' OR 'laser coagulation'/exp OR 'laser coagulation' OR 'laser photocoagulation'/exp OR 'laser photocoagulation' OR 'vitrectomy'/exp OR 'vitrectomy' OR 'pars plana vitrectomy'/exp OR 'pars plana vitrectomy') AND [embase]/lim

OR

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('fixed regimen' OR 'fixed scheme' OR 'fixed' OR 'prn'/exp OR 'prn' OR 'pro re nata' OR 'pro re nata regimen' OR 'prn regimen' OR 'as needed' OR 'prn scheme' OR 'pro re nata scheme' OR 'treat and extend regimen' OR 'treat-and-extend regimen' OR 'treat and extend scheme' OR 'treat-and-extend scheme' OR 'treat and extend' OR 'treat-and-extend') AND [embase]/lim

Total: 2394 referências

## **2) Seleção das evidências disponíveis**

A busca das evidências resultou em 4.722 referências (2.328 no MEDLINE e 2.394 no EMBASE). Destas, 753 foram excluídas por estarem duplicadas. Três mil novecentos e sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 214 referências tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Cento e cinquenta e oito referências tiveram sua elegibilidade confirmada para a questão 8 por meio da leitura completa do estudo.

Como critério de inclusão, foram priorizados os estudos do tipo revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com meta-análises de comparações diretas ou indiretas e ensaios clínicos randomizados que incluíssem acima de 50 participantes e que especificassem que o estudo avaliava participantes com edema macular diabético com envolvimento do centro da fóvea. Caso não fosse especificado, foi conferido, tanto nos estudos primários das revisões sistemáticas incluídas, bem como nos ensaios clínicos randomizados, se na seleção



das evidências dos participantes eram fornecidas informações que nos permitisse concluir que a condição de interesse era edema macular com envolvimento do centro da fóvea. Quando havia disponível vários artigos de um mesmo estudo, optou-se pela publicação mais nova e com maior tempo de seguimento disponível, desde que essa incluísse os desfechos de avaliações anteriores. Foram considerados como desfechos primários de eficácia a alteração de acuidade visual e da espessura da retina desde a linha de base e os principais desfechos primários de segurança fornecidos pelos estudos.

Nessa etapa 118 estudos foram excluídos: 1) 15 por representarem delineamentos de estudos com maior risco de viés (14 observacionais e um crossover). 2) Dezesesseis revisões sistemáticas foram excluídas: 2.1) cinco revisões sistemáticas não especificaram se o estudo se tratava de edema macular diabético que envolve o centro da fóvea; 2.2) duas revisões sistemáticas incluíram outros desenhos de estudos (isto é, coorte, séries de casos); 2.3) quatro revisões sistemáticas realizaram somente revisão qualitativa e não meta-análise; 2.4) quatro revisões sistemáticas foram excluídas por haver uma versão com maior número de estudos incluídos, mais atual ou com maior tempo de seguimento; 2.5) um estudo foi excluído por falta de acesso ao texto completo. 3) 81 ensaios clínicos foram excluídos: 3.1) 26 estudos por estarem incluídos em revisões sistemáticas incluídas neste anexo; 3.2) 27 estudos não especificaram se o estudo se tratava de edema macular diabético que envolve o centro da fóvea; 3.3) 13 estudos foram excluídos por incluir menos de 50 participantes; 3.4) um estudo por se tratar de uma intervenção de não interesse; 3.5) seis estudos foram excluídos por não tratar de desfechos de interesse; 3.6) seis estudos por serem análise de subgrupo de estudos já incluídos; 3.7) um estudo foi excluído por falta acesso ao texto completo; 3.8) um estudo foi excluído por haver somente o protocolo de estudo e não os resultados.

No final, seis revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com meta-análise de comparações diretas (128, 129, 135, 136, 219, 220) e três de comparações indiretas (133, 221, 222) e 35 referências (21, 90, 93, 96, 131, 132, 134, 137-139, 152, 223-246) de 22 estudos de ensaios clínicos randomizados foram incluídos.

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

A descrição sumária dos estudos que compararam mais de um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) encontram-se na Tabela WW. As características dos pacientes incluídos encontram-se na Tabela XX e os dados de desfechos de eficácia na Tabela YY e desfechos de segurança nas Tabelas ZZ, AAA e BBB.



A descrição sumária dos estudos que comparam ranibizumabe intravítreo (RANI) encontram-se na Tabela CCC. As características dos pacientes incluídos encontram-se na Tabela DDD e os dados de desfechos de eficácia na Tabela EEE e desfechos de segurança nas Tabelas FFF e GGG.

A Tabela HHH apresenta as características dos estudos que compararam o bevacizumabe intravítreo (BEVA) enquanto a Tabela III apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A Tabela JJJ apresenta os desfechos de eficácia e a Tabela KKK os desfechos de segurança desses estudos.

A descrição sumária dos estudos que compararam aflibercepte intravítreo (AFLIBE) encontra-se na Tabela LLL. As características dos pacientes incluídos encontram-se na Tabela MMM e os dados de desfechos de eficácia na Tabela NNN e desfechos de segurança na Tabela OOO.

A Tabela PPP apresenta as características dos estudos comparativos avaliando mais de um esteroide intravítreo enquanto a Tabela QQQ apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A Tabela RRR apresenta os desfechos de eficácia e a Tabela SSS os desfechos de segurança desses estudos.

A descrição sumária dos estudos que compararam triancinolona intravítreo (TRI) encontra-se na Tabela TTT. As características dos pacientes incluídos encontram-se na Tabela UUU e os dados de desfechos de eficácia na Tabela VVV e desfechos de segurança na Tabela WWW.

A Tabela XXX apresenta as características dos estudos que compararam o implante de fluocinolona intravítreo (FLU) enquanto a Tabela YYY apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A Tabela ZZZ apresenta os desfechos de eficácia e a Tabela AAAA os desfechos de segurança desses estudos

A descrição sumária dos estudos que compararam o implante de dexametasona intravítreo (DEXA) encontra-se na Tabela BBBB. As características dos pacientes incluídos encontram-se na Tabela CCCC e os dados de desfechos de eficácia na Tabela DDDD e desfechos de segurança na Tabela EEEE.

A Tabela FFFF apresenta as características dos estudos que compararam os diferentes tipos de laser enquanto a Tabela GGGG apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A Tabela HHHH apresenta os desfechos de eficácia e a Tabela IIII os desfechos de segurança desses estudos.



## 1. Revisões Sistemáticas com meta- análises de comparações diretas e indiretas e ensaios clínicos randomizados: Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (ANTI- VEGF)

### 1.1 Grupo intervenção: Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF): análises incluindo mais de um anti-VEGF

**Tabela WW – Características das revisões sistemáticas com meta-análises de comparações diretas e indiretas e ensaios clínicos randomizados incluídas na pergunta de pesquisa Q8 que compararam mais de um anti-VEGF.**

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
<b>Avery et al. 2016 (128)</b>	Revisão Sistemática com meta-análise de comparação direta (Busca realizada até maio de 2015)	Avaliar a segurança de subpopulações de pacientes com EMD com alto nível de exposição (injeções mensais por dois anos) aos anti-VEGF.	Envolve o centro da fóvea: conferido nos estudos primários	4 ECR, 1328 participantes com exposição alta à anti-VEGF	Anti-VEGF (1) RANI 0.5mg- considerado de alta dosagem e/ou; 2) RANI 0.3 mg-considerado de baixa dosagem e/ou; 3) AFLIBE 2mg)	Tratamento com laser/ placebo	Baixo Risco de Viés
<b>Virgili et al. 2014 (135)</b>	Revisão Sistemática com meta-análise de comparação direta (Última atualização Abril 2014)	Investigar os efeitos em preservar e melhorar a visão e aceitabilidade, incluindo a segurança, adesão e qualidade de vida com a terapia com anti-VEGF para o tratamento de EMD	Envolve o centro da fóvea: confirmados pelo OCT nos estudos primários	18 ECR, 2749 participantes	Anti-VEGF (BEVA, RANI, AFLIBE, Anti-VEGF (RANI) + laser (fotocoagulação)	Laser/ Tratamento placebo	Baixo Risco de Viés
<b>Ford et al. 2012 (221)</b>	Revisão Sistemática com meta-análise em rede (Busca realizada até setembro de 2011)	Comparar a efetividade clínica do RANI e BEVA mensurados pela acuidade visual melhor corrigida e a espessura central macular de EMD	Envolve o centro da fóvea: conferido nos estudos primários	5 ECR, 1555 olhos	BEVA	RANI	Alto Risco de Viés (comparações indiretas, estudos incluídos com amostra pequenas)



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
<b>Regnier et al. 2014 (133)</b>	Revisão Sistemática com meta-análise em rede (Última atualização fevereiro de 2014)	Compare a eficácia do RANI, AFLIBE, laser e placebo no tratamento de primeira linha do EMD	Envolve o centro da fóvea: confirmados pelo OCT nos estudos primários	8 ECR, 1978 participantes	RANI 0.5 mg <i>pro re nata</i> (PRN) RANI 0.5 mg ou AFLIBE 2mg/bimensal RANI 0.5 mg ou AFLIBE 2mg/bimensal	AFLIBE Laser Injeção de placebo	Alto Risco de Viés (comparações indiretas, busca por evidências inadequado)
<b>Wells et al. 2015 e Wells et al. 2016 (DRCRNet) (152, 223)</b>	ECR, DRCRNet	Comparar a efetividade de BEVA 1.25 mg com RANI 0.5 mg dado mensalmente em pacientes com EMD	EMD, envolve o centro da macula (BVCA $\geq 24$ e $\leq 78$ letras; CST $\geq 250\mu\text{m}$ )	660 participantes	BEVA 1.25 mg RANI 0.5 mg AFLIBE 2 mg (Eficácia comparativa dos três Anti-VEGF)	NA	Alto Risco de Viés (Cegamento de Avaliadores (2015 e 2016) e participantes (2016))
<b>Wells et al. 2016b (224)</b>	ECR, DRCRNet (análise de subgrupo do estudo acima)	Prover desfechos adicionais sobre agentes anti-VEGF dentro de subgrupos baseados na acuidade visual na linha de base e espessura central de subcampo	EMD, envolve o centro da macula (BVCA $\geq 24$ e $\leq 78$ letras; CST $\geq 250\mu\text{m}$ )	660 participantes	BEVA 1.25 mg RANI 0.5 mg AFLIBE 2 mg (Eficácia comparativa entre subgrupos) BEVA 1.25 mg (CST $\geq$ 400; AV<69) (subgrupo1) BEVA 1.25 mg (CST $\geq$ 400; AV 78-69) (subgrupo 2) BEVA 1.25 mg (CST<400; AV<69) (subgrupo 3) BEVA 1.25 mg (CST<400; AV 78-69) (subgrupo 4) RANI 0.5mg (CST $\geq$ 400; AV<69) (subgrupo 5) RANI 0.5mg (CST $\geq$ 400; AV 69-78) (subgrupo 6) RANI 0.5mg (CST<400; AV <69)	NA	Alto Risco de Viés Análise exploratória, IC 95% largos, Falta de cegamento dos profissionais



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
					(subgrupo 7)		
					RANI 0.5mg (CST<400; AV 69-78) (subgrupo 8)		
					AFLIBE 2mg (CST≥400; AV <69) (subgrupo 9)		
					AFLIBE 2mg (CST≥400; AV 69-78) (subgrupo 10)		
					AFLIBE 2mg (CST<400; AV<69) (subgrupo 11)		
					AFLIBE 2mg (CST<400; AV 69-78) (subgrupo 12)		

EMD: edema macular diabético; OCT: Tomografia de coerência óptica; ECR: ensaio clínico randomizado; AV: acuidade visual; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; ECR: ensaio clínico randomizado; CST: espessura do subcampo central; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; AFLIBE: injeção de aflibercepte intravítrea; NA: não se aplica; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

**Tabela XX – Características da linha de base dos participantes dos estudos incluídos que compararam mais de um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF).**



Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual†, Média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
Avery et al. 2016 (128)	Anti-VEGF	Laser/ placebo	RANI 0.5mg: 250 RANI 0.3 mg: 250 AFLIBE: 291	537	Variação da média 61.7- 62.7 Anos	Variação da média 61.7- 62.7 Anos	NR	NR	NR	NR	2 anos
Virgili et al. 2014 (135)	Anti-VEGF	Laser/ placebo	Variável	Variável	Variação da média: 54- 67 Anos	Variação da média: 54- 67 Anos	Variação 32- 69%	NR	Entre 20/200 e 20/40	NR	24 semanas a 24 meses
Ford et al. 2012 (221)	BEVA	RANI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6-12 meses
Regnier et al. 2014 (133)	RANI 0.5 mg PRN RANI ou AFLIBE RANI ou AFLIBE	AFLIBE Laser Injeção de placebo	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6-12 meses
Wells et al. 2015 e Wells et al. 2016 (DRCRNet ) (152, 223)	BEVA 1.25 mg RANI 0.5mg AFLIBE 2mg	NA	BEVA 1.25 mg: 218 RANI 0.5mg: 218 AFLIBE 2mg: 224	NA	Média: 61 (10)	NA	53%	NR	Global: 64.8 (11.3) <b>Escore de letras &lt;69 (20/50 ou pior):</b> BEVA: 56,6 (10,6) AFLIBE: 56,2 (11,1) RANI: 56,5 (9,9)  <b>Escore de letras de 78 a 69 (20/32 a 20/40):</b> BEVA: 72,8 (2,9) AFLIBE: 73,5 (2,6) RANI: 73,4 (2,7)	Global: 412 (130) * <b>Escore de letras &lt;69 (20/50 ou pior):</b> BEVA: 467 (155) * AFLIBE: 452 (145) * RANI: 431 (138) *  <b>Escore de letras de 78 a 69 (20/32 a 20/40):</b> BEVA: 363 (88) * AFLIBE: 373 (108) * RANI: 384 (99) *	2 e 24 meses



Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual†, Média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
<b>Wells et al. 2016b (DRCRNet ) (224)</b>	BEVA 1.25 mg (CST≥400; AV <69) (subgrupo 1)	NA (eficácia comparativa entre subgrupos)	Subgrupo 1: 61 Subgrupo 2: 31 Subgrupo 3: 39 Subgrupo 4: 73 Subgrupo 5: 50	NA	Média: 61 (10)	NA	53%	NR	<b>Subgrupo 1:</b> 55,6 (10,3)	<b>Subgrupo 1:</b> 558 (130) *	12 meses
									<b>Subgrupo 2:</b> 72,4 (2,7)	<b>Subgrupo 2:</b> 471 (75) *	
									<b>Subgrupo 3:</b> 59,4 (9,7)	<b>Subgrupo 3:</b> 323 (39) *	
									<b>Subgrupo 4:</b> 73,0 (2,9)	<b>Subgrupo 4:</b> 318 (44) *	
									<b>Subgrupo 5:</b> 55,5 (10,5)	<b>Subgrupo 5:</b> 540 (106) *	
									<b>Subgrupo 6:</b> 72,8 (2,7)	<b>Subgrupo 6:</b> 479 (68) *	
									<b>Subgrupo 7:</b> 57,7 (9,1)	<b>Subgrupo 7:</b> 320 (50) *	
									<b>Subgrupo 8:</b> 73,7 (2,7)	<b>Subgrupo 8:</b> 314 (45) *	
									<b>Subgrupo 9:</b> 54,9 (11)	<b>Subgrupo 9:</b> 534 (128) *	
									<b>Subgrupo 10:</b> 73,2 (2,7)	<b>Subgrupo 10:</b> 499 (103) *	
									<b>Subgrupo 11:</b> 59 (10)	<b>Subgrupo 11:</b> 327 (44) *	
									<b>Subgrupo 12:</b> 73,6	<b>Subgrupo 12:</b> 317	





Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual†, Média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
									(2,5)	(45) *	
	(subgrupo 7)										
	RANI 0.5mg (CST<400; AV 69-78)										
	(subgrupo 8)										
	AFLIBE 2mg (CST≥400; AV<69))										
	(subgrupo 9)										
	AFLIBE 2mg (CST≥400; AV 69-78)										
	(subgrupo 10)										
	AFLIBE 2mg (CST<400; AV<69)										
	(subgrupo 11)										
	AFLIBE 2mg (CST<400; AV 69-78)										
	(subgrupo 12)										

AV: acuidade visual na linha de base; CST: espessura do subcampo central \*; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; AFLIBE: injeção de aflibercepte intravítrea; PRN: *pro re nata*, ou se necessário; HbA1c: hemoglobina glicada; Masc.: masculino; NR: não reportado; NA: não se aplica.



Tabela YY – Desfechos de eficácia de estudos que compararam mais de um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF).

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
	ANTI-VEGF	Laser	<b>Ganho de &gt;3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano</b> RR: 3.6 (IC 95%: 2.7, 4.8); I2= 0%; 10 ECR, 1333 pacientes	< 0.00001	<b>Alteração da CMT (<math>\mu</math>m) entre a linha de base e 1 ano</b> DM: -78.83 (IC 95%: -94.55, -63.12); I2= 68%; 7 ECR, 1215 pacientes	<0.05
			<b>Perda de &gt;3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e A)1 ano e B) 2 anos</b> RR: 0.11 (IC 95%: 0.05, 0.24); I2= 0%; 7 ECR, 1086 pacientes	< 0.00001		
			<b>Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e 1 ano</b> DM: -0.16 (IC 95%: -0.18, -0.14); I2= 59%; 8 ECR, 1292 pacientes	<0.05		
Virgili et al. 2014 (135) (Revisão Sistemática com meta-análise)	ANTI-VEGF	Placebo	<b>Ganho &gt; 3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e A) 1 ano e B) 2 anos</b> A) RR: 2.19 (IC 95%: 1.36, 3.53); I2= NR; 3 ECR, 497 pacientes B) RR: 2,50 (IC 95%: 2,02, 3,09); I2= 0%; 2 ECR, 1233 pacientes	A) <0.05 B) <0.05		
			<b>Perda &gt; 3 linhas na acuidade visual após 1 ano</b> RR: 0,28 (IC 95%: 0.13, 0.59); I2= NR; 2 ECR, 411 pacientes	A) <0.05		
			<b>Acuidade Visual após 1 ano e B) 2 anos</b> A) DM: -0,13 (IC 95%: -0,17, -0,08); I2= NR; 4 ECR, 575 pacientes B) DM: -0,18 (IC 95%: -0,20, -0,15); I2= 0%; 2 ECR, 1233pacientes	A) <0.05 B) <0.05		
			<b>Ganho de &gt;3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano</b> RR:2.37 (IC 95%:1.76, 3.21); I2= NR; 4 ECR, 919 pacientes	NR		
	ANTI-VEGF + Laser	Laser rápido	RR:1.88 (IC 95%:1.31, 2.70); I2= NR; 1 ECR, 481 pacientes	NR		



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p	
Virgili et al. 2014 (135) (Revisão Sistemática com meta-análise)	BEVA	Laser	<b>Ganho de &gt;3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano</b> RR:2.89 (IC 95%: 1.42, 5.91); I2= 0%; 3 ECR, 207 pacientes	0.004	<b>Alteração da CMT (<math>\mu</math>m) entre a linha de base e 1 ano</b> DM: -43.61 (IC 95%: -82.11, -5.11); I2= NR; 2 ECR, 165 pacientes	<0.05	
			<b>Perda de &gt;3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano</b> RR: 0.16 (IC 95%: 0.05, 0.51); I2= 0%; 2 ECR, 167 pacientes	0.002		>0.05	
	BEVA	Placebo	<b>Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e A) 1 ano e B) 2 anos</b> A) DM: -0.20 (IC 95%: -0.28, -0.12); I2= NR; 2 ECR, 165 pacientes B) DM: -0,14 (IC 95%: -0,24, -0,05); I2= NR; 2 ECR, 142 pacientes	A) <0.05 B) <0.05	<b>Alteração da CMT (<math>\mu</math>m) após 2 anos</b> DM: -18,35 (IC 95%: -62,23, 25,52); I2= NR; 2 ECR, 142 pacientes		
			<b>Acuidade Visual após 1 ano</b> DM: -0,15 (IC 95%: -0,26, -0,04); I2= NR; 1 ECR, 78 pacientes	<0.05			
			<b>Ganho &gt; 3 linhas na acuidade visual após 1 ano</b> RR: 0.81 (IC 95%: 0.44, 1.87); I2= NR; 1 ECR, 60 pacientes	<0.05			
	BEVA	RANI	<b>Perda &gt; 3 linhas na acuidade visual após 1 ano</b> RR: 2.64 (IC 95%: 0.11, 62.23); I2= NR; 1 ECR, 60 pacientes	<0.05	<b>Alteração da CMT (<math>\mu</math>m) entre a linha de base e 1 ano</b> DM: 27.02 (IC 95%: (-5.70, 59.73)); I2= NR; 2 ECR, 160 pacientes	NR	
			<b>Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e 1 ano</b> DM: 0.00 (IC 95%: -0.0, 0.05); I2= NR; 2 ECR, 160 pacientes	>0.05			
	Virgili et al. 2014 (135) (Revisão Sistemática com meta-análise)	RANI	Laser	<b>Ganho de &gt;3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano</b> RR: 3.59 (IC 95%: 2.03, 6.33); I2= 0%; 4 ECR, 465 pacientes	< 0.00001	<b>Alteração da CMT (<math>\mu</math>m) entre a linha de base e 1 ano</b> DM: -47.94 (IC 95%: -73.15, -22.73); I2= NR; 3 ECR, 390 pacientes	<0.05
				<b>Perda de &gt;3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano</b> RR:0.20 (IC 95%: 0.05, 0.91); I2= 0%; 2 ECR, 258 pacientes	0.04		
		RANI	Placebo	<b>Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e 1 ano</b> DM: -0.12 (IC 95%: -0.15, -0.08); I2= NR; 4 ECR, 466 pacientes	<0.05		
<b>Ganho &gt; 3 linhas na acuidade visual após 1 ano</b> RR: 3.17 (IC 95%: 1.32, 7.62); I2= NR; 1 ECR, 151 pacientes				<0.05			
			<b>Perda &gt; 3 linhas na acuidade visual após 1 ano</b>				



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
			RR: 0.14 (IC 95%: 0.04, 0.50); I2= NR; 1 ECR, 151 pacientes	<0.05		
			<b>Acuidade Visual após 1 ano</b> DM: -0.23 (IC 95%: -0.32, -0.15); I2= NR; 1 ECR, 151 pacientes	<0.05		
	RANI (0.5mg)	Placebo	<b>Ganho &gt; 3 linhas na acuidade visual após 1 ano</b> RR: 2.80 (IC 95%: 2.03, 3.86); I2= NR; 1 ECR, 509 pacientes	<0.05		
			<b>Acuidade Visual após 2 anos</b> DM: -0.19 (IC 95%: -0.23, -0.14); I2= NR; 1 ECR, 509 pacientes	<0.05		
	RANI (0.3mg)	Placebo	<b>Ganho &gt; 3 linhas na acuidade visual após 1 ano</b> RR: 2.58 (IC 95%: 1.86, 3.58); I2= NR; 1 ECR, 507 pacientes	<0.05		
			<b>Acuidade Visual após 2 anos</b> DM: -0.20 (IC 95%: -0.24, -0.15); I2= NR; 1 ECR, 507 pacientes	<0.05		
	AFLIBE	Laser	<b>Ganho de &gt;3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano</b> RR: 3.81 (IC 95%: 2.61, 5.56); I2= 0%; 2 ECR, 661 pacientes	< 0.00001	<b>Alteração da CMT (µm) entre a linha de base e 1 ano</b> DM: -119.02 (IC 95%: (-142.58, -95.45); I2= NR; 2 ECR, 660 pacientes	<0.05
			<b>Perda de &gt;3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano</b> RR: 0.06 (IC 95%: 0.01, 0.23); I2= 0%; 2 ECR, 661 pacientes	< 0.00001		
			<b>Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e 1 ano</b> DM: -0.20 (IC 95%: -0.24, -0.17); I2= NR; 2 ECR, 661 pacientes	<0.05		
<b>Ford et al. 2012 (221)</b> (Revisão Sistemática com meta-análise em rede)	BEVA	RANI	<b>Porcentagem de pacientes com ganho de ≥2 linhas</b> OR: 0.95 (IC 95% 0.23, 4.32), 4ECR	> 0.05	<b>Redução média da CMT (µm)</b> DM: -6.9 (IC 95% -88.5, 65.4), 4ECR	>0.05
			<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (LogMar)</b> DM: -0.08 (IC 95% -0.19, 0.04), 4ECR	> 0.05		
	BEVA	RANI + Laser rápido	<b>Porcentagem de pacientes com ganho de ≥2 linhas</b> OR: 0.80 (IC 95% 0.19, 3.11), 5 ECR	> 0.05	<b>Redução média da CMT (µm)</b> DM: 10.9 (IC 95% -62.7, 78.7), 5 ECR	>0.05
			<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (LogMar)</b> DM: -0.10 (IC 95% -0.22, 0.00), 5 ECR	> 0.05		



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
	BEVA	RANI + Laser retardado	<b>Porcentagem de pacientes com ganho de <math>\geq 2</math> linhas</b> OR: 0.61 (IC 95% 0.12, 2.84), 3 ECR <b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (LogMar)</b> DM: -0.10 (IC 95% -0.23, 0.03), 3 ECR	> 0.05 > 0.05	<b>Redução média da CMT (<math>\mu\text{m}</math>)</b> DM: 12.9 (IC 95% -76.0, 95.4), 3 ECR	>0.05
<b>Melhora da acuidade visual melhor corrigida (ganho de mais de 10 letras) *</b>						
<b>Regnier et al. 2014 (133)</b> (Revisão Sistemática com meta-análise em rede)	RANI 0.5 PRN	LASER	OR: 5.50 (IC 95% 2.73, 13.16)	<0.05	NR	NR
		AFLIBE 2m	OR: 1.59 (IC 95% 0.61, 5.37)	>0.05		
		Injeção de placebo	OR: 6.50 (IC 95% 1.66, 24.99)	<0.05		
<b>Melhora da acuidade visual melhor corrigida (ganho de mais de 10 letras) *</b>						
	AFLIBE 2mg/ bimensal	Laser	OR: 3.45 (IC 95% 1.62, 6.84)	<0.05	NR	NR
		RANI 0.5PRN	OR: 0.63 (IC 95% 0.19, 1.63)	>0.05		
		Injeção de placebo	OR: 4.06 (IC 95% 0.60, 21.84)	>0.05		
<b>Melhora da acuidade visual melhor corrigida (ganho de mais de 10 letras) *</b>						
<b>Regnier et al. 2014 (133)</b> (Revisão Sistemática com meta-análise em rede)	RANI/ Laser	Laser	OR: 4.05 (IC 95% 2.16, 8.65)	<0.05	NR	NR
		RANI 0.5 PRN	OR: 0.74 (IC 95% 0.35, 1.46)	>0.05		
		AFLIBE	OR: 1.18 (IC 95% 0.45, 3.66)	>0.05		



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
<b>Melhora da acuidade visual melhor corrigida (ganho de mais de 10 letras) *</b>						
		Laser	OR: 0.85 (IC 95% 0.19, 4.56)	>0.05		
	Injeção de placebo	RANI 0.5 PRN	OR: 0.15 (IC 95% 0.04, 0.60)	<0.05	NR	NR
		AFLIBE	OR: 0.25 (IC 95% 0.05, 1.65)	>0.05		
		RANI 0.5mg	OR: 0.21 (IC 95% 0.05, 1.01)	>0.05		
<b>Probabilidade de cada tratamento ser o mais eficaz na rede</b>						
	Laser		0%			
	RANI 0.5mg PRN		73%			
	AFLIBE 2mg	NA	14%	NR	NR	NR
	RANI 0.5mg PRN/ Laser		12%			
	Injeção de placebo/ resquício de laser		1%			
<b>Wells et al. 2015 e Wells et al. 2016</b>	AFLIBE RANI	NA (eficácia comparativa)	<b>Melhora na acuidade visual entre a linha de base e ao final de A) 1 ano (letras) e B) 2 anos</b> AFLIBE DM: A) +13.3; B) +12.8 RANI DM: A) +11.2; B) +10	<b>A) &lt;0,001 p/ AFLIBE vs. BEVA; 0,03 p/AFLIBE vs.</b>	<b>Redução média da espessura CST (µm) entre a linha de base e após A) 1 ano e B) 2 anos de estudo</b>	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
(DRCRNet) (152, 223)	BEVA		BEVA DM: A) +9.7; B) +12.3	RANI; <b>B)</b> 0,02 p/ AFLIBE vs. BEVA; 0,47 p/AFLIBE vs. RANI; 0,11 p/ RANI vs. BEVA	<b>BVCA na linha de base &lt; 69 (equivalente Snellen: 20/50 ou pior)</b>	
					AFLIBE DM: A) -135 (152); B) - 185 (158)	NR
					RANI DM: A) -176 (151); B) - 174 (159)	NR
					BEVA DM: -210 (151); B) -211 (155)	NR
			<b>Alteração média da acuidade visual entre a linha de base e após A) 1 ano e B) 2 anos de estudo</b>			
			<b>BVCA na linha de base &lt; 69 (equivalente Snellen: 20/50 ou pior)</b>			
			AFLIBE DM: A) 11.8 (12.0); B) 13.3 (13.4)	NR	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - BEVA	A) <0.001
			RANI DM: A) 14.2 (10.6); B) 16.1 (12.1)	NR	1.25 mg: A) -86 (-122, -50); B)	B) 0.01
			BEVA: A) 18.9 (11.5); B) 18.1 (13.8)	NR	-42.1 ( -77.2, -7.0)	
			Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - BEVA 1.25 mg: A) 6.5 (2.9, 10.1); B) 4.7 (0.5,8.8)	A) <0.001; B) 0.02	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - RANI 0.5mg: A) -19 (-48, 11); B) - 19.3 ( -47.8, 9.3)	A) 0.22 B) 0.19
			Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - RANI 0.5mg: A) 4.7 (1.4, 8.0); B) 2.3 ( -1.1, 5.6)	A) 0.003; B) 0.18	Δ (IC95%) RANI 0.5mg - BEVA 1.25 mg: A) -67 (-101, -33); B)	A) <0.001
			Δ (IC95%) RANI 0.5mg - BEVA 1.25 mg: A) 1.8 (-1.1, 4.8); B) 2.4 (- 1.0,5.8)	A) 0.21; B) 0.18	- 22.8 ( - 52.2, 6.6)	B) 0.19
			<b>BVCA na linha de base entre 78 a 69 (equivalente Snellen, 20/32 a 20/40)</b>		<b>BVCA na linha de base entre 78 a 69 (equivalente Snellen, 20/32 a 20/40)</b>	
AFLIBE DM: A) 7.5 (7.4); B) 6.8 (8.8)	NR	AFLIBE DM: -67 (65); B) -68 (98)	NR			
RANI DM: A) 8.3 (6.8); B) 8.6 (7.0)	NR	RANI DM: A) -119 (109); B) - 125 (118)	NR			
BEVA: A) 8.0 (7.6); B) 7.8 (8.4)	NR	BEVA DM: A) -129 (110); B) - 133 (115)	NR			
Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - BEVA 1.25 mg: A) 0.7 (-1.3, 2.7); B) 1.1 ( -1.1, 3.4)	A) 0.69; B) 0.51	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - BEVA 1.25 mg: A) -56(-78, -33); B) - 57.3 ( -82.7, -31.9)	A) <0.001 B) <0.001			
Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - RANI 0.5mg: A) -0.4 (-2.3, 1.5); B) -0.7 ( -2.9, 1.5)	A) 0.69; B) 0.51	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - RANI 0.5mg: A) -18 (-37, 1); B) - 11.8 ( -32.4, 8.8)	A) 0.06 B) 0.26			
Δ (IC95%) RANI 0.5mg - BEVA 1.25 mg: A) 1.1 (-0.9, 3.1); B) -1.9 (- 0.9, 4.7)	A) 0.69; B) 0.31	Δ (IC95%) RANI 0.5mg - BEVA 1.25 mg: A) -38 (-59, -16); B) - 45.4 ( - 69.6, -21.3)	A) <0.001 B) <0.001			



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p	
Wells et al. 2015 e Wells et al. 2016 (DRCRNet) (152, 223)	BEVA 1.25 subgrupo 1,2,3 e4	NA	<b>Ganho médio (DP) da acuidade visual entre a linha de base e após 1 ano</b>		<b>Redução média da CST (µm) (DP) entre a linha de base e após 1 ano</b>		
			BEVA 1.25 mg subgrupo 1 (CST≥400; AV <69): 11.3 (13.2)	NR	BEVA 1.25 mg subgrupo 1: -181 (170)	NR	
	RANI 0.5 mg subgrupo 5,6,7,8	AFLIBE 2mg subgrupo 9,10,11 e 12	NA	BEVA 1.25 mg subgrupo 2 (CST≥400; AV 78-69): 11.6 (8.8)	NR	BEVA 1.25 mg subgrupo 2: -63 (77)	NR
				BEVA 1.25 mg subgrupo 3 (CST<400; AV <69): 5.4 (8.6)	NR	BEVA 1.25 mg subgrupo 3: -104 (86)	NR
				BEVA 1.25 mg subgrupo 4 (CST<400; AV 78-69): 8.4(6.6)	NR	BEVA 1.25 mg subgrupo 4: -52 (47)	NR
				RANI 0.5mg subgrupo 5 (CST≥400; AV <69): 14.9 (10.0)	NR	RANI 0.5mg subgrupo 5: -266 (152)	NR
				RANI 0.5mg subgrupo 6 (CST≥400; AV 69-78): 13.3 (11.3)	NR	RANI 0.5mg subgrupo 6: -85 (78)	NR
				RANI 0.5mg subgrupo 7 (CST<400; AV <69): 9.5 (6.7)	NR	RANI 0.5mg subgrupo 7: -198 (106)	NR
				RANI 0.5mg subgrupo 8 (CST<400; AV 69-78): 7.6 (6.8)	NR	RANI 0.5mg subgrupo 8: -61 (66)	NR
				AFLIBE 2mg subgrupo 9 (CST≥400; AV <69): 19.7 (11.7)	NR	AFLIBE 2mg subgrupo 9: -203 (285)	NR
				AFLIBE 2mg subgrupo 10 (CST≥400; AV 69-78): 17.5 (11.3)	NR	AFLIBE 2mg subgrupo 10: -97 (60)	NR
				AFLIBE 2mg subgrupo 11 (CST<400; AV<69): 9.5 (8.4)	NR	AFLIBE 2mg subgrupo 11: -235 (134)	NR
				AFLIBE 2mg subgrupo 12 (CST<400; AV 69-78): 7.2 (7.2)	NR	AFLIBE 2mg subgrupo 12: -82 (50)	NR
				Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 9 - BEVA 1.25 mg subgrupo 1: 8.1 (4.9, 11.3)	<0.05	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 9 - BEVA 1.25 mg subgrupo 1: -123 (-155, -91)	<0.05
	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 10- BEVA 1.25 mg subgrupo 2: 5.7 (1.8, 9.7)	<0.05	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 10- BEVA 1.25 mg subgrupo 2: -31 (-70, 8)	>0.05			
	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 11- BEVA 1.25 mg subgrupo 3: 3.7 (-0.8, 8.1)	>0.05	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 11- BEVA 1.25 mg subgrupo 3: -112 (-157, -68)	<0.05			
Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 12- BEVA 1.25 mg subgrupo 4: -1.0 (-3.9, 1.9)	>0.05	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 12- BEVA 1.25 mg subgrupo 4: -32 (-61, -3)	<0.05				
Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 9- RANI 0.5mg subgrupo 5: 4.5 (1.2, 7.8)	<0.05						
Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 10- RANI 0.5mg subgrupo 6: 4.7 (0.9, 8.4)	<0.05						
Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 11- RANI 0.5mg subgrupo 7: 0.2 (-3.8, 4.3)	>0.05						
Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 12- RANI 0.5mg subgrupo 8: -0.4 (-3.5, 2.7)	>0.05						
Δ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 5- BEVA 1.25 mg subgrupo 1: 3.6 (0.3, 7.0)	<0.05						
Δ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 6- BEVA 1.25 mg subgrupo 2: 1.1 (-2.7, 4.8)	>0.05						





Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p	
Wells et al. 2015 e Wells et al. 2016 (DRCRNet) (152, 223)	BEVA 1.25 subgrupo 1,2,3 e4	NA	$\Delta$ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 7- BEVA 1.25 mg subgrupo 3: 3.4 (-0.8, 7.6)	>0.05			
			$\Delta$ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 8- BEVA 1.25 mg subgrupo 4: -0.6 (-3.7, 2.4)	>0.05	$\Delta$ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 9- RANI 0.5mg subgrupo 5: -24 (-57, 10)	>0.05	
	RANI 0.5 mg subgrupo 5,6,7,8	NA				$\Delta$ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 10- RANI 0.5mg subgrupo 6: -7 (-45, 30)	>0.05
						$\Delta$ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 11- RANI 0.5mg subgrupo 7: -22 (-63, 19)	>0.05
						$\Delta$ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 12- RANI 0.5mg subgrupo 8: -20 (-51, 11)	>0.05
						$\Delta$ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 5- BEVA 1.25 mg subgrupo 1: -99 (-133, -66)	<0.05
						$\Delta$ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 6- BEVA 1.25 mg subgrupo 2: -24 (-61, 14)	>0.05
						$\Delta$ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 7- BEVA 1.25 mg subgrupo 3: -90 (-132, -48)	<0.05
AFLIBE 2mg subgrupo 9,10,11 e 12	NA				$\Delta$ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 8- BEVA 1.25 mg subgrupo 4: -12 (-43, 19)	>0.05	

CRT: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central; CMT: espessura macular central; EMD: edema macular diabético; ECR: ensaio clínico randomizado; AV: acuidade visual; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; AFLIBE: injeção de aflibercepte intravítrea; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança;  $\Delta$ : diferença; DM: diferença de médias; NR: não reportado; NA: não se aplica; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.



**Tabela ZZ – Desfechos de segurança de revisões sistemáticas com meta-análise de comparações diretas que compararam mais de um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF).**

Autor, ano	Intervenção	Controle	Eventos Adversos sistêmicos sérios em A) 6 a 24 meses B) 6 a 12 meses; C) 24 meses	Eventos tromboembólicos arteriais em A) 6 a 24 meses; B) 6 a 12 meses; C) 24 meses	Mortalidade geral em 6-24 meses
Virgili et al. 2014 (135) (Revisão Sistemática com meta-análise)	ANTI-VEGF	Controle	A) OR: 0.98 (IC 95%: 0.83, 1.17); I2= 0%; 15 ECR, 2985 pacientes; p: 0.86	A) OR: 0.89 (IC 95%: 0.63, 1.25); I2= 0%; 14 ECR, 3034 pacientes; p: 0.49	OR: 0.88 (IC 95%: 0.52, 1.47); I2= 0%; 15 ECR, 3562 pacientes; p: NR
			B) OR: 1.02 (IC 95%: 0.81, 1.28); I2= 0%; 11 ECR, 1879 pacientes; p: 0.90	B) OR: 1.33 (IC 95%: 0.67, 2.64); I2= 0%; 10 ECR, 1663 pacientes; p: 0.42	
			C) OR: 0.95 (IC 95%: 0.73, 1.23); I2= 0%; 4 ECR, 1106 pacientes; p: 0.68	C) OR: 0.80 (IC 95%: 0.47, 1.38); I2= 0%; 4 ECR, 1371 pacientes; p: 0.43	

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; ECR: ensaio clínico randomizado; p: valor de p; OR: odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises; NR: não reportado.



**Tabela AAA – Desfechos de segurança de revisões sistemáticas com meta-análise de comparações diretas que compararam mais de um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF).**

Autor, ano	Intervenção	Controle	Mortalidade por todas as causas	Acidente vascular cerebral	Mortalidade Vascular	Eventos arteriotrombóticos	Infarto do Miocárdio
Avery et al. 2016 (128) (Revisão Sistemática com meta-análise)	RANI 0.5 mg/ AFLIBE 2.0 mg	Placebo/ laser	OR: 2.98 (IC 95%: 1.44, 6.14); I2= 0%; 4 ECR, 1078 pacientes; p: 0.003	OR: 2.33 (IC 95%: 1.04, 5.22); I2= 0%; 4 ECR, 1078 pacientes; p: 0.04	OR: 2.51 (IC 95%: 1.08, 5.82); I2= 0%; 4 ECR, 1078 pacientes; p: 0.03	OR: 1.58 (IC 95%: 0.95, 2.62); I2= 0%; 4 ECR, 1078 pacientes; p:0.08	OR: 1.11 (IC 95%:0.57, 2.16); I2= 0%; 4 ECR, 1078 pacientes; p: 0.75
	RANI 0.3 mg/ AFLIBE 2.0 mg	Placebo/ laser	OR: 2.56 (IC 95%: 1.17, 5.57); I2= 0%; 4 ECR, 1088 pacientes; p:0.02	OR: 1.70 (IC 95%: 0.69- 4.21); I2= 0%; 4 ECR, 1078 pacientes; p: 0.25	OR: 2.25 (IC 95%: 0.93, 5.45); I2= 0%; 4 ECR, 1078 pacientes; p: 0.07	OR: 1.42 (IC 95%: 0.84, 2.39); I2= 0%; 4 ECR, 1078 pacientes; p: 0.19	OR: 1.24 (IC 95%: 0.64, 2.37); I2= 0%; 4 ECR, 1078 pacientes; p: 0.55
	RANI 0.3 mg/ RANI 0.5 mg/ AFLIBE 2.0 mg	Placebo/ laser	OR: 2.5 (IC 95%: 1.31- 5.05); I2= 0%; 4 ECR, 1328 pacientes; p: 0.006	OR: 1.89 (IC 95%: 0.86, 4.16); I2= 0%; 4 ECR, 1328 pacientes; p: 0.11	OR: 2.23 (IC 95%: 1.01, 4.89); I2= 0%; 4 ECR, 1328 pacientes; p: 0.05	OR: 1.45 (IC 95%: 0.91, 2.33); I2= 0%; 4 ECR, 1328 pacientes; p: 0.12	OR: 1.14 (IC 95%: 0.62, 2.10); I2= 0%; 4 ECR, 1328 pacientes; p: 0.41
	RANI 0.5 mg	Placebo/ laser	OR: 3.24 (IC 95%: 1.12, 9.36); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.03	OR: 1.97 (IC 95%: 0.63, 6.17); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.25	OR: 2.25 (IC 95%: 0.65, 7.87); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.20	OR: 1.41 (IC 95%: 0.68, 2.90); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p:0.36	OR: 0.78 (IC 95%: 0.28, 2.10); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.62
	RANI0.3 mg	Placebo/ laser	OR: 2.26 (IC 95%: 0.65, 7.90); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.20	OR: 0.75 (IC 95%: 0.17, 3.33); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.71	OR: 1.68 (IC 95%: 0.41- 6.78); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.47	OR: 1.09 (IC 95%: 0.50, 2.36); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.83	OR: 1.01 (IC 95%: 0.39, 2.59); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.99
	RANI 0.3 mg/ RANI 0.5 mg	Placebo/ laser	OR: 2.42 (IC 95%: 0.96- 6.06); I2= 0%; 2 ECR, 750 pacientes; p: 0.06	OR: 1.36 (IC 95%: 0.46- 4.00); I2= 0%; 2 ECR, 750 pacientes; p: 0.58	OR: 1.85 (IC 95%: 0.63, 5.46); I2= 0%; 2 ECR, 750 pacientes; p: 0.47	OR: 1.24 (IC 95%: 0.65, 2.35); I2= 0%; 2 ECR, 750 pacientes; p: 0.51	OR: 0.89 (IC 95%: 0.38, 2.07); I2= 0%; 2 ECR, 750 pacientes; p: 0.78
	AFLIBE 2.0 mg	Placebo/ laser	OR: 2.76 (IC 95%: 1.02, 7.46); I2= 0%; 2 ECR, 578 pacientes; p: 0.05	OR: 2.75 (IC 95%: 0.88, 8.63); I2= 0%; 2 ECR, 578 pacientes; p: 0.04	OR: 2.74 (IC 95%: 0.87- 8.58); I2= 0%; 2 ECR, 578 pacientes; p: 0.08	OR: 1.76 (IC 95%: 0.87, 3.56); I2= 0%; 2 ECR, 578 pacientes; p: 0.11	OR: 1.49 (IC 95%: 0.61, 3.64); I2= 0%; 2 ECR, 578 pacientes; p: 0.38

BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; AFLIBE: injeção de aflibercepte intravítrea; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; ECR: ensaio clínico randomizado; p: valor de p; OR: odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises; NR: não reportado.



**Tabela BBB – Desfechos de segurança de ensaios clínicos randomizados que compararam mais de um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF).**

Eventos Adversos	Wells et al. 2015 e Wells et al. 2016 (DRCRNet) (152, 223)	Valor de p
	BEVA 1. 25 mg vs. RANI 0.5 mg vs. AFLIBE 2mg	
Eventos ocorridos pelo menos uma vez até 2 anos (olhos)		
Hemorragia vítrea	n (%): 17 (8) vs. 10 (5) vs. 15 (7)	0.37 *
Eventos ocorridos pelo menos uma vez até 2 anos (participantes)		
Quaisquer eventos adversos sistêmicos vasculares	n (%): 9 (4) vs. 10 (5) vs. 6 (3)	0.56*
Eventos ocorridos pelo menos uma vez até 1 ano (participantes)		
Quaisquer adversos eventos vasculares definidos pela Colaboração de participantes de ensaios clínicos antiplaquetários	n (%): 17 (8) vs. 26 (12) vs. 12 (5)	0.047*
Eventos adversos sistêmicos sérios	n (%): 81 (37) vs. 82 (38) vs.88 (39)	0.90*

\*Valor de p para diferença entre os 3 grupos; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; AFLIBE: injeção de aflibercepte intravítrea; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

## 2.0 Revisões Sistemáticas com meta- análises de comparações diretas e ensaios clínicos randomizados: ranibizumabe (RANI)

### 2.1 Grupo intervenção: Ranibizumabe (RANI) ou RANI/Laser versus Controle (laser ou placebo ou RANI ou triancinolona-TRI)

**Tabela CCC – Características dos estudos incluídos na pergunta de pesquisa Q8 que analisaram o ranibizumabe (RANI).**



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
<b>Chen et al. 2014 (129)</b>	Revisão sistemática com meta-análise (Busca realizada até junho de 2014)	Avaliar a relativa eficácia da monoterapia do RANI ou em combinação com laser versus monoterapia de laser para o tratamento de EMD	Envolve o centro da fóvea: conferido nos estudos primários	7 ECR, 1749 participantes	Monoterapia do RANI RANI em combinação com laser	Monoterapia de laser  Laser ou RANI	Baixo Risco de Viés
<b>Yanagida e Ueta, 2014 (136)</b>	Revisão sistemática com meta-análise (Busca realizada até maio de 2013)	Avaliar a segurança de RANI para EMD	Envolve o centro da fóvea: conferido nos estudos primários	6 ECR, 2459 participantes	RANI	Controle (placebo, laser, TRI)	Baixo Risco de Viés
<b>Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 (96, 225)</b>	ECR, estudo de extensão, DRCRNet	Comparar desfechos visuais e anatômicos a longo prazo do RANI combinado com laser rápido ou retardado versus laser ou TRI + laser com RANI tardio em pacientes com EMD.	Envolve o centro da macula (BCVA entre 20/32 e 20/320 CST>300µm)	450 participantes (558 olhos)	1) RANI 0.5 mg + Laser rápido 2) RANI 0.5 mg tardio* + laser rápido 3) TRI + laser rápido + RANI 0.5 mg tardio* * o protocolo inicial foi revisado, os participantes receberam RANI após 1.5 a 3 de anos de seguimento.	RANI 0.5mg + laser retardado (≥24 semanas)	Baixo Risco de Viés
<b>Bressler et al. 2015 (226)</b>	ECR, análise exploratória, DRCRNet	Analisar o risco de elevação sustentada da PIO ou a necessidade de tratamentos para olhos com EMD após injeções repetidas de RANI	Envolve o centro da macula que causa o comprometimento da visão; sem glaucoma de anglo aberto	486 participantes (582 olhos)	Laser rápido/retardado + RANI 0.5 mg	Laser rápido + injeção de placebo	<b>Alto risco de viés</b> (relato seletivo dos desfechos, desfechos incompletos)



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Ishibashi et al. 2015 (227)	ECR, the REVEAL Study	Avaliar se a monoterapia de RANI 0.5mg ou a combinação com laser é superior a monoterapia a laser para o tratamento de EMD	Envolve o centro da fóvea (BCVA entre 78 e 39 letras; CST não especificado, mas na linha de base CST $\geq$ 300 $\mu$ m); Focal ou difuso	396 participantes	RANI 0.5 mg + laser placebo RANI 0.5 mg +laser	Laser + injeção de placebo	Baixo risco de viés
Berger et al. 2015 (93)	ECR, the RESPOND Study	Comparar a eficácia e segurança do RANI 0.5 mg como monoterapia ou em combinação com laser no tratamento de pacientes com alteração visual causada por EMD	Envolve o centro da fóvea (BCVA entre 78 e 39 letras; CST não especificado, mas na linha de base CRT $\geq$ 300 $\mu$ m); alteração visual causada por focal ou difuso DME	220 participantes	RANI 0.5 mg RANI 0.5mg + laser	Laser	Alto risco de viés (detecção, desfecho incompleto)
Googe et al. 2011 (228)	ECR, DRNCRNet	Analisar o efeito do RANI ou da TRI em olhos recebendo laser focal/grid para EMD e fotocoagulação panretinal para RD	Envolve o centro da fóvea (CST $\geq$ 250 $\mu$ m e BCVA $\geq$ 24 letras)	319 participantes (345 olhos). Presença de RDNP ou RDP grave; participantes com EMD que receberam fotocoagulação grid/focal laser e pacientes com RD que receberam pan fotocoagulação	RANI 0.5 mg (na linha de base e 4 semanas) + fotocoagulação focal/grid a laser ou pan fotocoagulação TRI 4 mg na linha de base + placebo (na semana 4) + fotocoagulação focal/grid a laser ou pan fotocoagulação	Injeção de placebo (na linha de base e em 4 semanas) + fotocoagulação focal/grid a laser ou pan fotocoagulação	Baixo risco de viés

EMD: edema macular diabético; RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; PIO: pressão intraocular; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; ECR: ensaio clínico randomizado; CRT: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; TRI: injeção de triancinolona acetonida intravítrea.

**Tabela DDD – Características da linha de base dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que analisaram o ranibizumabe (RANI).**



Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual†, Média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Pressão Intraocular (mmHg)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
<b>Chen et al. 2014 (129)</b>	RANI 0.5 mg	Laser/ RANI	394	713	Variação da média: 60.7- 64.9 anos	Variação da média: 61.5- 67.4 anos	NR	NR	NR	NR	NR	12, 24 e 36 meses
	RANI 0.5mg/ Laser		642									
<b>Yanagida e Ueta, 2014 (136)</b>	RANI	Controle (placebo, laser, TRI)	1561	898	Variação da média: 61- 64 anos	Variação da média: 62- 64 anos	41.1- 61%	NR	NR	NR	NR	6-12 meses
<b>Bressler et al. 2016; Elman et al. 2015 (DRCRNet) (96, 225)</b>	RANI 0.5 mg + Laser	RANI 0.5mg + laser retardado	124	111	Mediana (IQR): 63 (57; 69): 63		56%	Mediana (IQR): 7.3 (6,5; 8,2)	Mediana (IQR): 66 (57; 73)	NR	Mediana (IQR): 395 (321; 498) **	5 anos
	RANI 0.5 mg tardio* + laser		198									
	TRI + laser + RANI 0.5 mg tardio		125									
<b>Bressler et al. 2015 (DRCRNet) (226)</b>	RANI	Placebo	322	260	63 (10)	63 (10)	57 vs. 57	NR	NR	16 (3) vs. 16 (3)	NR	1 e 3 anos
<b>Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) (227)</b>	RANI 0.5 mg + laser placebo	Laser + injeção de placebo	133	131	60.7 (9.37)	61.5 (9.68)	60.9 vs. 57.3	7.5 (1,02) vs. 7.5 (1,10)	58.8 (10.93) vs. 58.4 (10.56)	NR	419.2 (152.34) vs. 394.7 (122.31) **	12 meses
	RANI 0.5 mg + laser		132									
<b>Berger et al. 2015 (RESPOND) (93)</b>	RANI 0.5 mg	Laser	75	72	61.5(9.9)	62.8(9.4)	56.0 vs. 59.7	7.8 (1,3) vs. 7.6 (1,3)	63.1(10.6) vs. 61.9(10.6)	NR	448.5(136.6) vs. 458.0(133.1) *	3, 6, 9 e 12 meses
	RANI 0.5mg + Laser		73									



Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual†, Média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Pressão Intraocular (mmHg)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
<b>Googe et al. 2011 (DRCRNet) (228)</b>	RANI 0.5 mg+ laser	Placebo + laser	113	123	Mediana (IQR): 57 (48, 64)	Mediana (IQR): 54 (45, 61)	58 vs. 64	Mediana (IQR): 8.1 (7,1; 9,9) vs. 7.9 (7,0; 9,6)	Mediana (IQR): 68 (56, 75) vs. 67 (52, 75)	NR	Mediana (IQR): 352 (283, 476) vs. 355 (285, 510) *	14 (objetivo primário) e 56 semanas
	TRI+ injeção de placebo+ laser		109		Mediana (IQR): 58 (49, 64)		60 vs. 64	8.1 (7,0; 9,7) vs. 7.9 (7,0; 9,6)	Mediana (IQR): 67 (59, 75) vs. 67 (52, 75)	NR	Mediana (IQR): 359 (271, 472) vs. 355 (285, 510) *	

CRT: espessura central da retina\*; CST: espessura do subcampo central\*\*; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; TRI: injeção de triancinolona acetona intravítrea; HbA1c: hemoglobina glicada; ETRDS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; NR: não reportado.

**Tabela EEE – Desfechos de eficácia de estudos que compararam ranibizumabe (RANI).**

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
------------	-------------	----------	-------------------	------------	-----------------------	------------





Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Chen et al. 2014 (Revisão Sistemática com meta-análise) (129)	RANI 0.5 mg	Laser	<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 6 meses</b> DM: 5.65 (IC 95%: 4.44, 6.87); I2= 0%; 5 ECR, 746 pacientes	< 0.00001	<b>Alteração média da CMT (µm) da linha de base</b> DM: -57.91 (IC 95%: -77.62, -38.20); I2=10%; 4 ECR, 630 pacientes	< 0.00001
			<b>Ganho de ≥15 letras da linha de base</b> RR: 2.94 (IC 95%: 1.82, 4.77); I2= 0%; 3 ECR, 561 pacientes	< 0.00001		
			<b>Perda de ≥15 letras da linha de base</b> RR: 0.21 (IC 95%: 0.06, 0.71); I2= 0%; 2 ECR, 486 pacientes	0.01		
RANI 0.5 mg + laser	Laser	<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 6 meses</b> DM: 5.02 (IC 95%: 3.83, 6.20); I2= 0%; 5 ECR, 1101 pacientes	< 0.00001	<b>Alteração média da CMT (µm) da linha de base</b> DM: -56.63 (IC 95%: -104.81, -8.44); I2=85% (Significante); 4 ECR, 944 pacientes	0.02	
		<b>Ganho de ≥15 letras da linha de base</b> RR: 2.04 (IC 95%: 1.5, 2.78); I2= 0%; 4 ECR, 910 pacientes	< 0.00001			
		<b>Perda de ≥15 letras da linha de base</b> RR: 0.52 (IC 95%: 0.29, 0.95); I2= 0%; 3 ECR, 832 pacientes	0.03			
RANI 0.5 mg + laser	RANI	<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 6 meses</b> DM: -0.96 (IC 95%: -2.09, 0.17); I2= 40%; 4 ECR, 729 pacientes	0.10	<b>Alteração média da CMT (µm) da linha de base</b> DM: -18.11 (IC 95%: -38.91, 2.69); I2=0%; 3 ECR, 614 pacientes	0.09	
		<b>Ganho de ≥15 letras da linha de base</b> RR: 0.89 (IC 95%: 0.64, 1.24); I2= 0%; 3 ECR, 572 pacientes	0.50			
		<b>Perda de ≥15 letras da linha de base</b> RR: 3.03 (IC 95%: 0.83, 11.06); I2= 0%; 2 ECR, 495 pacientes	0.09			



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
<b>Alteração média da acuidade visual (letras) entre a linha de base e 5 anos</b>						
<b>Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 (DRCRNet) (96, 225)</b>	RANI 0.5 mg + laser		DM (D) RANI/Laser: +8 (13)	NR	DM (D) RANI/Laser: -167 (168)	NR
			DM (D) RANI tardio/ Laser: DM (DP): +5 (14)	NR	DM (D) RANI tardio/ Laser: -208 (164)	NR
			DM (D) TRI/Laser/RANI tardio: +7 (14)	NR	DM (D) TRI/Laser/RANI tardio: -159 (154)	NR
			DM (D) RANI/Laser retardado: 10 (13)	NR	DM (D) RANI/Laser retardado: -165 (165)	NR
	RANI 0.5 mg tardio + laser	RANI 0.5mg + laser retardado	Δ (IC95%) RANI/Laser - RANI/Laser retardado: 2.0 (-1.6, 5.7)	0.186	Δ (IC95%) RANI/Laser - RANI/Laser retardado: 17 (-15, 48)	0.20
	TRI + laser + RANI 0.5 mg tardio		Δ (IC95%) RANI tardio- Laser/Laser retardado: 4.4 (1.2, 7.6)	0.001	Δ (IC95%) RANI tardio- Laser/Laser retardado: 32 (2,61)	0.009
		Δ (IC95%) TRI/Laser/RANI tardio- Laser/Laser retardado: 2.8 (-0.9, 6.5)	0.067	Δ (IC95%) TRI/Laser/RANI tardio- Laser/Laser retardado: 7 (-25, 39)	0.61	
<b>Risco Relativo de Ganho de ≥ 10 letras na acuidade visual entre a linha de base e 5 anos</b>						
	RANI 0.5 mg + laser		RR (IC 95%): 0.79 (0.60, 1.05)	>0.05		
	RANI 0.5 mg tardio + laser	RANI 0.5mg + laser retardado	RR (IC 95%): 0.71 (0.55, 0.91)	<0.05	NR	NR
	TRI + laser + RANI 0.5 mg tardio		RR (IC 95%): 0.85 (0.65, 1.11)	>0.05		
<b>Alteração média da acuidade visual (BCVA) entre a linha de base (letras) e A) do mês 1 ao 12; B) 12 meses</b>						
<b>Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) (227)</b>	RANI 0.5 mg + laser placebo	Laser + injeção de placebo	DM (DP) RANI/Laser placebo: A) +5.9 (6.02); B) 6,6 (7,68) DM (DP) RANI/ Laser: A) +5.7 (7.20); B) 6,4 (10,67) DM (DP) Laser/injeção de placebo: A) 1.4 (6.49); B) 1,8 (8,27)	A) NR; B) NR A) NR; B) NR A) NR; B) NR	DM (DP) RANI/Laser placebo: -134.6 DM (DP) RANI/ Laser: 171.8 DM (DP) Laser/injeção de placebo: -57.2	0.0002* <0.0001*
	RANI 0.5 mg +laser		Δ RANI/Laser placebo - Laser/injeção de placebo: A) 4.7; B)4,9	A) <0.0001* B) <0.0001*		
			Δ RANI/Laser - Laser/injeção de placebo: A) 4.4; B )4,8	A) <0.0001* B)0.0001*		



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Berger et al. 2015 (RESPOND) (93)	RANI 0.5 mg RANI 0.5mg + Laser	Laser	<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e os meses A)3; B)6; C)9; D)12</b>		<b>Redução média da CRT (µm) entre a linha de base e os meses A)3; B)6; C)9; D)12</b>	
			DM (IC 95%) RANI: A) 5.3 (3.5,7.0); B)7.1 (5.2,8.9); C)6.9 (4.0,9.8); D) 8.9 (7.0,10.7)	<0.001	DM (IC 95%) RANI: A) -108.9 (-135.0, -82.9); B) -129.3 (-156.7, -102.0); C) -135.9 (-169.5, -102.3); D) -143.5 (-177.5, -109.4)	NR
			DM (IC 95%) RANI/ Laser: A)3.7 (1.1,6.2); B) 5.6(3.6,7.6); C) 7.1 (5.2,9.0) D) 8.2(6.0,10.4)	<0.001	DM (IC 95%) RANI/ Laser: A) -105.7 (-135.9, -75.5); B) -114.2 (-140.7, -87.8); C) -138.1 (-168.3, -107.8) D) -152.2 (-185.5, -119.0)	NR
			DM (IC 95%) Laser: A) 1.4 (-0.1, 3.0); B) 0.9 (-0.9, 2.7); C) -0.2 (-3.0, 2.6) D)0.3 (-2.9, 3.5)	NR	DM (IC 95%) Laser: A) -32.5 (-59.9, -5.1); B) -64.4 (-91.8, -36.9); C) -85.8 (-119.5, -52.2) D) -107.1 (-143.9, -70.2)	NR
			<b>Ganho ≥10 letras</b> %: RANI:49,3; RANI/Laser: 32,9; Laser:13,9	NR		
Googe et al. 2011 (DRCRNet) (228)	RANI 0.5 mg + laser TRI+ injeção de placebo+ laser	Laser + Injeção de placebo	<b>Alteração média (DP) da acuidade visual entre a linha de base (letras) A) 14 semanas B) 56 semanas</b>		<b>Redução média (DP) da CST (µm) entre a linha de base e A)14 semanas e B) 56 semanas</b>	
			DM (DP) RANI/Laser: A) +1 (11); B) -4 (21)	A) <0.001* B) 0.44*	DM (DP) RANI/Laser: A) -39 (127); B) -52 (227)	A) 0.01* B) NR
			DM (DP) TRI/injeção de placebo/ laser: A) +2 (11); B) -5 (16)	A) <0.001* B)0.63*	DM (DP) TRI/injeção de placebo/ laser: - 92 (115); B) -40 (138)	A) <0.01* B) NR
			DM (DP) Laser/ Injeção de placebo: A) -4 (14); B) -6 (17)		DM (DP) Laser/ Injeção de placebo: A) -5 (113); B) -71 (156)	
			Δ (IC 95%) RANI/Laser - Laser/injeção de placebo: A) +5,6 (2.2- 9.0); B)1.9 (-3.7, 7.5)	A) <0.001 B) 0.44	Δ (IC 95%) RANI/Laser - Laser/injeção de placebo: A) -35 (-64, -26); B) +22 (-22, +66)	A) 0.007 B) 0.25
			Δ (IC 95%)TRI/injeção de placebo/ laser- injeção de placebo: A) 6.7 (3.2, 10.1); B) 1.2 (-4.4, +6.8)	A) <0.001 B) 0.63	Δ (IC 95%)TRI/injeção de placebo/ laser- injeção de placebo: A) -100 (-128, -71); B) +15 (-30, +60)	A) <0.001 B) 0.45

\*Valor de p intervenção versus controle; CRT: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central; CMT: espessura macular central; ECR: ensaio clínico randomizado; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; TRI: injeção de triancinolona intravítrea; Δ: diferença; DM: diferença de médias; OR: Odds ratio ou razão de chances; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança; DP: desvio padrão I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises..

**Tabela FFF – Desfechos de segurança de revisões sistemáticas com meta-análise de comparações direta que compararam ranibizumabe (RANI).**



<b>Eventos Adversos</b>	<b>Autor, ano: Yanagida e Ueta, 2014 (136)</b> (Revisão Sistemática com meta-análise) <b>RANI vs. Controle</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Autor, ano: Chen et al. 2014 (129)</b> (Revisão Sistemática com meta-análise) <b>Monoterapia de RANI/ RANI combinado com laser</b> <b>vs. Laser</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Acidente vascular cerebral</b>	RR: 0.80 (IC 95% 0.37, 1.73); I2= 0%; 6 ECR, 2456 participantes	0.57	NR	NR
<b>Infarto do Miocárdio</b>	RR: 0.91 (IC 95% 0.46, 1.80); I2= 0%; 6 ECR, 2456 participantes	0.78	NR	NR
<b>Mortalidade Vascular</b>	RR: 1.29 (IC 95% 0.58, 2.86); I2= 0%; 4 ECR, 1718 participantes	0.53	NR	NR
<b>Mortalidade geral</b>	RR: 1.92 (IC 95% 0.78, 4.73); I2= 0%; 4 ECR, 1372 participantes	0.16	NR	NR
<b>Eventos Adversos Cardiovasculares</b>	NR	NR	RR: 0.94 (IC 95% 0.25, 3.50); I2= 58%; 6 ECR, 1530 participantes	0.92

ECR: ensaio clínico randomizado; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises; NR: não reportado.

**Tabela GGG – Desfechos de segurança de ensaios clínicos randomizados que compararam ranibizumabe (RANI).**



Autor, ano:	Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 (DRCRNet) (96, 225)	Valor de p	Bressler et al. 2015 (DRCRNet) (226)	Valor de p	Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) (227)	Valor de p	Berger et al. 2015 (RESPOND) (93)	Valor de p	Googe et al. 2011 (DRCRNet) (228)	Valor de p
Eventos Adversos	RANI/Laser vs. RANI tardio/laser vs. TRI/RANI tardio/Laser vs. RANI/Laser retardado		RANI vs. Placebo		RANI 0.5 mg vs. RANI 0.5 mg/laser vs. Laser		RANI 0.5 mg vs. RANI 0.5 mg/laser vs. Laser		RANI/ Laser vs. TRI/Placebo/Laser vs. Placebo/Laser	
<b>PIO elevada</b>	n (%) (≥10mmHg): 26 (14) vs. 43 (15) vs. 83 (45) vs. 15 (8) (≥30mmHg): 13 (4%) vs. 7 (4%) vs. 56 (30%) vs. 7 (4%)		n (%) (≥10mmHg): 6 vs. 9	NR	NR	NR	n (%): 10(13.3) vs. 8(11.0) vs. 3(4.1)	NR	n (%) em A)* e B)** (>10mmHg): A) 0 (0); B) 6 (5) vs. A) 20 (17); B) 10 (9) vs. A) 3 (2); B) 6 (5) (≥30mmHg): A) 0 (0); B) 4 (4) vs. A) 5 (4); B) 4 (4) vs. A) 2 (2); B) 4 (3)	NR
<b>Probabilidade cumulativa de elevação sustentada da PIO ou do aumento da terapia hipotensora ocular aos 3 anos</b>	NR	NR	%: 9.5 vs. 3.4 HR (IC 95%): 2.9 (1.0- 7.9) Δ RANI- Placebo: 6.1% (-0.2, 12.3)	NR 0.01 >0.05	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Hemorragia conjuntival</b>	NR	NR	NR	NR	n (%): 17 (12.8) vs. 12 (9.1) vs. 7 (5.5)	NR	n (%): 6(8.0) vs. 11(15.1) vs. 2(2.7)	NR	NR	NR
<b>Hemorragia vítrea</b>	n (%): 18 (10) vs. 44 (15) vs. 22 (12) vs. 20 (11)	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 2(2.7%) vs. 5(6.8) vs. 7(9.5)	NR	n (%) em A)* e B)**: A) 6 (5); B) 25 (23) vs. A) 7 (6); B) 20 (18) vs. A) 16 (12); B) 28 (21)	NR
<b>Nasofaringite</b>	NR	NR	NR	NR	n (%): 10 (7.5) vs. 10 (7.6) vs. 8 (6.3)	NR	n (%): 5(6.7) vs. 5(6.8) vs. 4(5.4)	NR	NR	NR



Autor, ano:	Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 (DRCRNet) (96, 225)	Valor de p	Bressler et al. 2015 (DRCRNet) (226)	Valor de p	Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) (227)	Valor de p	Berger et al. 2015 (RESPOND) (93)	Valor de p	Googe et al. 2011 (DRCRNet) (228)	Valor de p
Eventos Adversos	RANI/Laser vs. RANI tardio/laser vs. TRI/RANI tardio/Laser vs. RANI/Laser retardado		RANI vs. Placebo		RANI 0.5 mg vs. RANI 0.5 mg/laser vs. Laser		RANI 0.5 mg vs. RANI 0.5 mg/laser vs. Laser		RANI/ Laser vs. TRI/Placebo/Laser vs. Placebo/Laser	
<b>Descolamento da retina</b>	n (%): 0 vs. 2 (<1) vs. 2 (1) vs.1 (<1)	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 2(2.7) vs.1(1.4) vs. 1(1.4)	NR	n (%) em A)* e B)**: A) 1 (1); B) 5 (5) vs. A) 1 (1); B)1 (1) vs. A) 4 (3) B) 4 (3)	NR
<b>EA oculares sérios</b>	NR	NR	NR	NR	n (%):1 (0.8) vs.6 (4.5) vs. 1 (0.8)	NR	NR	NR	NR	NR
<b>EA não oculares sérios</b>	NR	NR	NR	NR	n (%):14 (10.5) vs. 13 (9.8) vs. 18 (14.1)	NR	NR	NR	NR	NR
<b>EA oculares</b>	NR	NR	NR	NR	n (%): 43 (32.3) vs. 44 (33.3) vs. 28 (21.9)	NR	NR	NR	NR	NR
<b>EA não oculares</b>	NR	NR	NR	NR	n (%): 69 (51.9) vs. 70 (53.0) vs. 69 (53.9)	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Participantes com pelo menos 1 EA</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 53 (70.7) vs. 49 (67.1) vs. 44 (59.5)	NR	NR	NR
<b>Eventos adversos sistêmicos totais</b>	NR	NR	NR	NR	n (%):16 (12.0) vs. 12 (9.1) vs. 14 (10.9)	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Hipertensão</b>	NR	NR	NR	NR	n (%): 8 (6.0) vs. 8 (6.1) vs. 7 (5.5)	NR	n (%): 5(6.7) vs. 2(2.7) vs. 5(6.8)	NR	NR	NR
<b>Infarto do Miocárdio</b>	n (%):7 (4) vs. 8 (6) vs.11 (6) vs. 8 (4)	NR	NR	NR	n (%): 4 (3.0) vs. 2 (1.5) vs. 5 (3.9)	NR	NR	NR	NR	NR



Autor, ano:	Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 (DRCRNet) (96, 225)	Valor de p	Bressler et al. 2015 (DRCRNet) (226)	Valor de p	Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) (227)	Valor de p	Berger et al. 2015 (RESPOND) (93)	Valor de p	Googe et al. 2011 (DRCRNet) (228)	Valor de p
Eventos Adversos	RANI/Laser vs. RANI tardio/laser vs. TRI/RANI tardio/Laser vs. RANI/Laser retardado		RANI vs. Placebo		RANI 0.5 mg vs. RANI 0.5 mg/laser vs. Laser		RANI 0.5 mg vs. RANI 0.5 mg/laser vs. Laser		RANI/ Laser vs. TRI/Placebo/Laser vs. Placebo/Laser	
Outros eventos tromboembólicos arteriais	NR	NR	NR	NR	n (%): 5 (3.8) vs. 3 (2.3) vs. 1 (0.8)	NR	NR	NR	NR	NR
Proteinúria	NR	NR	NR	NR	n (%): 1 (0.8) vs. 0 (0.0) vs. 2 (1.6)	NR	NR	NR	NR	NR
EA cardiovasculares/cerebrais	n (%): 21 (11) vs. 33 (25) vs. 29 (16) vs. 32 (17)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

A) \*:14 semanas; B) \*\*:14-56 semanas; EA: eventos adversos; PIO: pressão intraocular; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; TRI: injeção de triancinolona intravítrea; Δ: diferença; HR: hazard ratio; DP: desvio padrão; NR: não reportado.

### 3.0 Revisões Sistemáticas com meta- análises de comparações diretas e ensaios clínicos randomizados: bevacizumabe (BEVA)

#### 3.1 Grupo intervenção: Bevacizumabe (BEVA) versus Controle (BEVA/ triancinolona-TRI ou fotocoagulação focal)



**Tabela HHH – Características dos estudos incluídos na pergunta de pesquisa Q8 que analisaram o bevacizumabe (BEVA).**

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
<b>Jin et al. 2015 (220)</b> (Revisão Sistemática com meta-análise)	Revisão sistemática com meta-análise (Busca realizada até agosto de 2014)	Avaliar a relativa eficácia da monoterapia do BEVA versus BEVA em combinação com TRI para o tratamento de EMD	Envolve o centro da fóvea: conferido nos estudos primários	7 ECR, 696 olhos (BEVA: 252/ BEVA+ TRI:243)	Monoterapia do BEVA (1.25 mg/0.05 ml)	BEVA em combinação com TRI (1.25mg/2mg)	Baixo Risco de Viés
<b>Scott et al. 2007 (134)</b>	ECR, DRCRNet	Prover dados sobre os efeitos a curto prazo do BEVA para EMD.	Envolve o centro da mácula (BVCA entre 24 e 78 e CRT $\geq$ 275 $\mu$ m)	121 participantes (121 olhos) -sendo 109 elegíveis para análise	1) BEVA 1.25 mg na linha de base e em 6 semanas (BEVA 1.25 mg 0, 6 semanas)	5) fotocoagulação focal na linha de base	Risco de Viés Alto (Desfecho incompleto)
					2) BEVA 2.5 mg na linha de base e em 6 semanas (BEVA 2.5 mg 0, 6 semanas)		
					3) BEVA 1.25 mg na linha de base + injeção de placebo em 6 semanas (BEVA 1.25 mg)		
					4) BEVA 1.25 mg na linha de base + fotocoagulação focal em 3 semanas+ BEVA 1.25mg em 6 semanas (BEVA 1.25mg 0,6 semanas +Laser)		

EMD: edema macular diabético; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; ECR: ensaio clínico randomizado; CRT: espessura central da retina;; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; TRI: injeção de triancinolona acetona intravítrea.

**Tabela III – Características da linha de base dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que analisaram o bevacizumabe (BEVA).**

Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual, média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina ( $\mu$ m) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
------------	-------------	----------	-------------------------	----------------------	------------------------------	---------------------------	---	--	--	---	---------------------





<b>Jin et al. 2015 (220)</b>	BEVA	BEVA em combinação com TRI	NR (252)	NR (243)	Variação da média: 52.11- 62.3 anos		NR	NR	NR	NR	3-6 meses
	1) BEVA 1.25 mg 0, 6 semanas		22		Mediana (IQR): 63 (54, 73)		73 vs. 53	Mediana (IQR): 7.4 (5,9; 7,8) vs. 7.0 (6,5; 8,2)	Mediana (IQR): 65 (60, 70) vs. 64 (50, 70)	Mediana (IQR): 397 (320, 538) vs. 441 (354, 512) *	
<b>Scott et al. 2007 (DRCRNet) (134)</b>	2) BEVA 2.5 mg 0, 6 semanas	5) fotocoagulação focal	24	19	Mediana (IQR): 68 (59, 75)	Mediana (IQR): 64 (57, 72)	62 vs. 53	Mediana (IQR): 7.3 (6,4; 8,4) vs. 7.0 (6,5; 8,2)	Mediana (IQR): 63 (57, 71) vs. 64 (50, 70)	Mediana (IQR): 446 (342, 543) vs. 441 (354, 512) *	3, 6, 9, 12, 18 e 24 semanas
	3) BEVA 1.25 mg		22		Mediana (IQR): 60 (54, 75)		59 vs. 53	Mediana (IQR): 6.7 vs. 7.0 (6,5; 8,2)	Mediana (IQR): 64 (52, 68) vs. 64 (50, 70)	Mediana (IQR): 406 (353, 520) vs. 441 (354, 512) *	

CST: espessura do subcampo central\*; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; TRI= injeção de triancinolona acetonida intravítrea; HbA1c: hemoglobina glicada; ETRDS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; NR: não reportado.

**Tabela JJJ – Desfechos de eficácia dos estudos que compararam bevacizumabe (BEVA).**



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Jin et al. 2015 (220)	BEVA	BEVA/TRI	<b>Alteração média da acuidade visual (letras) entre a linha de base e A) 3 meses e B) 6 meses</b>	0.03	<b>Alteração da CMT (<math>\mu\text{m}</math>) entre a linha de base e A) 3 meses e B) 6 meses</b>	<0.00001
			A) DM: 0.07 (IC 95%: 0.01, 0.13); I2= 73% (Significativo); 7 ECR, 492 olhos B) DM: -0.01 (IC 95%: -0.11, 0.09); I2= 78% (Significativo); 4 ECR, 299 olhos	0.87	DM: 48.40 (IC 95%: 30.23, 66.57); I2= 27%; 7 ECR, 492 olhos DM: 0.47(IC 95%: -24.11, -25.04); I2= 0%; 4 ECR, 299 olhos	0.97
Scott et al. 2007 (DRCRNet) (134)	1) BEVA 1.25 mg 0, 6 semanas	5) Fotocoagulação focal	<b>Ganho médio da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e as semanas A)3; B) 6; C) 9; D)12</b>	<0,05 para os grupos 1 e 2 em relação ao basal, em 3 e 12 semanas	<b>Redução média da CST (<math>\mu\text{m}</math>) entre a linha de base entre a linha de base e as semanas A)3; B) 6; C) 9; D)12</b>	0,009 e <0,001 respectivamente para grupos 1 e 2 em relação ao basal, em 3 semanas
	2) BEVA 2.5 mg 0, 6 semanas		1)Mediana (IQR): A) 5 (-1, 8); B)5 (-2, 12); C)7 (2, 10); D)5 (1, 12)		1)Mediana (IQR): A) -35 (-155, 6); B) -35 (-112, 6); C) -74 (-113, -31); D) -56 (-120, -6)	
	3) BEVA 1.25 mg, basal		2)Mediana (IQR): A) 6 (1, 9); B) 6 (2, 11); C) 8 (3, 12); D) 7 (4, 11)		2)Mediana (IQR): A) -86 (-131, -11); B) -42 (-127, -10); C) -56 (-127, -20); D) -47 (-125, -16)	
	4) BEVA 1.25mg 0, 6 semanas + Laser		3)Mediana (IQR): A) 2 (0, 7); B)3 (-2, 6); C)1 (-3, 5); D) 4 (-3, 7)		3)Mediana (IQR): A) -3 (-49, 7); B) -17 (-58, 25); C) 5 (-34, 53); D) -5 (-41, 53)	
			4)Mediana (IQR): A) 0 (-6, 6); B) 0 (-4, 6); C) -2 (-5, 11); D) 0 (-5, 8)		4)Mediana (IQR): A) -13 (-104, 26); B) -20 (-73, 35); C) -48 (-128, 33); D) -40 (-103, 33)	
			5)Mediana (IQR): A) -2 (-7, 3); B) 1 (-6, 6); C) 3 (-5, 6); D) -1 (-6, 5)		5)Mediana (IQR): A) 21 (-62, 79); B) -40 (-105, 73); C) -53 (-115, 53); D) -40 (-146, 85)	

ECR: ensaios clínicos randomizados; CST: espessura do subcampo central; CRT: espessura macular central; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; TRI: injeção de triancinolona intravítrea; DM: diferença de médias; IC 95%: intervalo de confiança; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.

**Tabela KKK – Desfechos de segurança dos estudos que compararam bevacizumabe (BEVA).**



<b>Autor, ano:</b>	<b>Jin et al. 2015 (220)</b> (Revisão Sistemática com meta-análise)	<b>Scott et al. 2007 (DRCRNet) (134)</b>		
<b>Eventos Adversos</b>	<b>BEVA vs. BEVA/TRI</b>	<b>Valor de p</b>	<b>BEVA 1.25 mg 0, 6 semanas vs. BEVA 2.5 mg 0, 6 semanas vs. BEVA 1.25 mg vs. BEVA 1.25mg 0, 6 semanas + Laser vs. fotocoagulação focal</b>	<b>Valor de p</b>
PIO elevada	n (%) total (>21mmHg): 0 vs. 9 olhos (Máx-min:0-8.3%); 5 ECR; 546 olhos	NR	NR	NR
Elevação da pressão arterial	NR	NR	N participantes: 0 vs. 1 vs. 1 vs. 1 vs. 1	>0.05

BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; TRI: injeção de triancinolona intravítrea; PIO: pressão intraocular; NR: não reportado.

#### 4.0 Revisão Sistemática com meta-análise de comparações direta e indiretas e ensaios clínicos randomizados: aflibercepte (AFLIBE)



#### 4.1 Grupo intervenção: Aflibercepte (AFLIBE) versus Controle (ranibizumabe- RANI, dexametasona (DEXA), laser)

Tabela LLL – Características dos estudos que compararam aflibercepte (AFLIBE).

Autor (es)	Desenho de estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de participantes	Intervenção	Controle	Risco de Viés
<b>Korobelnik et al. 2015 (222)</b>	Revisão Sistemática com meta-análise direta e indireta (Última atualização outubro de 2013)	Analisar a eficácia clínica do AFLIBE em relação a tratamentos de comparadores de interesse (DEXA, RANI ou FLU) para o gerenciamento de EMD	Envolve o centro da fóvea: confirmados pelo OCT nos estudos primários	11 ECR, 3323 participantes	AFLIBE 2 mg 5 doses mensais iniciais e depois a cada 8 semanas (2q8)  AFLIBE 2q8	RANI 0.5 mg PRN  DEXA 0.7mg	<b>Alto Risco de Viés</b> (comparações indiretas, não foi fornecido o valor de I2, métrica utilizada para analisar a heterogeneidade estatística)
<b>Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (90, 132)</b>	2 ECR- VISTA e VIVID	Comparar a eficácia e segurança da injeção de AFLIBE com fotocoagulação macular a laser em pacientes com EMD.	Envolve o centro da fóvea (espessamento retiniano envolvendo 1 mm da CST e BCVA entre 73 e 24 letras)	872 olhos	AFLIBE 2 mg a cada 4 semanas (2q4)  AFLIBE 2 mg 5 doses mensais iniciais e depois a cada 8 semanas (2q8)	Fotocoagulação macular a laser	Alto risco de viés (desfecho incompleto)
<b>DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) (131, 229)</b>	ECR- the DA VINCI Study	Comparar as diferentes doses e regimes de dosagens de AFLIBE e fotocoagulação a laser em olhos com EMD	Envolve o centro da mácula (BVCA entre 20/40-20/320 e CRT $\geq$ 250 $\mu$ m)	221 participantes	AFLIBE 0.5 mg a cada 4 semanas + laser placebo (0.5q4);  AFLIBE 2 mg a cada 4 semanas+ laser placebo + injeção placebo (2q4);  AFLIBE 2 mg 3 doses iniciais mensais e depois a cada 8 semanas + laser placebo + injeção placebo (2q8);  AFLIBE 2 mg 3 doses iniciais mensais e depois quando necessário + laser placebo (2PRN)	Fotocoagulação macular a laser na linha de base e se necessário + injeção de placebo (laser + injeção placebo)	Alto Risco de Viés (desfecho incompleto)

EMD: edema macular diabético; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; OCT: Tomografia de coerência óptica; ECR: ensaio clínico randomizado; CRT: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central; AFLIBE: injeção de aflibercepte intravítrea; 2q4: AFLIBE 2 mg a cada 4 semanas; 2q8: AFLIBE 2 mg 5 doses mensais iniciais e depois a cada 8 semanas; 0.5q4: AFLIBE 0.5 mg a cada 4 semanas + laser placebo; 2q4: AFLIBE 2 mg a cada 4 semanas + laser placebo + injeção placebo; 2q8: AFLIBE 2 mg 3 doses iniciais mensais e depois a cada 8 semanas + laser placebo + injeção placebo; 2PRN: AFLIBE 2 mg 3 doses iniciais mensais e depois quando necessário + laser placebo; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; FLU: fluocinolona intravítrea; DEXA: dexametasona intravítrea.



**Tabela MMM– Características da linha de base dos participantes dos estudos que compararam aflibercepte (AFLIBE).**

Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual†, média EDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
<b>Korobelnik et al. 2015 (222)</b>	AFLIBE 2q8	RANI 0.5 mg PRN DEXA 0.7mg	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11-12 meses
<b>1) ECR: VISTA</b>											
<b>Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (90, 132)</b>	AFLIBE 2q4	Laser	154	154	62.0 (11.2)	61.7 (8.7)	56.5 vs. 55.2	7.9 (1,6) vs. 7.6 (1,7)	58.9 (10.8) vs. 59.7 (10.9)	485 (157) vs. 483 (153) **	100 e 148 semanas
	AFLIBE 2q8		151		63.1 (9.4)		51.7 vs. 55.2	7.9 (1,6) vs. 7.6 (1,7)	58.9 (10.8) vs. 59.7 (10.9)	479 (154) vs. 483 (153) **	
<b>2) ECR: VIVID</b>											
<b>DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) (131, 229)</b>	AFLIBE 0.5q4 + laser placebo	Laser + injeção de placebo	44	44	62.3 (10.7)	64.0 (8.1)	54.5 vs. 61.4	8.10 (1,91) vs. 7.93 (1,84)	59.3 (11.2) vs. 57.6 (12.5)	426.1 (128.3) vs. 440.6 (145.4) *	24 e 52 semanas
	AFLIBE + laser placebo + injeção placebo		44		62.1 (10.5)		61.4 vs. 61.4	8.08 (1,94) vs. 7.93 (1,84)	59.9 (10.1) vs. 57.6 (12.5)	456.6 (135.0) vs. 440.6 (145.4) *	
	AFLIBE a2q8 + laser placebo + injeção placebo		42		62.5 (11.5)		52.4 vs. 61.4	7.85 (1,72) vs. 7.93 (1,84)	58.8 (12.2) vs. 57.6 (12.5)	434.8 (111.8) vs. 440.6 (145.4) *	
	AFLIBE 2PRN+ laser placebo		45		60.7 (8.7)		64.4 vs. 61.4	7.97 (1,71) vs. 7.93 (1,84)	59.6 (11.1) vs. 57.6 (12.5)	426.6 (152.4) vs. 440.6 (145.4) *	

ECR: ensaio clínico randomizado; CRT: espessura central da retina\*; CST: espessura do subcampo central\*\*; HbA1c: hemoglobina glicada; ETRDS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*; AFLIBE: injeção de aflibercepte intravítrea; 2q4: AFLIBE 2 mg a cada 4 semanas; 2q8: AFLIBE 2 mg 5 doses mensais iniciais e depois a cada 8 semanas; 0.5q4: AFLIBE 0.5 mg a cada 4 semanas + laser placebo; 2q4: AFLIBE 2 mg a cada 4 semanas + laser placebo + injeção placebo; 2q8: AFLIBE 2 mg 3



doses iniciais mensais e depois a cada 8 semanas + laser placebo + injeção placebo; 2PRN: AFLIBE 2 mg 3 doses iniciais mensais e depois quando necessário + laser placebo; DP: desvio padrão; NR: não reportado.

**Tabela NNN – Desfechos de eficácia dos estudos que compararam aflibercepte (AFLIBE).**

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
------------	-------------	----------	-------------------	------------	----------------------	------------



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
			<b>Meta-análise de comparação direta</b>		NR	NR
			<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 12 meses</b>			
<b>Korobelnik et al. 2015 (222)</b> (Revisão Sistemática com meta-análise direta e indireta)	AFLIBE 2q8/ Laser placebo	Laser/ injeção de placebo	DM: 10.01 (IC 95% 8.32, 11.69); I2= 0%; 2 ECR	<0.05		
	RANI 0.5 mg PRN/ Laser placebo	Laser/ injeção de placebo	DM: 5.19 (IC 95% 3.63, 6.75); I2= 0%; 2 ECR	<0.05		
			<b>Meta-análise de comparação indireta</b>			
			<b>1) Método de comparações de tratamentos mistos (MTC): A) Efeito fixo; B) Efeito randômico e 2) Método de Bucher: C) Efeito fixo; D) Efeito randômico</b>			
	AFLIBE 2q8	RANI 0.5 mg PRN	<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 12 meses</b>			
			1) A) DM: 4.67 (IC 95% 2.45, 6.87); I2= NR; 10 ECR, 3060 participantes	A) <0.05		
			B) DM: 4.67 (IC 95% 1.85, 7.52);	B) <0.05		
			2) C) DM: 4.82 (IC 95% 2.52–7.11); I2= NR; 4 ECR, 1611 participantes	C) <0.05		
			D) DM: 4.82 (IC 95% 2.52–7.11);	D) <0.05		
			<b>Ganho ≥ 10 letras após 12 meses</b>			
			1) A) RR: 1.32 (IC 95% 0.98, 1.78); I2= NR; 6 ECR, 2810 participantes OR: 1.64 (IC 95% 0.97, 2.78);	A) >0.05;>0.05;		
			B) RR: 1.19 (IC 95% 0.90, 1.57); OR: 1.59 (IC 95% 0.75, 3.35);	B) >0.05;>0.05;		
			2) C) RR: 0.993 (IC 95% 0.65, 1.52); I2= NR; 4 ECR, 1611 participantes OR: 1.32 (IC 95% 0.74, 2.35);	C) >0.05;>0.05;		
			D) RR: 1.00 (IC 95% 0.6, 1.66); I2= NR; 4 ECR, 1611 participantes OR: 1.32 (IC 95% 0.65, 2.68);	D) >0.05;>0.05;		



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)			<b>Perda ≥ 10 letras após 12 meses</b>			NR
			1) A) RR: 0.27 (IC 95% 0.07, 0.90); I2= NR; 6 ECR, 2810 participantes OR: 0.27 (IC 95% 0.07, 0.90);	A) <0.05;<0.05;		NR
			B) RR: 0.28 (IC 95% 0.06, 1.29); OR: 0.26 (IC 95% 0.05, 1.31);	B) >0.05;>0.05;		
			2) C) RR: 0.31 (IC 95% 0.09; 1.04)]; I2= NR; 4 ECR, 1611 participantes OR: 0.28 (IC 95% 0.08; 0.99);	C) >0.05;<0.05;		
			D) RR: 0.31 (IC 95% 0.09, 1.09); OR: 0.27 (IC 95% 0.08, 0.94);	D) >0.05;<0.05;		
			<b>Ganho ≥ 15 letras após 12 meses</b>			
			1) A) RR: 1.78 (IC 95% 0.96, 3.29); I2= NR; 6 ECR, 2810 participantes OR: 1.90 (IC 95% 0.95, 3.75);	A) >0.05;>0.05;		
			B) RR: 1.42 (IC 95% 0.93, 2.24)]; OR: 1.87 (IC 95% 0.87, 4.16);	B) >0.05;>0.05;		
			2) C) RR: 1.49 (IC 95% 0.78, 2.85); I2= NR; 4 ECR, 1611 participantes OR: 1.74 (IC 95% 0.83, 3.65);	C) >0.05;>0.05;		
			D) RR: 1.49 (IC 95% 0.78, 2.85)]; OR: 1.74 (IC 95% 0.83, 3.65);	D) >0.05;>0.05;		
			<b>Perda ≥ 15 letras após 12 meses</b>			
			1) A) RR: 0.13 (IC 95% 0.004, 1.35); I2= NR; 6 ECR, 2810 participantes OR: 0.13 (IC 95% 0.004, 1.35);	A) >0.05;>0.05;		
B) RR: 0.14 (IC 95% 0.007–1.52); OR: 0.14 (IC 95% 0.006, 1.53);	B) >0.05;>0.05;					
2) C) RR: 0.24(IC 95% 0.03, 1.90)]; I2= NR; 4 ECR, 1611 participantes OR: 0.23 (IC 95% 0.03, 1.86);	C) >0.05;>0.05;					
D) RR: 0.26 (IC 95% 0.03, 2.11)]; I2= NR; 4 ECR, 1611 participantes OR: 0.23 (IC 95% 0.03–1.86);	D) >0.05;>0.05;					





Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p	
Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (90, 132)	2q4	Laser	<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e as semanas A) 100 e B) 148</b>		<b>Alteração média da CST (µm) entre a linha de base e a semana A) 100 e B) 148</b>		
			<b>1) ECR: VISTA; 2) ECR: VIVID</b>		<b>1) ECR: VISTA; 2) ECR: VIVID</b>		
	1) 2q4 DM (DP): A) 11.5 (13.8); B) 10.4 (14.2)		1) A) <0.0001; B) <0.0001 ▲	1) 2q4: A) -191.4 (180.0); B) -200.4	1) A) <0.0001; B) <0.0001 ▲		
	1) 2q8 DM (DP): A) 11.1 (10.7); B) 10.5 (12.7)			1) 2q8: A) -191.1 (160.7); B) -190.1			
2q8	2) 2q4 DM (DP): A) 11.4 (11.2); B) 10.3 (12.5)	2) A) <0.0001; B) <0.0001 ▲	2) 2q4: A) -211.8 (150.9); B) -215.2				
	2) 2q8 DM (DP): A) 9.4 (10.5); B) 11.7 (10.1)		2) 2q8: A) -195.8 (141.7); B) -202.8				
(VISTA/VIVID)	2q4	Laser	<b>Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras na semana A) 100 e B) 148</b>				
			1) 2q4 %: A) 38.3; B) 42.9	1) A) <0,001; B) <0,0001 ▲			
	1) 2q8 %: A) 33.1; B) 35.8						
	1) Laser %: A) 13.0; B) 13.6						
2q8	2) 2q4 %: A) 38.2; B) 41.2	2) A) ≤0,0001; B) <0,0001 ▲					
	2) 2q8 %: A) 31.1; B) 42.2						
			2) Laser %: A) 12.1; B) 18.9		2) A) <0.0001; B) <0.0001 ▲		
DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) (131, 229)	0.5q4	Laser + injeção de placebo	<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida entre a linha de base (letras) e A) 24, B) 52 semanas</b>		<b>Média da redução da CRT (µm) entre a linha de base e A)24 e B)52 semanas</b>		
	2q4		0.5q4: A) 8.6; B)11.0	A) ≤ 0.0085; B) ≤0.0001 ▲	0.5q4: A) -144.6; B) -165.4	A) <0.0001; B) <0.0002 ▲	
	2q8		2q4: A) 11.4; B)13.1		2q4: A) -194.5.4; B) -227.4		
	2PRN		2q8: A) 8.5; B) 9.7		2q8: A) -127.3; B) - 187.8		
	2q4		2PRN: A) 10.3; B)12.0	Laser/ injeção de placebo: A) 2.5; B) -1.3	Laser/ injeção de placebo: A) -67.9		
	2q8			<b>Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras entre a linha de base (letras) e A) 24, B) 52 semanas</b>		B) - 58.4	
	2PRN		0.5q4 %: A:34; B:40.9	A) NR; B)0.0031 ▲			
	2q4 %: A:32; B: 45.5	A) NR; B)0.0007 ▲					
	2q8%: A:17; B: 23.8	A) NR; B)0.1608 ▲					
	2PRN %: A:27; B:42.2	A) NR; B)0.0016 ▲					
		Laser/ injeção de placebo %: A:21; B:11.4					

Ajustado pela acuidade visual de melhor corrigida da linha de base\*; Método de comparação de tratamentos mistos (MTC) foi utilizado quando houvesse uma rede conectada com três ou mais estudos\*\*; Método de Bucher ou método de comparação indireta ajustada foi utilizado quando pelo menos um estudo de comparação direta "head to head" tivesse sido encontrado\*\*\*; Valor de p intervenção versus controle ▲; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; AFLIBE: injeção de aflibercepte intravítrea; 2q4: AFLIBE 2 mg



a cada 4 semanas; 2q8: AFLIBE 2 mg 5 doses mensais iniciais e depois a cada 8 semanas; 0.5q4: AFLIBE 0.5 mg a cada 4 semanas + laser placebo; 2q4: AFLIBE 2 mg a cada 4 semanas + laser placebo + injeção placebo; 2q8: AFLIBE 2 mg 3 doses iniciais mensais e depois a cada 8 semanas + laser placebo + injeção placebo; 2PRN: AFLIBE 2 mg 3 doses iniciais mensais e depois quando necessário + laser placebo; DM: diferença de médias; OR: odds ratio ou razão de chances; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises; NR: não reportado; NA: não se aplica.

**Tabela 000 – Desfechos de segurança dos estudos que compararam aflibercepte (AFLIBE).**

Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)  AFLIBE 2q8 vs. RANI 05.mg PRN (Método MTC) *	Valor de p	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)  AFLIBE 2q8 vs. DEXA 0.7 mg (Método de Bucher) **	Valor de p	Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (VISTA/ VIVID) (90, 132)  2q4 vs. 2q8 vs. laser	Valor de p	DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) (131, 229)  0.5q4 vs. 2q4 vs. 2PRN vs. laser	Valor de p
<b>Eventos Adversos totais</b>	A) RR: 0.79 (IC 95% 0.55,1.10); I2= NR; 5 ECR, 1739 participantes; OR:0.61 (IC 95% 0.29,1.26);  B) RR: 0.88 (IC 95% 0.64,1.15); OR:0.58 (IC 95% 0.18, 1.82)	A) >0.05; >0.05;  B) >0.05; >0.05	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos Adversos totais</b>	A) RR: 0.76 (IC 95% 0.47, 1.26); I2= NR; 5 ECR, 1739 participantes; OR:0.71 (IC 95% 0.39,1.32);  B) RR: 0.82 (IC 95% 0.47, 1.42); OR:0.74 (IC 95% 0.31, 1.72)	A) >0.05; >0.05;  B) >0.05; >0.05	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos Adversos oculares sérios totais</b>	A) RR: 0.28 (IC 95%0.06, 1.24); I2= NR; 5 ECR, 1739 participantes; OR:0.27 (IC 95% 0.05,1.25);  B) RR: 0.30 (IC 95% 0.05, 2.49); OR:0.28 (IC 95% 0.05, 2.58)	A) >0.05; >0.05;  B) >0.05; >0.05	NR	NR	A) ▲ e B) ◇ n(%): (A)15 (5.2); B)25 (8.6) vs. A) 11 (3.8); B) 18 (6.3) vs. A) 17 (5.9); B)18 (6.3)	>0.05	NR	NR
<b>Eventos Adversos não oculares sérios totais</b>	A) RR: 0.60 (IC 95% 0.32, 1.14); I2= NR; 4 ECR, 1343 participantes; OR:0.53 (IC 95% 0.24,1.17);	A) >0.05; >0.05;	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta) <b>AFLIBE 2q8 vs. RANI 05.mg PRN (Método MTC) *</b>	Valor de p	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta) <b>AFLIBE 2q8 vs. DEXA 0.7 mg (Método de Bucher) **</b>	Valor de p	Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (VISTA/ VIVID) (90, 132) <b>2q4 vs. 2q8 vs. laser</b>	Valor de p	DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) (131, 229) <b>0.5q4 vs. 2q4 vs. 2q8 vs. 2PRN vs. laser</b>	Valor de p
	B) RR: 0.67 (IC 95% 0.29, 1.66); OR:0.53 (IC 95% 0.12, 2.11)	B) >0.05; >0.05						
<b>Eventos Adversos oculares totais</b>	A) RR: 0.75 (IC 95% 0.54,1.05); I2= NR; 4 ECR, 1343 participantes; OR:0.60 (IC 95% 0.32,1.09); B) RR: 0.85 (IC 95% 0.58,1.25); OR:0.58 (IC 95% 0.16, 1.87)	A) >0.05; >0.05; B) >0.05; >0.05	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos Adversos não oculares totais</b>	A) RR: 1.09 (IC 95% 0.87, 1.40); I2= NR; 3 ECR, 1215 participantes; OR:1.27 (IC 95% 0.65, 2.42); B) RR: 1.03 (IC 95% 0.80,1.56); OR:1.22 (IC 95% 0.23, 6.18)	A) >0.05; >0.05; B) >0.05; >0.05	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>EA tromboembolísticos definidos pela Colaboração dos participantes de ensaios clínicos</b>	NR	NR	NR	NR	A) ▲ e B) ◇ n (%): A)21 (7.2); B)31 (10.7) vs. A) 16 (5.6); B) 21 (7.3) vs. A) 12 (4.2) B)22 (7.7)	NR	NR	NR
<b>Participantes com pelo menos um EA sistêmico sério</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Em 52 semanas: n (%): 14 (31.8) vs. 13 (29.5) vs. 12 (28.6) vs. 6 (13.3) vs. 10 (22.7)	NR



Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)  AFLIBE 2q8 vs. RANI 05.mg PRN (Método MTC) *	Valor de p	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)  AFLIBE 2q8 vs. DEXA 0.7 mg (Método de Bucher) **	Valor de p	Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (VISTA/ VIVID) (90, 132)  2q4 vs. 2q8 vs. laser	Valor de p	DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) (131, 229)  0.5q4 vs. 2q4 vs. 2q8 vs. 2PRN vs. laser	Valor de p
<b>Dor nos olhos</b>	A) RR: 0.98 (IC 95% 0.38, 2.70); I2= NR; 4 ECR, 1343 participantes; OR: 0.97 (IC 95% 0.34, 2.94);  B) RR: 0.96 (IC 95% 0.23, 3.91); OR:0.95 (IC 95% 0.17, 4.75)	A) >0.05; >0.05;  B) >0.05; >0.05	A) RR: 0.80 (IC 95% 0.29, 2.21); I2= NR; 3 ECR, 1123 participantes; OR: 0.79 (IC 95% 0.26,2.38);  B) RR: 0.78 (IC 95% 0.27, 2.21); OR: 0.76 (IC 95% 0.24, 2.38)	A) >0.05; >0.05;  B) >0.05; >0.05	NR	NR	n (%)●: 3 (6.8) vs. 4 (9.1) vs. 3 (7.1) vs. 5 (11.1) vs. 2 (4.5)	NR
<b>Catarata</b>	A) RR: 3.93 (IC 95% 0.77, 32.74); I2= NR; 3 ECR, 1215 participantes; OR: 4.09 (IC 95% 0.76,34.86);  B) RR: 3.83 (IC 95% 0.52, 43.72); OR:4.16 (IC 95% 0.49, 50.98);	A) >0.05; >0.05;  B) >0.05; >0.05	A) RR: 0.42 (IC 95% 0.13, 1.39); I2= NR; 3 ECR, 1123 participantes; OR: 0.40 (IC 95% 0.11, 1.40);  B) RR: 0.43 (IC 95% 0.12, 1.63); OR: 0.41 (IC 95% 0.10, 1.64)	A) >0.05; >0.05;  B) >0.05; >0.05	A) ▲ e B) ◇ n (%): A) 7 (2.4); B)9 (3.1) vs. 3 (1.0); B) 6 (2.1) vs. A) 1 (0.3); B)1 (0.3)	NR	NR	NR
<b>Hipertensão</b>	A) RR: 0.95 (IC 95% 0.44, 2.07); I2= NR; 4 ECR, 1343 participantes; OR: 0.95 (IC 95% 0.40, 2.22);  B) RR: 0.95 (IC 95% 0.37, 2.55); OR:0.94 (IC 95% 0.28, 3.14)	A) >0.05; >0.05;  B) >0.05; >0.05	NR	NR	NR	NR	n (%)●:4 (9.1%) vs. 7 (15.9%) vs. 2 (4.8%) vs. 4 (8.9%) vs. 3 (6.8%) Em 52 semanas: 0 vs. 2 (4.5%) vs. 1 (2.4%) vs. 0 vs. 0	NR
<b>Mortalidade por todas as causas</b>	A) RR: 2.90 (IC 95% 0.20, 50.4); I2= NR;3 ECR, 1215 participantes; OR: 3.06 (IC 95% 0.18, 60.01);  B) RR: 2.76 (IC 95% 0.13, 79.02); OR:2.83 (IC 95% 0.11, 85.27)	A) >0.05; >0.05;  B) >0.05; >0.05	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)	Valor de p	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)	Valor de p	Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (VISTA/ VIVID) (90, 132)	Valor de p	DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) (131, 229)	Valor de p
	AFLIBE 2q8 vs. RANI 05.mg PRN (Método MTC) *		AFLIBE 2q8 vs. DEXA 0.7 mg (Método de Bucher) **		2q4 vs. 2q8 vs. laser		0.5q4 vs. 2q4 vs. 2q8 vs. 2PRN vs. laser	
Edema macular	NR	NR	A) RR: 0.22 (IC 95% 0.03, 1.67); I2= NR; 2 ECR, 657 participantes; OR: 0.21 (IC 95% 0.03, 1.69); B) RR: 0.22 (IC 95% 0.03, 1.64); OR: 0.21 (IC 95% 0.03, 1.70)	A) >0.05; >0.05; B) >0.05; >0.05	NR	NR	(%)●: 0 vs. 0 vs. 0 vs. 0 vs. 1 (2.3%)	NR
Acuidade visual reduzida	NR	NR	A) RR: 0.64 (IC 95% 0.24, 1.67); I2= NR; 3 ECR, 1123 participantes; OR: 0.61 (IC 95% 0.21, 1.77); B) RR: 0.64 (IC 95% 0.17, 2.40); OR :0.61 (IC 95% 0.21, 1.77)	A) >0.05; >0.05; B) >0.05; >0.05	NR	NR	n (%)●: 0 vs. 0 vs. 0 vs. 1 (2.3%)	NR
Hemorragia Vítrea	NR	NR	A) RR: 0.30 (IC 95% 0.07, 1.39); I2= NR; 3 ECR, 1123 participantes; OR: 0.28 (IC 95% 0.06, 1.38); B) RR: 0.18 (IC 95% 0.02, 1.65]; OR: 0.16 (IC 95% 0.02, 1.54)	A) >0.05; >0.05; B) >0.05; >0.05	NR	NR	n (%)●: 0 vs. 0 vs. 0 vs. 1 (2.3%)	NR
Hemorragia Conjuntival	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%)●: 8 (18.2) vs. 5 (11.4) vs. 11 (26.2) vs. 9 (20.0) vs. 8 (18.2)	NR
PIO elevada	NR	NR	A) RR: 0.08 (IC 95% 0.02, 0.42); I2= NR; 3 ECR, 1123 participantes; OR: 0.07 (IC 95% 0.01, 0.37);	A) <0.05; <0.05;	NR	NR	n (%)●: 5 (11.4) vs. 6 (13.6) vs. 4 (9.5) vs. 2 (4.4) vs. 1 (2.3)	NR



Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)  AFLIBE 2q8 vs. RANI 05.mg PRN (Método MTC) *	Valor de p	Korobelnik et al. 2015 (222) (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)  AFLIBE 2q8 vs. DEXA 0.7 mg (Método de Bucher) **	Valor de p	Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (VISTA/ VIVID) (90, 132)  2q4 vs. 2q8 vs. laser	Valor de p	DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) (131, 229)  0.5q4 vs. 2q4 vs. 2q8 vs. 2PRN vs. laser	Valor de p
			B) RR: 0.13 (IC 95% 0.01, 1.79); OR: 0.11 (IC 95% 0.01, 1.54)	B) >0.05; >0.05				
Hiperemia ocular	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%)●: 4 (9.1) vs. 1 (2.3) vs. 3 (7.1) vs. 3 (6.7) vs. 2 (4.5%)	NR
Flocos vítreos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%)●: 4 (9.1) vs. 2 (4.5) vs. 2 (4.8) vs. 1 (2.2) vs. 2 (4.5%)	NR

\*Método de comparação de tratamentos mistos (MTC) foi utilizado quando houvesse uma rede conectada com três ou mais estudos; \*\* Método de Bucher ou método de comparação indireta ajustada foi utilizado quando pelo menos um estudo de comparação direta “head to head” tivesse sido encontrado; Em 100 semanas de seguimento ▲; Em 148 semanas de seguimento ◇; Em 24 semanas de seguimento●; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; AFLIBE: injeção de aflibercepte intravítrea; 2q4: AFLIBE 2 mg a cada 4 semanas; 2q8: AFLIBE 2 mg 5 doses mensais iniciais e depois a cada 8 semanas; 0.5q4: AFLIBE 0.5 mg a cada 4 semanas + laser placebo; 2q4: AFLIBE 2 mg a cada 4 semanas + laser placebo + injeção placebo; 2q8: AFLIBE 2 mg 3 doses iniciais mensais e depois a cada 8 semanas + laser placebo + injeção placebo; 2PRN: AFLIBE 2 mg 3 doses iniciais mensais e depois quando necessário + laser placebo; DEXA: dexametasona intravítrea; PIO: pressão intraocular; PRN: *pro re nata*, ou se necessário; OR: *odds ratio* ou razão de chances; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises; NR: não reportado.



## 5.0 Revisão Sistemática com meta-análise de comparações diretas e ensaios clínicos randomizados: esteroides intravítreos

### 5.1 Grupo Intervenção: análises incluindo mais de um esteroide intravítreo

**Tabela PPP – Características da revisão sistemática com meta-análise que comparou mais de um esteroide intravítreo.**

Autor (es)	Desenho de estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de participantes	Intervenção	Controle	Risco de Viés
<b>Grover e Chong, 2008 (219)</b>	Revisão Sistemática com Meta-análise (Última atualização junho de 2007)	Efetividade e segurança de esteroides intravítreos no tratamento EMD	Envolve o centro da fóvea: confirmados pelo OCT nos estudos primários	7 ECR, 632 olhos	TRI	Outros tratamentos (sem tratamento, placebo, fotocoagulação laser grid macular)	Baixo Risco de Viés
					FLU	Outros tratamentos (tratamento padrão ou observação)	
					DEXA	Outros tratamentos (sem tratamento, placebo)	

EMD: edema macular diabético; OCT: Tomografia de coerência óptica; ECR: ensaio clínico randomizado; ECR: ensaios clínicos randomizados; CST: espessura do subcampo central; TRI: injeção de triancinolona intravítreo; FLU: implante de acetato de fluocinolona intravítreo; DEXA: implante de dexametasona intravítreo.

**Tabela QQQ – Características da linha de base dos participantes dos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise que comparou mais de um esteroide intravítreo.**

Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual, média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
<b>Grover e Chong, 2008 (219)</b>	TRI FLU DEXA	Outros tratamentos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3,6,9,12,24 E 36 meses

TRI: injeção de triancinolona intravítreo; FLU: implante de acetato de fluocinolona intravítreo; DEXA: implante de dexametasona intravítreo; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group; Masc.: masculino; HbA1c: hemoglobina glicada; DP: desvio padrão; NR: não reportado.

**Tabela RRR – Desfechos de eficácia da revisão sistemática com meta-análise que comparou mais de um esteroide intravítreo.**



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p		
Grover e Chong, 2008  (Revisão Sistemática com Meta-análise)	TRI	Outros tratamentos	<b>Alteração na acuidade visual (logMAR) em A) 3 meses; B) 6 meses; C) 9 meses e D) 24 meses.</b>		<b>Alteração na espessura da retina (µm) em A) 3 meses; B) 6 meses; C) 9 meses e D) 24 meses</b>			
			A) DM: -0.15 (IC 95%: -0.21, -0.09); I2= 71% (Significativo); 3 ECR, NR pacientes	<0.00001	A) DM: -131.97 (IC 95%: -169.08, -94.86); I2= 49%; 2 ECR, NR pacientes	<0.00001		
			B) DM: -0.23 (IC 95%: -0.33, -0.13); I2= 0%; 2 ECR, NR pacientes	<0.00001	B) DM: -135.0 (IC 95%: -194.50, -75.50); I2= NA; 1 ECR, NR pacientes	<0.00001		
			C) DM: -0.29 (IC 95%: -0.47, -0.11); I2= NA; 1 ECR, NR pacientes	0.0016	C) DM: -133.0 (IC 95%: -199.86, -66.14); I2= NA; 1 ECR, NR pacientes	0.000097		
			D) DM: -0.11 (IC 95%: -0.20, -0.03); I2= NA; 1 ECR, NR pacientes	0.0086	D) DM: -59.0 (IC 95%: -103.50, -14.50); I2= NA; 1 ECR, NR pacientes	0.0094		
			<b>Ganho ≥1 linhas na acuidade visual aos A) 3 meses; B) 6 meses e C) 24 meses</b>					
			A) RR: 2.85 (IC 95%: 1.59, 5.10); I2= 0%; 2 ECR, 105 pacientes	0.00043				
			B) RR: 1.25 (IC 95%: 0.66, 2.38); I2= NA%; 1 ECR, 32 pacientes	0.49				
			C) RR: 2.17 (IC 95%: 1.15, 4.11); I2= NA; 1 ECR, 69 pacientes	0.017				
			<b>Ganho ≥3 linhas na acuidade visual aos A) 3 meses e B) 24 meses</b>					
			A) RR: 1.92 (IC 95%: 0.50, 7.40); I2= 41%; 2 ECR, 105 pacientes	0.34				
			B) RR: 4.12 (IC 95%: 0.48, 34.99); I2= NA%; 1 ECR, 69 pacientes	0.19				
			FLU	Outros tratamentos	<b>Ganho ≥3 linhas na acuidade visual aos A) 12 meses e B) 36 meses</b>			
			A) RR: 2.73 (IC 95%: 0.63, 11.92); I2= NA; 1 ECR, 69 pacientes	>0.05				
B) RR: 1.93 (IC 95%: 1.02, 3.66); I2= NA; 1 ECR, 197 pacientes	<0.05							





Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
	DEXA	Outros tratamentos	<b>Melhoria de &gt;2 linhas na acuidade visual aos 3 meses</b> RR: 2.75 (IC 95% 1.59, 4.76)	<0.05		

TRI: injeção de triancinolona intravítreo; FLU: implante de acetato de fluocinolona intravítreo; DEXA: implante de dexametasona intravítreo; RR: risco relativo; DM: diferença de médias; IC 95%: intervalo de confiança; NR: não reportado; não se aplica; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.

**Tabela SSS – Desfechos de segurança dos estudos incluídos na revisão sistemática de Grover e Chong, 2008 (140) que comparou mais de um esteroide intravítreo.**

Eventos Adversos	Sutter et al. 2004	Valor de p	Avitable et al. 2005	Valor de p	Jonas et al. 2006	Valor de p	Audren et al. 2006	Valor de p	Pearson et al. 2002	Valor de p	Pearson et al. 2005	Valor de p	Kuppermann et al. 2007	Valor de p
	TRI vs. Placebo		TRI vs. Laser		TRI vs. Placebo		TRI vs. Sem tratamento		FLU vs. Tratamento padrão (laser ou observação)		FLU vs. Tratamento padrão (laser ou observação)		DEXA vs. Observação	
<b>EA sérios oculares</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 18 (43.1%) de 41 vs. 6 (21%) de 28	NR	NR	NR	NR	<0.001
<b>IOP elevada</b>	n (%) total: 10 (29%) de 34 vs. 1(3%) de 35	NR	n (%) total: 9 (21%) de 42 vs. 0 (0%)	NR	n (%) total: 17 (65%) de 25 vs. NR	0.003	n (%) total: 9 (53%) de 17 vs. NR	NR	n (%) total: 5 (12%) de 41 vs. 0 (0%) de 28	NR	n (%) total: 75 (59%) de 127 vs. 4 (6%) de 70	NR	n (%) total: 30 (15%) de 201 vs. 4 (4%) de 105	<0.001
<b>Progressão de catarata</b>	n (%) total: 12 (43%) de 28 vs. 3 (14%) de 21	NR	n (%) total: 1 (2%) de 42 vs. 0 (0%)	NR	NR	NR	n (%) total: 0(0%) vs. 0 (0%)	NR	n (%) total: 10 (24%) de 41 vs. 1 (4%) de 28	NR	n (%) total: 55 (43%) de 127 vs. NR	NR	NR	NR
<b>Redução na Acuidade Visual</b>	n (%) total: 6 (18%) de 34 vs. 13 (37%) de 35	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 6 (14%) de 41 vs. 1 (4%) de 28	NR	n (%) total: 24 (19%) de 127 vs. 11 (16%) de 70	NR	n (%) total: 4 (2%) de 201 vs. 4 (4%) de 105	NR



Eventos Adversos	Sutter et al. 2004	Valor de p	Avitable et al. 2005	Valor de p	Jonas et al. 2006	Valor de p	Audren et al. 2006	Valor de p	Pearson et al. 2002	Valor de p	Pearson et al. 2005	Valor de p	Kuppermann et al. 2007	Valor de p
	TRI vs. Placebo		TRI vs. Laser		TRI vs. Placebo		TRI vs. Sem tratamento		FLU vs. Tratamento padrão (laser ou observação)		FLU vs. Tratamento padrão (laser ou observação)		DEXA vs. Observação	
<b>Hemorragia Vítrea</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 43 (24%) de 201 vs. 0 (0%)	<0.001
<b>Hemorragia Conjuntival</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 23 (11.4%) de 201 vs. 0	<0.001
<b>Flocos Vítreos</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 22(10.94%) de 201 vs. 2 (1.9%) de 105	0.004
<b>Dor nos olhos</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 34 (16.91%) de 201 vs. 5 (4.8) de 105	0.004
<b>Irritação nos olhos</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 27 (13.43%) de 201 vs. 2 (1.9%) de 105	<0.001
<b>Olhos avermelhados</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 15 (7.41%) de 201 vs. 1 (1%) de 105	0.01
<b>Glaucoma</b>	n (%) total: 10 (29%) de 34 vs. 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 37 (29%) de 127 vs. NR	NR	NR	NR

TRI: injeção de triancinolona intravítreo; FLU: implante de acetnido de fluocinolona intravítreo; DEXA: implante de dexametasona intravítreo; NR: não reportado.



## 5.2 Grupo Intervenção: Injeção de triancinolona intravítrea (TRI) versus Grupo Controle: laser ou placebo

Tabela TTT – Características dos ensaios clínicos randomizados que compararam triancinolona (TRI).

Autor (es)	Desenho de estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de participantes	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Gillies et al. 2010 e Gillies et al. 2011 (230, 231)	ECR	Determinar se o pré-tratamento com TRI antes de fotocoagulação a laser é efetivo para o tratamento de olhos com EMD	Difuso ou focal. Envolve o centro da fóvea (CMT $\geq$ 250 $\mu$ m e BCVA entre 17 e 70 letras)	54 participantes (84 olhos)	TRI 4 mg + laser após 6 meses	Injeção de placebo + laser	Baixo Risco de Viés
Beck et al. 2009 e DRCRNet, 2008 (232, 233)	ECR, DRCRNet	Avaliar a eficácia e segurança do TRI 1 mg e 4 mg em comparação com fotocoagulação focal/grid para o tratamento de EMD	Envolve o centro da fóvea (CST $\geq$ 250 $\mu$ m e BCVA entre 73 e 24 letras)	693 participantes (840 olhos)	TRI 4 mg TRI 1 mg	Fotocoagulação Grid/focal (laser)	Baixo Risco de Viés (DRCR.net, 2008) Alto risco de viés (Beck et al. 2009) – Desfecho incompleto
Chew et al. 2007 (234)	ECR, DRCRNet, piloto	Avaliar a segurança e eficácia das injeções sub-Tenon de TRI anterior e posterior isoladamente ou em combinação com fotocoagulação focal no tratamento de EMD.	Moderado; envolve o centro da fóvea (CST $\geq$ 250 $\mu$ m e BCVA $\geq$ 69 letras)	109 pacientes (129 olhos)	1) sub-Tenon posterior TRI 40 mg; 2) sub-Tenon anterior TRI 20 mg; 3) sub-Tenon posterior TRI 40 mg seguido por fotocoagulação focal na semana 4; 4) sub-Tenon anterior TRI 20 mg seguido por fotocoagulação focal na semana 4;	5) Fotocoagulação focal (ETDRS modificado)	Alto risco de viés (Cegamento dos investigadores, relato seletivo de desfechos)
Lam et al. 2007 (235)	ECR	Avaliar a eficácia de TRI seguido de fotocoagulação grid a laser, monoterapia de TRI e monoterapia de fotocoagulação a laser no tratamento de EMD	Envolve o centro da fóvea: CST $\geq$ 250 $\mu$ m (Protocolo ETDRS)	111 participantes (111 olhos)	TRI 4 mg TRI 4 mg seguido de fotocoagulação grid a laser	Fotocoagulação grid a laser	Alto risco de viés (cegamento dos investigadores)

EMD: edema macular diabético; ECR: ensaio clínico randomizado; TRI: injeção de triancinolona intravítrea; CMT: espessura macular central; BVCA: acuidade visual melhor corrigida; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*.

Tabela UUU – Características da linha de base dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que analisaram injeção de triancinolona acetonida intravítrea (TRI).



Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual, média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento			
Gillies et al. 2010 e Gillies et al. 2011 (230, 231)	TRI + laser	Injeção de placebo + laser	42	42	65.4 (9.5)	66.9 (8.9)	61.9 vs. 52.4	7.81 (1,44) vs. 8.02 (1,63)	55.2 (12.5) vs. 55.5 (11.3)	482.1 (122.7) vs. 477.4 (155.5) *	6 e 24 meses			
Beck et al. 2009 e DRCRNet, 2008 (232, 233)	TRI 4 mg	Laser	254	330	51	50	51 vs. 50	Mediana (IQR): 7.6 (6,8; 8,8) vs. 7.5 (6,6; 8,5)	Mediana (IQR): 62 (52, 67) vs. 62 (53, 67)	Mediana (IQR): 396 (323, 484) vs. 398 (329, 505) **	2 e 3 anos			
	TRI 1 mg		256		53			53 vs. 50	Mediana (IQR): 7.5 (6,6; 8,4) vs. 7.5 (6,6; 8,5)	Mediana (IQR): 62 (54, 67) vs. 62 (53, 67)		Mediana (IQR): ** 405 (327, 514) vs. 398 (329, 505) ***		
Chew et al. 2007 (234)	TRI	Laser grid	38	37	67.2 (9.8)	66.2 (8.2)	47 vs. 41	NR	Logmar 0.72 (0.34) vs. 0.64 (0.36)	396 (91) vs. 385 (100) **	(2,4 ,9 ,17 e 26 semanas) 6 meses			
	TRI + laser grid		36		64.7 (10.3)					58 vs. 41		Logmar 0.69 (0.34) vs. 0.64 (0.36)	424 (108) vs. 385 (100) **	
Lam et al. 2007 (235)	1) sub-Tenon posterior TRI 40 mg	Fotocoagulação focal	21	38	58 (12)	58 (11)	38 vs. 55	7.3 (1,6) vs. 7.9 (1,7)	79 (4) vs. 80 (5)	321 (53) vs. (324 70) **	4,8 17 e 34 semanas			
	2) sub-Tenon anterior TRI 20 mg		23		60 (8)					78 vs. 55		8.1 (1,7) vs. 7.9 (1,7)	81 (5) vs. 80 (5)	342 (79) vs. (324 70) **
	3) sub-Tenon posterior TRI 40 mg + laser		22		64 (7)					82 vs. 55		7.8 (1,3) vs. 7.9 (1,7)	79 (7) vs. 80 (5)	319 (59) vs. (324 70) **
	4) sub-Tenon anterior TRI 20 mg + laser		25		63 (13)					68 vs. 55		7.5 (1,8) vs. 7.9 (1,7)	78 (6) vs. 80 (5)	336 (58) vs. (324 70) **

CRT\*: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central\*\*; CMT: espessura macular central\*\*\*; ETRDS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; NR: não reportado.

**Tabela VVV – Desfechos de eficácia de ensaios clínicos randomizados que compararam injeção de triancinolona acetona intravítrea (TRI).**



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Gillies et al. 2010 e Gillies et al. 2011 (230, 231)	TRI + laser	Injeção de placebo + laser	<b>Ganho médio da acuidade visual (letras) aos A) 6 meses B) 24 meses</b>		<b>Redução média da CMT (µm) entre a linha de base e A) 6 meses B) 24 meses</b>	
			DM TRI/Laser: A)1.55; B) 0.76	A)0.909	DM TRI/Laser: A) 98.5; B)137.1	A)0.016
			DM injeção de placebo/Laser: A)1.78; B) -1.46	B)0.439	DM injeção de placebo/Laser: A) 45.8; B)109.6	B)0.349
			<b>Porcentagem de pacientes com ganho de ≥5 letras na acuidade visual aos 6 meses (BCVA)</b>			
			TRI/Laser %: 43; Injeção de placebo/ Laser %:38	0.807		
			<b>Ganho (Odds Ratio) de &gt;10 letras na acuidade visual aos 24 meses</b>			
			OR (IC 95%): 2.79 (1.01–7.67)	0.047		
Beck et al. 2009 e DRCRNet, 2008 (232, 233)	TRI 4 mg TRI 1 mg	Laser	<b>Alteração média da acuidade visual (letras) entre a linha de base e A) 2 anos e B) 3 anos</b>		<b>Mudança na CST (µm) entre a linha de base e A) 2 anos B) 3 anos</b>	
			DM (DP) TRI 4mg: A) -3 (22); B)0 (21)	A)0.49**(TRI 4 vs.1mg)	DM (DP) TRI 4mg: A) -77 (160); B) -126 (159)	A)0,91**(TRI 4 vs.1mg)
			DM (DP) TRI 1mg: -2 (18); B) 0 (16)	A)0.002*; B) >0.05*	DM (DP) TRI 1mg: -86 (167); B) -124 (184)	A) <0,001*; B) NR
			DM (DP) Laser: A) 1 (17); B) 5 (17)	A) 0.02*; B) <0.05***	DM (DP) Laser: A) -139 (148); B) -175 (149)	A) <0,001*; B) NR
			Δ (IC 95%) TRI 4mg - Laser: A) 4.5 (1.4, 10.3); B) 4.7 (0.0, 9.5)	A) <0.05; B) >0.05		
			Δ (IC 95%) TRI 1mg - Laser: A) 4.4 (0.2, 9.0); B) 5.6 (0.8, 10.4)	A) >0.05; B) >0.05		
			Δ (IC 95%) TRI 4mg - TRI 1mg: B) -0.8 (-6.0,4.3)	B) >0.05		
			<b>Melhora ≥ 15 letras, em A) 2 anos e B) 3 anos (%):</b>	A)0,82**(TRI 4 vs.1mg)		
TRI 4 mg: A)17; B)21	A)0.01* B)					
TRI 1 mg: A)14; B)20	NR					
Laser: A)18; B)26	A)0.03*; B) NR					



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
<b>Chew et al. 2007 (234)</b> <b>(DRCRNet)</b>	1) sub-Tenoniana posterior TRI 40 mg	5) Fotocoagulação focal	<b>Alteração média da acuidade visual (letras) entre a linha de base e A) 4 B) 8, C) 17 e D) 34 semanas</b> 1) DM (DP):DM (DP): A) 1 (4); B) 0 (7); C) -1 (6); D) -4 (11)	0.94 (comparando os 5 grupos vs. Fotocoagulação focal)	<b>Redução média da CST (µm) entre a linha de base e A) 4, B) 8, C) 17 e D) 34 semanas</b> 1)DM (DP): A) -47 (51); B) -29 (62); C) -24 (91); D) -31 (113)	D) 0.46 (comparando os 5 grupos vs. Fotocoagulação focal)
	2) sub-Tenoniana anterior TRI 20 mg		2) DM (DP):A) -1 (4); B) -1 (6); C) -2 (5); D) -1 (5)		2)DM (DP): A) -27 (36); B) -38 (44); C) -50 (49); D) -45 (56)	
	3) sub-Tenoniana posterior TRI 40 mg + laser		3)DM (DP): A) -2 (6); B)0 (4); C) -1 (7); D) -3 (15)		3)DM (DP): A) -16 (60); B) -25 (55); C) -52 (45); D) -45 (70)	
	4) sub-Tenoniana anterior TRI 20 mg + laser		4)DM (DP): A) -1 (5); B) 0 (6); C) -1 (7); D) -1 (7)		4)DM (DP): A) -37 (66); B) -44 (64); C) -49 (79); D) -68 (60)	
			5)A) -1 (5); B) -1 (5); C) -2 (5) ; D)-2 (12)		5) DM (DP): A) -10 (53); B) -27 (49); C) -30 (60); D) -54 (62)	
<b>Lam et al. 2007 (235)</b>	TRI	Laser grid	<b>Ganho médio da acuidade visual de melhor corrigida (letras LogMAR) entre a linha de base e as semanas A)2; B) 4; C)9; D)17; E)26</b> DM (DP) TRI: A)2.1 (7.6); B)3.5 (7.9); C) 4.5 (9.5); D)0.8 (10.9); E) -0.7 (10.7)	A) 0.53 B)0.096 C)0.10 D)0.91 E) 0.93 (Diferença entre os grupos)	<b>Redução média da CRT (%) (DP) entre a linha de base e as semanas A)2; B) 4; C) 9; D)17; E)26</b> DM (DP) TRI: A) 43 (34); B) 52 (42); C) 46 (44); D) 20 (56); E) 22 (51)	A) <0.001 B) <0.001 C) <0.001 D) 0.001 E)0.070 (Diferença entre os grupos)
	TRI + laser grid		DM (DP) TRI/Laser grid: A)2.3 (7.9); B)2.9 (8.9); C)1.6 (8.0); D)1.8 (7.9); E) -1.1 (10.8)		DM (DP) TRI/Laser grid: A) 48 (39); B) 59 (39); C) 60 (30); D) 58 (39); E) 48 (51)	
			DM (DP) Laser grid: A) 0.5 (6.5); B) -0.2 (6.7); C)0.4 (7.3); D)1.0 (10.3); E) -1.6 (11.5)		DM (DP) Laser grid: A)12 (39); B) -7 (54); C) -3 (63); D) 18 (58); E)17 (78)	

Valor de p intervenção versus controle\*; valor de p TRI 4 mg versus TRI 1mg\*\*; Valor de p intervenção versus controle (diferença ajustada) \*\*\*; CRT: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central; CMT: espessura macular central; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; TRI: injeção de triancinolona acetona intravítrea; Δ: diferença; DM: diferença de médias; OR: Odds ratio ou razão de chances; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança; DP: desvio padrão.

**Tabela WWW – Desfechos de segurança de ensaios clínicos randomizados que compararam injeção de triancinolona acetona intravítrea (TRI).**



Autor, ano:	Gillies et al. 2010 e Gillies et al. 2011	Valor de p	Beck et al. 2009 e DRCRNet, 2008 (232, 233)	Valor de p	Chew et al. 2007 (DRCRNet) (234)	Valor de p	Lam et al. 2007 (235)	Valor de p
Eventos Adversos	TRI/ laser vs. Injeção de placebo/ laser		TRI 4 mg vs. TRI 1 mg vs. Laser		TRI posterior vs. TRI anterior vs. Laser		TRI vs. TRI + laser grid vs. Laser grid	
<b>PIO elevada</b>	n (%) total (>22mmHg): 25 (60%) de 42 vs. 15 (36%) de 42 *  (≥5mmHg): 29 (69%) de 42 vs. 17 (40%) de 42 *	0.029  0.009	(≥10mmHg) em A) ♦ e B) ♦♦: n (%): A) 85 (33); %: B) 33 vs. n (%): 41 (16); %: B) 18 vs. n (%): A) 12 (4); %: B) 4  (≥ 30mmHg) em A) ♦: n (%)=53 (21) vs. 22 (9) vs. 3 (1)	NR	n (%) total: (≥10mmHg): 5 (12%) de 43 olhos vs. 9 (19%) de 48 olhos vs. 2 (5%) de 38 olhos ▲  n olhos (≥ 30mmHg) : 1 vs. 5 vs. 0 ▲	NR	n (%) (>22mmHg): 14 (37%) vs. 13 (36%) vs. 2 (5%)	0.002
<b>Progressão de catarata</b>	n (%) total: 18 (64%) de 28 vs. 3 (11%) de 27 **	<0.001	NR	NR	n (%) total:10 (26%) de 39 olhos vs. 11 (25%) de 44 olhos vs. 6 (16%) de 38 olhos¥	NR	n (%): 1.0 (1.1) vs. 1.3 (1.9) vs.0.5 (0.9)	0.10
<b>Ptose palpebral</b>	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 5 (12%) de 43 olhos vs. 3 (6%) de 48 olhos vs. 0 de 38 olhos ▲;	NR	NR	NR
<b>HbA1c aumentou 0.5% ou mais</b>	NR	NR	NR	NR	n (%) total:10 (32%) de 31 participantes; 14 (37%) de 38 participantes vs. 5 (38%) de 13 participantes ▲	NR	NR	NR

Aos 6 meses de seguimento\*; Progressão de catarata de mais de 2 ou mais graus AREDS (olhos fáticos) aos 24 meses; aos 2 anos de seguimento♦; aos 3 anos de seguimento ♦ ♦; 34 semanas de seguimento▲; Catarata grau 1 ou pior na semana 34 ¥; TRI: injeção de triancinolona acetona intravítrea; NR: não reportado

### 5.3 Grupo Intervenção: Implante de Fluocinolona Intravítrea (FLU) versus Grupo Controle: injeção de placebo ou laser ou observação.

Tabela XXX – Características dos ensaios clínicos randomizados na pergunta de pesquisa Q8 que analisaram fluocinolona (FLU).



Autor (es)	Desenho de estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de participantes	Intervenção	Controle	Risco de Viés
<b>Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (236, 237)</b>	2 ECR- FAME study A e B	Para avaliar a eficácia e segurança de implantes de FLU liberando 0,2µ g/ dia (dose baixa) ou 0,5 µG / dia (alta dose) em pacientes com EMD	Envolve o centro da fóvea: (FTH>250µm e BCVA entre 19 e 68 letras)	953 participantes	FLU 0.5 µg/dia FLU 0.2 µg/dia	Injeção de placebo	Risco de Viés Alto (randomização, cegamento e sigilo de alocação)
<b>Pearson et al. 2011 (238)</b>	ECR	Reportar os resultados de eficácia e segurança do FLU no tratamento de persistente ou recorrente EMD	Envolve o centro da fóvea: >300 µm e BCVA entre 20 e 68 letras)	196 participantes com EMD persistentes ou recorrentes	FLU 0.59 mg	Tratamento padrão (laser adicional ou observação)	Risco de Viés Alto (randomização, cegamento dos participantes e investigadores e sigilo de alocação)

FTH: espessura foveal; EMD: edema macular diabético; ECR: ensaio clínico randomizado; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; FLU: implante de acetato de fluocinolona intravítreo;

**Tabela YYY – Características de linha de base dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que analisaram fluocinolona (FLU).**

Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual, média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina CRT (µm), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
<b>Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (FAME) (236, 237)</b>	FLU 0.5 µg/dia	Injeção de placebo	393	185	62.2 (9.3)	61.9 (9.6)	61.8 vs. 58.4	7.8 (1,70) vs. 7.7 (1,56)	52.9 (12.21) vs. 54.7 (11.27)	485.1 (173.78) vs. 451.3 (151.97)	24 e 36 meses
	FLU 0.2 µg/dia		375		63.0 (9.3)		57.3 vs. 58.4	7.8 (1,70) vs. 7.8 (1,57)	53.3 (12.69) vs. 54.7 (11.27)	460.8 (160.00) vs. 451.3 (151.97)	
<b>Pearson, 2011 (238)</b>	FLU 0.59 mg	Tratamento padrão	127	69	61.4-62.7 Anos		58.3- 58	NR	NR	NR	36 meses

CRT: espessura central da retina; N: número de participantes; n: número de olhos; Masc.: masculino; ECR: ensaio clínico randomizado; FLU: implante de acetato de fluocinolona intravítreo; ETRDS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*; HbA1c: hemoglobina glicada; DP: desvio padrão.

**Tabela ZZZ – Resultados de eficácia dos ensaios clínicos randomizados que analisaram fluocinolona (FLU).**

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p FLU vs. Injeção de placebo	Desfechos Anatômicos:	Valor de p FLU vs. Injeção de placebo
------------	-------------	----------	-------------------	---------------------------------------	-----------------------	---------------------------------------





Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p FLU vs. Injeção de placebo	Desfechos Anatômicos:	Valor de p FLU vs. Injeção de placebo
Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (236, 237) (FAME)	FLU 0.5µg/dia	Injeção de placebo	<b>Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras aos A) 24 meses e B) 36 meses (Intervenção vs. Controle)</b> A) %: 28.6 vs. 16.0    B) %: 27.8 vs. 18.9  <b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e a) 24 meses e B) 36 meses (Intervenção vs. Controle)</b> A) FLU: DM: +5.4; Injeção de placebo: DM: +1.7 B) FLU: DM: +5.3; Injeção de placebo: DM: +2.0	A) 0.002* B) 0.018*	<b>Espessura da fóvea (µm): valor em A) 24 meses e (B) 36 meses (Intervenção vs. Controle)</b> A: 308 vs.340 B: 300 vs.340	A) <0.001* B) >0.05*
	FLU 0.2µg/dia	Injeção de placebo	<b>Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras aos A) 24 meses e B) 36 meses (Intervenção vs. Controle)</b> A) %: 28.7 vs. 16.0    B) %: 28.7 vs. 18.9  <b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e a) 24 meses e B) 36 meses (Intervenção vs. Controle)</b> A) FLU: DM: +4.4; Injeção de placebo: DM: +1.7 B) FLU: DM: +5.3; Injeção de placebo: DM: +2.0	A) 0.002 B) 0.018  A)0.02 B) ≤0.018	<b>Espessura da fóvea (µm): valor em A) 24 meses e (B) 36 meses (Intervenção vs. Controle)</b> A: 293 vs.309 B: 280 vs.309	A) 0.005* B) >0.05*
Pearson et al. 2011 (238)	FLU 0.59 mg	Tratamento padrão	<b>Ganho de ≥15 letras (≥3 linhas) na acuidade visual (ETDRS) em A) 6 meses; B) 1 ano; C) 2 anos e D) 3 anos</b> % FLU: A)16.8; B) 16.4; C) 31.8; D)31 % tratamento padrão: A) 1.4; B) 8.1%; C) 9.3; D) 20  <b>Perda de ≥15 letras na acuidade visual (ETDRS)</b> % FLU: 17 % tratamento padrão: 14	A) 0.0012* B) 0.1191* C) 0.016* D)0.1566*  >0.05*	<b>Mudança média da CMT (µm) entre a linha de base e 36 meses:</b> DM FLU: -86 DM tratamento padrão: -110	>0.05*

Valor de p intervenção versus controle\*; FLU: implante de acetato de fluocinolona intravítrea; CMT: espessura macular central; DM: diferença de médias.

Tabela AAAA – Resultados de segurança de ensaios clínicos randomizados que analisaram fluocinolona intravítrea (FLU).



Eventos Adversos	Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (FAME) (236, 237) FLU 0.5µg/dia vs. Injeção de placebo		Valor de p	Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (FAME) (236, 237) FLU 0.2µg/dia vs. Injeção de placebo		Valor de p	Pearson et al. 2011 (238) FLU 0.59 mg vs. Tratamento padrão		Valor de p
EA oculares	NR	NR	NR	NR	NR	NR	%: 100 vs. 88.4	NR	
Glaucoma	n (%): 9 (2.3) vs. 1 (0.5)*	NR	NR	n (%): 6 (1.6) vs. 1 (0.5) *	NR	NR	%: 69.3 vs. 11.6	NR	
Catarata	88.7 % de 265 vs. 50.4% de 121 ◊▲	NR	NR	81.7% de 235 vs. vs. 50.4% de 121 ◊▲	NR	NR	%: 55.9 vs. 21.7	NR	
Progressão de catarata	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 71 (55.9) vs. 15 (21.7)	NR	
PIO elevada	n (%): 13 (3.3) vs. 0 (0) *▲	NR	NR	n (%): 12 (3.2) vs. vs. 0 (0) *▲	NR	NR	n (%): 88 (69.3) vs. 8 (11.6)	NR	
EA relacionada a PIO elevada	45.5% de 393 vs. 11.95% de 185 ◊▲	NR	NR	37.1% de 375 vs. 11.95% de 185 ◊▲	NR	NR	NR	NR	
Hemorragia vítrea	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 51 (40.2) vs. 13 (18.8)	NR	
Sensação anormal no olho	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 47 (37.0) vs. 8 (11.6)	NR	
Edema macular	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 44 (34.6) vs. 25 (36.2)	NR	
Acuidade visual reduzida	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 29 (22.8) vs. 16 (23.2)	NR	
Irritação nos olhos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 28 (22.0) vs. 7 (10.1)	NR	
Aumento da lacrimação	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 28 (22.0) vs. 6 (8.7)	NR	
Visão borrada	NR	NR	NR	NR	NR	NR	27 (21.3) vs. 11 (15.9)	NR	
Flocos vítreos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	27 (21.3) vs. 6 (8.7)	NR	
Fotofobia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	27 (21.3) vs. 15 (21.7)	NR	
EA cardiovasculares sérios	%: 13.2 vs. 10.3 *	NR	NR	%: 12 vs. 10.3 *	NR	NR	NR	NR	
Infarto do miocárdio	%: 4 vs. 1.1 *	0.0347	NR	%: 2.8 vs. 1.1 *	NR	NR		NR	

Aos 24 meses de seguimento \*; aos 36 meses de seguimento ◊; olhos fáticos ▲; FLU: implante de acetato de fluocinolona intravítreo; PIO: pressão intraocular; NR: não reportado.



#### 5.4 Grupo Intervenção: Implante de Dexametasona intravítreo (DEXA) versus Grupo Controle: ranibizumabe (RANI), DEXA em diferentes dosagens, placebo, bevacizumabe (BEVA) ou laser

Tabela BBBB – Características dos ensaios clínicos randomizados na pergunta de pesquisa Q8 que analisaram o implante de dexametasona (DEXA).

Autor (es)	Desenho de estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de participantes	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Callanan et al. 2016 (239)	ECR	Estudo de não inferioridade do DEXA 0.7 mg a cada 5 meses em relação ao RANI 0.5 mg em pacientes com EMD	Envolve o centro da macula (BVCA entre 34 e 70 letras e CRT $\geq$ 300 $\mu$ m envolvendo 1mm)	363 participantes	DEXA 0.7 mg (Dex implant)	RANI 0.5 mg	Baixo risco de viés
Danis et al. 2016; Maturi et al. 2016; Boyer et al. 2014 (240-242)	2 ECR, - (The MEAD Study)	Avaliar a segurança e a eficácia do DEXA 0.7 e 0.35 mg em pacientes com EMD	Envolve o centro da fóvea (BCVA entre 34 e 68 letras, CRT $\geq$ 300 $\mu$ m)	1048 pacientes tratados previamente com laser ou com tratamento medicamentosos	DEXA 0.7 mg e DEXA 0.35 mg (Ozurdex, DEX implant)	Placebo	Alto risco de viés (viés de atrito – dados incompletos)
Augustin et al. 2015 (243)	ECR (MEAD Study)	Analisar a eficácia e segurança do DEXA 0.7 mg no subgrupo de pacientes com EMD previamente tratados	Envolve o centro da fóvea (BVCA entre 34 e 68 letras e CRT $\geq$ 300 $\mu$ m)	508 participantes previamente tratados	DEXA 0.7 mg (DEX implant)	Placebo	Alto risco de viés (viés de seleção)
Ramu et al. 2015 (244)	ECR— (OZDRY study)	Comparar a efetividade clínica (não inferioridade) e segurança do DEXA <i>pro-re-nata</i> versus dosagens fixas mensais em pacientes com EMD refratário	Refratário; envolve o centro da macula (BCVA entre 73-34 letras, CST > 300 $\mu$ m)	100 participantes	DEXA 0.7 mg fixas (doses fixas a cada 5 meses- Ozurdex)	DEXA 0.7mg <i>pro-re-nata</i> (quando necessário) (Ozurdex)	Alto risco de viés (Viés de seleção, desfecho incompleto)
Heng et al. 2015 (245)	ECR (OZLASE study)	Avaliar a eficácia e a segurança do DEXA combinado com terapia de laser macular versus monoterapia de laser macular em pacientes com prejuízo na visão devido ao EMD que envolve o centro da fóvea.	Envolve o centro da macula (BCVA entre 54-78 letras, CST > 300 $\mu$ m)	80 participantes	DEXA 0.7 mg (Ozurdex) + laser macular	Monoterapia de laser macular	Baixo risco de viés
Gillies et al. 2014 (21)	ECR (The BEVORDEX Study)	Comparação direta entre DEXA versus BEVA	Envolve o centro da fóvea depois de no mínimo 3 meses depois de pelo menos 1 sessão de laser (BCVA: 20/400 e 20/40)	61 participantes (88 olhos)	DEXA 0.7 mg (Ozurdex)	BEVA 1.25mg (Avastin)	Baixo risco de viés



Autor (es)	Desenho de estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de participantes	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Callanan et al. 2013 (246)	ECR (the Ozurdex PLACID Study)	Avaliar DEXA 0.7mg combinado com fotocoagulação a laser comparado com monoterapia a laser para o tratamento de EMD difuso	Difuso; envolve o centro da fóvea (BCVA entre 34 e 70 letras, CRT $\geq$ 275 $\mu$ m)	253 pacientes	DEXA 0.7 mg + Fotocoagulação a laser (DEXA 0.7mg + laser)  (Ozurdex, DEX implant)	Fotocoagulação a laser (laser)	Baixo risco de viés)

EMD: edema macular diabético; ECR: ensaio clínico randomizado; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; CRT: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central; DEXA: implante de dexametasona intravítrea; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea.

**Tabela CCCC – Características de linha de base dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que analisaram o implante de dexametasona (DEXA).**



Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual, média ETRDS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina (µm), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
<b>Callanan et al. 2016 (239)</b>	DEXA	RANI	181	182	63.4 (9.39)	63.7 (10.05)	61.9 vs. 63.7	7.7 (1,4) vs. 7.5 (1,3)	60.2 (9.74) vs. 60.4 (9.34)	465 (136) vs. 471 (140) *	12 meses
<b>Augustin et al. 2015 (MEAD) (243)</b>	DEXA	Placebo	247	261	63.0 (8.3)	63.0 (9.1)	60.7 vs. 64.4	7.5 (1,1) vs. 7.5 (1,0)	55.2 (9.6) vs. 56.1 (9.1)	478 (153) vs. 472 (131) *	3 anos
<b>Danis et al. 2016; Maturi et al. 2016; Boyer et al. 2014 (240-242)</b>	DEXA 0.7 mg	Placebo	351	350	62.5 (8.3)	62.5 (9.5)	60.7 vs. 62.0	NR	56.1 (9.9) vs. 56.9 (8.7)	463.0 (157.1) vs. 460.9 (132.6) * Pacientes com PIO ≥10 mmHg: 469 (171)	3 anos
DEXA 0.35 mg	347		62.3 (9.2)		59.4 vs. 62.0		55.5 (9.7) vs. 56.9 (8.7)		466.8 (159.5) vs. 460.9 (132.6) * Pacientes sem PIO ≥10 mmHg: 462 (152)		
<b>Ramu et al. 2015 (OZDRY) (244)</b>	DEXA doses fixas	DEXA pro-re-nata	50	50	63.8 (11.1)	65.4 (9.8)	80 vs. 68	8.1 (1,4) vs. 7.7 (1,3)	57.5 (9.5) vs. 61.2 (8.6)	479.8 (128.4) vs. 466.7 (144.1) **	12 meses
<b>Heng et al. 2016 (OZLASE) (245)</b>	DEXA + laser macular	Monoterapia de laser macular	40	40	65.6 (10.6)	61.1 (12.8)	85.0 vs. 80.0	7.9 (1,2) vs. 8.0 (1,4)	66.1 (7.3) vs. 66.6 (7.7)	459 vs. 452**	56 semanas
<b>Gillies et al. 2014 (BEVORDEX) (21)</b>	DEXA	BEVA 1.25mg	46	42	62.2 (10.5)	61.4 (9.0)	68 vs. 65	7.8 (2,1) vs. 7.7 (2,5)	56.3 (11.9) vs. 55.5 (12.5)	503 (140.9) vs. 474.3 (95.9) ***	12 meses
<b>Callanan et al. 2013 (Ozurdex PLACID) (246)</b>	DEXA 0.7 mg + laser	Laser	126	127	61.8 (11.1)	61.3 (9.3)	49.2 vs. 52.0	NR	NR	438 (134) vs. 430 (131) *	12 meses

\*CRT: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central\*\*; CMT: espessura macular central\*\*\*; EMD: edema macular diabético; ECR: ensaio clínico randomizado; Masc.: masculino; DEXA: implante de dexametasona intravítrea; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; ETRDS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*; HbA1c: hemoglobina glicada; NR: não reportado; DP: desvio padrão.



**Tabela DDDD – Resultados de eficácia dos ensaios clínicos randomizados que analisaram o implante de dexametasona (DEXA).**

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Callanan et al. 2016 (239)	DEXA	RANI	<p><b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e aos 12 meses</b>  DM DEXA: +7.6; DM RANI: +7.6  * IC 95% da diferença média entre os grupos: (-4.74, -1.88)  (Não inferioridade comprovada, margem = 5)</p>	<0.01*	<p><b>Redução média da CRT (<math>\mu\text{m}</math>) entre a linha de base e aos 12 meses (Intervenção vs. Controle)</b>  DM DEXA: -173.9; DM RANI: -163.5</p>	NR
					<p><b>Redução média da área total de vazamento pela Angiografia de Fluoresceína aos 12 meses</b>  DM DEXA: -12.0; DM RANI: -16.1</p>	<0.001*
Ramu et al. 2015 (OZDRY) (244)	DEXA doses fixas	DEXA pro-re-nata	<p><b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida da linha de base (letras) entre a linha de base e 12 meses</b>  DM DEXA doses fixas: 0.53; DM DEXA pro-re-nata: 0  DM ITT (IC 95%) de efeito: - 0.34 (-5.49, 4.81) PRN é inferior.  DM ITT (casos disponíveis – enviado) (IC 95%) de efeito: -0,97 (-4,01; 5,95)  DM ITT (per protocolo): -0,28 (-4,72; 5,27)</p>	NR	<p><b>Redução média da CST (<math>\mu\text{m}</math>) entre a linha de base e 12 meses</b>  DM (DP) DEXA doses fixas: - 179.9 (172.4);  DM (DP) DEXA pro-re-nata: - 90.1 (96.2)  <math>\Delta</math> (IC 95%) intervenção - controle: - 71.34 (-117.33, - 25.34)</p>	NR
			<p><b>Melhora na acuidade visual, letras (ETDRS), n (%):</b>  <b>A) <math>\geq 10</math> letras; B) <math>\geq 15</math> letras; C) <math>\geq 5</math> letras &lt; 15:</b>  DEXA doses fixas: A) 12 (24); B) 7 (14); C) 14 (29)  DEXA pro-re-nata: A) 11 (23); B) 4 (8); C) 12 (25)  OR (A): 0,82 (0,3; 2,3)  OR (B): 1,3 (0,33; 5,40)  OR (C): 1,3 (0,5; 3,36)</p> <p><b>Piora na acuidade visual, letras (ETDRS), n (%): A) <math>\geq 5</math> letras &lt; 15; B) <math>\geq 15</math> letras:</b>  DEXA doses fixas: A) 4 (8); B) 7 (14)  DEXA pro-re-nata: A) 7 (15); B) 4 (8)  OR (A): 0,65 (0,17; 2,60)  OR (B): 1,76 (0,46; 6,76)</p>			



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Augustin et al. 2015 (MEAD) (243)	DEXA (n=61)	Placebo (n=57)	<b>Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras aos 3 anos de estudo (%)</b>			
			<b>1) Pacientes com DME previamente tratados</b> DEXA: 21.5%; Placebo: 11.1%			
			<b>2) Pacientes com DME previamente tratados com A) Esteroide; B) Anti-VEGF; C) LASER</b> DEXA: A) 27.6% de 58; B) 28.0 % de 25; C) 21.2% de 231 Placebo: A) 8.2 % de 61; B) 7.7 % de 26; C) 11.9 % de 243	0.002*		
			<b>3) Pacientes com DME previamente tratados com pelo menos dois tratamentos</b> DEXA:26.2%; Placebo: 8.8% Δ (IC 95%) DEXA - Placebo: 17.5 (4.2, 30.7)			
			<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 3 anos</b>			
			<b>1)Pacientes com DME previamente tratados</b> DM DEXA:3.2 (8.7) DM Placebo: 1.5 (7.5)	0.024*	<b>1) Pacientes com DME previamente tratados</b> DM DEXA: -126 (131) DM Placebo: -39 (121)	<0.001
			<b>2)Pacientes com DME previamente tratados com A) Esteroide; B) Anti-VEGF ; C) LASER</b> DM DEXA: A) +4.9 (7.4); B) +4.2 (8.8); C) +3.1 (8.7) DM Placebo: A) -0.6 (8.6); B) +1.6 (7.6); C) +1.6 (7.5)		<b>2) Pacientes com DME previamente tratados com A) Esteroide; B) Anti-VEGF; C) LASER</b> DM DEXA: A) -121 (150); B) -130 (95); C) -123 (130) DM Placebo: A) -30 (135); B) -42 (123); C) -39 (121)	NR
			<b>3)Pacientes com DME previamente tratados com pelo menos dois tratamentos</b> DM DEXA: 4.0; DM Placebo : -0.3 Δ (IC 95%) DEXA - Placebo: 3.8 (1.1, 6.5)		<b>3) Pacientes com DME previamente tratados com pelo menos dois tratamentos</b> DM DEXA: -108; Placebo: DM= -26 Δ (IC 95%) DEXA - Placebo: -111 (-154, -69)	NR



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Danis et al. 2016; Maturi et al. 2016; Boyer et al. 2014 (MEAD) (240-242)	DEXA 0.7 mg  DEXA 0.35 mg	Placebo	<b>Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras aos 3 anos, n (%):</b>		<b>Redução média da CRT (µm) entre a linha de base e 3 anos, DM (DP):</b>	
			DEXA 0.7 mg: 22.2% de 351	<0.001*	DEXA 0.7 mg: - 111.6 (134.1)	<0.001*
			DEXA 0.35 mg: 18.4% de 347	≤ 0.018*	DEXA 0.35 mg: -107.9 (135.8)	<0.001*
			Placebo: 12.0% de 350		Placebo: - 41.9 (116.0)	
			<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 3 anos, DM (DP):</b>		<b>Mudança média (DP) do volume macular mm<sup>3</sup></b>	
			DEXA 0.7 mg: 3.5 (8.4)	0.023*	DM (DP) DEXA 0.7 mg: -1.06 (2.22)	<0.001*
			DEXA 0.35 mg: 3.6 (8.1)	0.019*	DM (DP) DEXA 0.35 mg: -1.14 (1.75)	<0.001*
			Placebo: 2.0 (8.0)		DM (DP) Placebo: -0.31 (1.62)	
			<b>Ganho de ≥15 letras entre a linha de base e três anos n total (%):</b>		<b>Mudança média (DP) do espessamento central da retina (área do disco)</b>	
			DEXA 0.7 mg pacientes com PIO elevada (≥10 mmHg): 21 de 96 (21.9%)	NR	DM (DP) DEXA 0.7 mg: -2.75 (4.46)	<0.001*
DEXA 0.7 mg pacientes sem PIO elevada (≥10 mmHg): 57 de 255 (22.4%)	NR	DM (DP) DEXA 0.35 mg: -2.93 (4.03)	<0.001*			
DEXA 0.35 mg pacientes com PIO elevada (≥10 mmHg): 22 de 85 (25.9%)	NR	DM (DP) Placebo: -1.49 (3.74)				
DEXA 0.35 mg pacientes sem PIO elevada (≥10 mmHg): 42 de 262 (16.0%)	NR	<b>Redução média da CRT (µm) entre a linha de base e 3 anos, DM (DP):</b>				
		DEXA 0.7 mg pacientes (n=96) com PIO elevada (≥10 mmHg): -126.7	NR			
		DEXA 0.7 mg pacientes (n=252) sem PIO elevada (≥10 mmHg): -105.8	NR			
		DEXA 0.35 mg pacientes (n=85) com PIO elevada (≥10 mmHg): -128.4	NR			
		DEXA 0.35 mg pacientes (n=259) sem PIO elevada (≥10 mmHg): -101.2	NR			





Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Heng et al. 2016 (OZLASE) (245)	DEXA/ laser macular	Monoterapia de laser macular	<p><b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e A) 24 semanas, B) 40 semanas e C) 56 semanas</b> DM (DP) DEXA/ laser: A) 1,3 (8,8); B) -1,1 (12,8); C) -0.3 (11.4) DM (DP) Laser: A) -0,7 (6,3); B) -0,1 (6,8); C) +0.4 (9.5)  <math>\Delta</math> (IC 95%) DEXA/Laser - Laser: A) 1,32 (-4,42; 1,78); B)1,13 (-3,37; 5,64); C)0.88 (-3.46, 5.22)</p> <p><b>Melhora na acuidade visual em 56 semanas, letras (ETDRS), n (%): A) <math>\geq</math>10 letras E B) <math>\geq</math>15 letras:</b>            DEXA/ laser: A) 7 (18.4); B) 6 (15.8)            Laser: A) 8 (20. 5); B) 2 (5.1)  <math>\Delta</math> (IC 95%) DEXA/Laser - Laser: A)1.14 (0.37, 3.54); B) 0.29 (0.05, 1.53)</p> <p><b>Perda de A) &lt;15 e B) <math>\geq</math>30 letras (ETDRS) em 56 semanas, n (%):</b>            DEXA/ laser: A) 35 (92.1); B) 1 (2.6)            Laser: A) 35 (89.7); B) 0</p>	NR	<p><b>Redução média da CST (<math>\mu</math>m) entre a linha de base e 56 semanas</b>            DM (IQR) DEXA/ laser: -113 (-218, -64)            DM (IQR) Laser: -17 (-128, 12)</p>	<0,001
Gillies et al. 2014 (BEVORDEX) (21)	DEXA	BEVA 1.25mg	<p><b>Porcentagem de pacientes com ganho de A) &gt;10 letras e B) <math>\geq</math>15 letras aos 12 meses, n (%):</b>            DEXA: A) (19) 41; B) 10 (22)            BEVA: A) (17) 40; B) 13 (31)</p> <p><b>Sem mudança (ganho ou perda &lt; 5 letras), n (%)</b>            DEXA: 13 (28); BEVA: 16 (38)</p> <p><b>Perda <math>\geq</math>15 letras, n (%):</b>            DEXA: 4 (9); BEVA: 0</p> <p><b>Ganho médio de letras em BCVA, n (DP)</b>            DEXA: 5.6 (16.3); BEVA: 8.9 (8.8)</p>	A)0.99* B) NR	<p><b>Redução média da CMT (<math>\mu</math>m) entre a linha de base e 12 meses</b>            DM DEXA: -187            DM BEVA: -122</p>	0.015*
Callanan et al. 2013 (Ozurdex PLACID) (246)	DEXA 0.7 mg + laser	Sham+ Laser	<p><b>Porcentagem de pacientes com ganho de <math>\geq</math>10 letras entre a linha de base e A) 6 meses B) 12 meses, %:</b>            DEXA/laser: A)22,2; B) 27.8            Sham/laser: A)17,3; B) 23.6</p> <p><b>Máximo aumento médio de letras (BCVA), 7 meses</b>            DEXA/laser: 7,9            Sham/laser: 2,3</p>	A) 0,326* B) 0.453*	NR	NR

\*Valor de p intervenção versus controle; CRT: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central; CMT: espessura macular central; EMD: edema macular diabético; ECR: ensaio clínico randomizado; DEXA: implante de dexametasona intravítrea; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe



intravítrea; ETRDS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*; ITT: análise de intenção de tratar; OR: Odds ratio ou razão de chances; Δ: diferença; DM: diferença de médias; NR: não reportado; IC 95%: intervalo de confiança; DP: desvio padrão.

**Tabela EEEE – Resultados de segurança de ensaios clínicos randomizados que analisaram implante de dexametasona (DEXA).**

Autor, ano:	Callanan et al. 2016 (239)	Valor de p	Augustin et al. 2015 (MEAD)	Valor de p	Ramu et al. 2015 (OZDRY) (244)	Valor de p	Heng et al. 2016 (OZLASE) (245)	Valor de p	Gillies et al. 2014 (BEVORDEX) (21)	Valor de p	Danis et al. 2016; Maturi et al. 2016; Boyer et al. 2014 (MEAD) (240-242)	Valor de p	Callanan et al. 2013 (Ozurdex PLACID)	Valor de p
Eventos Adversos	DEXA vs. RANI		DEXA vs. Placebo		DEXA doses fixas vs. DEXA PRN		DEXA/ laser vs. Laser		DEXA 0.7 mg vs. BEVA 1.25mg		DEXA 0.7mg vs. DEXA 0.35mg vs. Placebo		DEXA 0.7mg/laser vs. Laser	
<b>PIO elevada</b>	n (%): 62 (34.3) vs. 3 (1.6)	<0.001	NR	NR	%(>30mmHg): 20 vs. 34	NR	NR	NR	n (%) (>5mmHg):21 (45.7) vs. 8 (19) n (%) (>10mmHg): 9 (19.6) vs. 0 (0)	NR	n (%) (≥10mmHg):96 (27.7) vs. 85 (24.8) vs. 13 (3.7) ∅; n (%) (≥25mmHg):111 (32.0) vs. 94 (27.4) vs. 15 (4.3) ∅; n (%) (≥35mmHg):23 (6.6) vs. 18 (5.2) vs. 3 (0.9) ∅	NR	% (n/total): (≥10mmHg):15.2% (19/125) vs. NR (≥25mmHg): 16.8% (21/125) vs. NR (≥35mmHg): 4.0% (5/125) vs. NR	NR
<b>Catarata</b>	n (%): 17 (9.4) vs. 0 (0)	<0.001	NR	NR	n (%): 27 (79%) vs. 30 (77%)*	NR	NR	NR	n (%) (aumento de 2 graus): 6 (13) vs. 2 (4.8)	NR	n (%): 8 (2.3) vs. 8 (2.3) vs. 1 (0.3)	NR	NR	NR
<b>Catarata subcapsular</b>	n (%): 12 (6.6) vs. 0 (0)	<0.001	NR	NR	3 de 34 vs. 3 de 39 olhos *	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 2 (0.6) vs. 2 (0.6) vs. 0	NR	NR	NR
<b>Catarata nuclear</b>	n (%): 8 (4.4) vs. 0 (0)	0.004	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Hipertensão ocular</b>	n (%): 10 (5.5) vs. 2 (1.1)	0.018	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 2 (10.5) vs. 1 (6.7) †	NR	n (%):21 (6.1) vs. 17 (5.0) vs. 5 (1.4)	NR	NR	NR
<b>Flocos vítreos</b>	n (%): 9 (5.0) vs. 1 (0.5)	0.011	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Hemorragia conjuntival</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	% (n/total): 28.0% (35/125) vs. 15.0% (19/127)	0.012



Autor, ano:	Callanan et al. 2016 (239)	Valor de p	Augustin et al. 2015 (MEAD)	Valor de p	Ramu et al. 2015 (OZDRY) (244)	Valor de p	Heng et al. 2016 (OZLASE) (245)	Valor de p	Gillies et al. 2014 (BEVORDEX) (21)	Valor de p	Danis et al. 2016; Maturi et al. 2016; Boyer et al. 2014 (MEAD) (240-242)	Valor de p	Callanan et al. 2013 (Ozurdex PLACID)	Valor de p
Eventos Adversos	DEXA vs. RANI		DEXA vs. Placebo		DEXA doses fixas vs. DEXA PRN		DEXA/ laser vs. Laser		DEXA 0.7 mg vs. BEVA 1.25mg		DEXA 0.7mg vs. DEXA 0.35mg vs. Placebo		DEXA 0.7mg/laser vs. Laser	
Hemorragia vítrea	n (%): 7 (3.9) vs. 0 (0)	0.007	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 2 (4.3) vs. 0 (0)	NR	NR	NR	NR	NR
EA relacionados com PIO	n (%): 78 (43.1) vs. 11 (6.0)	<0.001	%: 38.1 vs. 4.6	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 125 (36.0) vs. 117 (34.1) vs. 18 (5.1)**	NR	NR	NR
EA relacionados ao tratamento	n (%): 119 (65.7) vs. 41 (22.5)	<0.001	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
EA sérios relacionados ao tratamento	n (%): 3 (1.7) vs. 3 (1.7)	>0.999	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 115 (33.1) vs. 120 (35.0) vs. 83 (23.7)	NR	NR	NR
EA Oculares Sérios	NR	NR	%: 6.9 vs. 0.8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 24 (6.9) vs. 14 (4.1) vs. 1 (0.3)	NR	% (n/total): 22.2% (20/90) vs. 9.5% (9/95)*	0.017
EA relacionados com cataratas	NR	NR	%: 70.3 vs. 20.1*	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Progressão de catarata	NR	NR	NR	NR	27 (74%) de 34 vs. 30 (77%) de 39	NR	21 de 27 vs. 4 de 27 olhos*	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

EA: Eventos adversos; PIO: pressão intraocular; Olhos fáticos\*; relacionados a PIO ou glaucoma\*\*; piora de hipertensão†; PIO elevada durante qualquer visita no estudo♦; Aumento da PIO da linha de base◇; DEXA: implante de dexametasona intravítrea; BEVA: injeção de bevacizumabe intravítrea; RANI: injeção de ranibizumabe intravítrea; PRN: pro-re-nata, ou se necessário; NR: não reportado.

## 6 Ensaios clínicos randomizados: diferentes tipos de laser

Tabela FFFF – Características dos ensaios clínicos randomizados que compararam diferentes tipos de laser.



Autor (es)	Desenho de estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de participantes	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Vujosevic et al. 2015 (139)	ECR	Avaliar e comparar as alterações morfológicas da retina e da coroide e função macular em doentes tratados com laser micropulso amarelo sublimiar (Y-MPL) ou infravermelho (IR-MPL) em EMD com envolvimento da fóvea.	Não tratada; envolvendo o centro da fóvea (CMT>400µm e BCVA de pelo menos 35 letras).	53 pacientes (53 olhos)	Laser micropulso amarelo sublimiar (Y-MPL)	Laser micropulso infravermelho sublimiar (IR-MPL)	Risco de Viés Alto (randomização, sigilo de alocação e cegamento não foram descritos)
Lavinsky et al. 2011 (138)	ECR	Comparar a fotocoagulação a laser focal/grid <i>modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (mETDRS) VS. fotocoagulação micropulso laser-diode com sublimiars de alta densidade (HD-SDM) ou com normal densidade (ND-SDM) para o tratamento de EMD.	DME recém-diagnosticado; envolve o centro da macula: espessamento retiniano devido ao DME deve estar dentro de 500µm do centro macular e CMT ≥ 250µm e BCVA pior que 20/40 e melhor que 20/400	123 pacientes	Fotocoagulação micropulso laser-diode com sublimiars de alta densidade (HD-SDM) ou com normal densidade (ND-SDM)	fotocoagulação a laser focal/grid <i>modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (mETDRS)	Baixo Risco de Viés
Fong et al. 2007 (DRCRNet) (137)	ECR, DRCRNet	Comparar duas técnicas de fotocoagulação a laser para o tratamento de EMD: fotocoagulação grid/ direta ETDRS modificado versus moderada macular (grid)	Não tratada; envolvendo o centro da macula (CST≥ 300µm e BCVA ≥ 19 letras).	263 participantes (323 olhos)	Fotocoagulação grid/ direta ETDRS modificado (mETDRS)	Fotocoagulação moderada macular grid (MMG)	Risco de viés Alto (Desfecho incompleto)

EMD: edema macular diabético; ECR: ensaio clínico randomizado; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; ND-SDM: Fotocoagulação micropulso laser-diode com sublimiars de normal densidade; HD-SDM: Fotocoagulação micropulso laser-diode com sublimiars de alta densidade; mETDRS: fotocoagulação grid/ direta ETDRS modificado; MMG: fotocoagulação moderada macular grid; ETRDS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group; CST: espessura do subcampo central; CMT: espessura macular central; DRCRNet: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.

**Tabela GGGG – Características de linha de base dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que compararam diferentes tipos de laser.**



Autor (es)	Intervenção	Controle	N (n olhos) intervenção	N (n olhos) controle	Idade intervenção média (DP)	Idade controle média (DP)	% sexo masc. (Intervenção vs. Controle)	HbA1c (%), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Acuidade visual. Média ETDRS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
<b>Vujosevic et al. 2015 (139)</b>	Y-MPL	IR-MPL	26	27	61.7 (9.3)	63.3 (11.7)	92.3 vs. 66.6	NR	79.7 (6.1) vs. 78.6 (7.5)	357.8 (46.1) vs. 340.1 (35.7) **	3 e 6 meses
<b>Lavinsky et al. 2011 (138)</b>	HD-SDM		42		61.9 (8.5)		43 vs. 45	8.2 (0,6) vs. 7.9 (0,6)	LogMAR (mediana (min-máx): 0.90 (0.30–1.30) vs. 0.80 (0.30–1.30)	LogMAR (mediana (min-máx): 371 (297–879) vs. 370 (269–710) **	3,6, 9 e 12 meses
	ND-SDM	mETDRS	39	42	62.0 (7.4)	61.8 (7.0)	46 vs. 45	8.0 (0,6) vs. 7.9 (0,6)	LogMAR (mediana (min-máx): 0.70 (0.40–1.30) vs. 0.80 (0.30–1.30)	LogMAR (mediana (min-máx): 379 (279–619) vs. 370 (269–710) **	
<b>Fong et al. 2007 (DRCRNet) (137)</b>	MMG	mETDRS	161	162	59 (11)	58 (11)	57 vs. 62	8,2 (1,9) vs. 8,2 (2,1)	73 (14) vs. 74 (12)	335 (128) vs. 346 (118) *	3.5, 8 e 12 meses

CST: espessura do subcampo central\*; CMT: espessura macular central\*\*\*; FTH: espessura foveal; EMD: edema macular diabético; Masc.: masculino; ECR: ensaio clínico randomizado; BCVA: acuidade visual de melhor corrigida; Min-max: mínimo e máximo; ND-SDM: Fotocoagulação micropulso laser-diode com sublimiáres de normal densidade; HD-SDM: Fotocoagulação micropulso laser-diode com sublimiáres de alta densidade; mETDRS: fotocoagulação grid/ direta ETDRS modificado; MMG: fotocoagulação moderada macular grid; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group; DRCRNet: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; HbA1c: hemoglobina glicada; NR: não reportado; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil.

**Tabela HHHH – Desfechos de eficácia dos ensaios clínicos randomizados que compararam diferentes tipos de laser.**



Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
Vujosevic et al. 2015 (139)	Y-MPL	IR-MPL	<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (DP) entre a linha de base e aos A) 3 meses B) 6 meses</b> DM (DP) Y-MPL: A) -0.3 (4.1); B) -1.0 (4.7) DM (DP) IR-MPL: A) -0.1 (2.9); B) -1.3 (4.6)	A) 0.87 *; B)0.96* A)0.2 *; B) 0.2* A)0.3 **; B)0.62**	<b>CRT média (µm) entre a linha de base e aos B) 6 meses</b> Média (DP) Y-MPL: 339.9 (55.7) Média (DP) IR-MPL: 335.3 (54.5)	B)0.009 * B) 0.45* B) 0.16 **
Lavinsky et al. 2011 (138)	HD-SDM ND-SDM	mETDRS	<b>Ganho médio da acuidade visual de melhor corrigida (LogMAR) (DP) entre a linha de base e aos A) 3 meses B) 6 meses C) 9 meses D) 12 meses</b> DM (DP) HD-SDM: A) -0.12 (0.18); B) -0.15 (0.21); C) -0.19 (0.27); D) -0.25 (0.31) DM (DP) ND-SDM: A)0.02 (0.14); B) 0.03 (0.18); C)0.00 (0.27); D)0.03 (0.22) DM (DP) mETDRS: A) -0.04 (0.14); B) -0.07 (0.15); C) -0.07 (0.19); D) -0.08 (0.23)	A) <0.001 ●; B) <0.001 ● C) <0.001●; D) <0.001 ● A) 0.05**; B) 0.07**; C) 0.02 **; D) 0.009 ** A) 0.009 **; B)0.002 ** C) 0.11 **; D)0.01 **	<b>Redução média da CMT (µm) (DP) entre a linha de base e aos A) 3 meses B) 6 meses C) 9 meses D) 12 meses</b> DM (DP) HD-SDM: A) -93 (102); B) -117 (119); C) -144 (140); D) -154 (157) DM (DP) ND-SDM: A) -20 (71); B) -20 (97) C) -34 (106); D) -32 (107) DM (DP) mETDRS: A) -67 (78); B) -94 (86); C) -112 (107); D) -126 (126)	A) 0.001 ●; B) <0.001 ● C) <0.001 ●; D) <0.001● A) 0.22**; B) 0.60 **; C) 0.59**; D)0.75** A) 0.01 **; B)0.001 ** C)0.01 **, D)0.001 **
Fong et al. 2007 (DRCRNet) (137)	MMG	mETDRS	<b>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (DP) entre a linha de base e aos A) 3.5 B) 8 e C)12 meses</b> DM (DP) MMG: A) -1 (12); B) -2 (10); C) -2 (11) DM (DP) mETDRS: A) 0 (13); B) -1 (12); C) 0 (11)  Δ (IC 95%) MMG – mETDRS: 2 (-0,5, 5)	A) 0.10 **; B) 0.46 **; C) 0.10**  >0.05	<b>Redução média da CST (µm) (DP) entre a linha de base e 12 meses</b> DM (DP) MMG: -49 (122) DM (DP) mETDRS: -88 (138)  Δ (IC 95%) MMG – mETDRS: 33 (5, 61)	<0.02* <0.02* 0.02**  <0.05

Valor de p da diferença do valor do desfecho no tempo de seguimento versus na linha de base \*; valor de p da diferença entre a intervenção versus o controle \*\*; Valor p da diferença entre HD-SDM versus. ND-SDM●; CRT: espessura central da retina; CST: espessura do subcampo central; CMT: espessura macular central; ND-SDM: Fotocoagulação micropulso laser-diode com sublimiars de normal densidade; HD-SDM: Fotocoagulação micropulso laser-diode com sublimiars de alta densidade; mETDRS: fotocoagulação grid/ direta ETDRS modificado; MMG: fotocoagulação moderada macular grid; DM: diferenças de médias; Δ: diferença; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança.

Tabela III – Desfechos de segurança de ensaios clínicos randomizados que compararam diferentes tipos de laser.



<b>Autor, ano:</b>	<b>Vujosevic et al. 2015 (139)</b>		<b>Lavinsky et al. 2011 (138)</b>		<b>Fong et al. 2007 (DRCRNet)</b>	
<b>Eventos Adversos</b>	<b>Y-MPL vs. IR-MPL</b>	<b>Valor de p</b>	<b>HD-SDM vs. ND-SDM vs. mETDRS</b>	<b>Valor de p</b>	<b>MMG vs. mETDRS</b>	<b>Valor de p</b>
<b>EA Sério relacionados ao tratamento</b>	NR	NR	0 vs. 0 vs. 0	>0.05	NR	NR
<b>Lesões coroides ou da retina visíveis</b>	0 vs. 0	>0.05	NR	NR	NR	NR
<b>Alteração da integridade e da refletividade na retina externa</b>	0 vs. 0	>0.05	NR	NR	NR	NR
<b>Deslocamento neurossensorial</b>	NR	NR	NR	NR	1 vs. 0	>0.05

ND-SDM: Fotocoagulação micropulso laser-díode com sublimiáres de normal densidade; HD-SDM: Fotocoagulação micropulso laser-díode com sublimiáres de alta densidade; mETDRS: fotocoagulação grid/ direta ETDRS modificado; MMG: fotocoagulação moderada macular grid; EA: eventos adversos; NR: não reportado.



**Questão de Pesquisa 9:** Em quais casos se deve utilizar tratamento cirúrgico quando a condição é edema macular que envolve o centro da fóvea?

### 1) Estratégias de Busca

As questões de pesquisa 5-10 referiram-se ao tratamento da retinopatia diabética com laser, vitrectomia ou terapia farmacológica (corticosteroides e/ou Anti-VEGFs), especificado em relação à presença ou não de edema macular, a localização do edema (centro da fóvea ou não) e extensão do tratamento (fixo, pro re nata ou tratar e extender). Dessa forma, uma única estratégia sensível de busca, descrita abaixo, foi elaborada e os resultados do processo de avaliação da elegibilidade foram estratificados de acordo com a questão de pesquisa.

#### MEDLINE via pubmed:

((((((((((("Light Coagulation"[Mesh] OR coagulation, light OR coagulations, light OR light coagulation OR photocoagulation OR photocoagulations OR laser photocoagulation OR laser coagulation)) OR ("Bevacizumab"[Mesh] OR avastin OR intravitreal bevacizumab)) OR ("Ranibizumab"[Mesh] OR lucentis OR intravitreal ranibizumab)) OR ("aflibercept" [Supplementary Concept] OR eylea OR intravitreal aflibercept)) OR ("Fluocinolone Acetonide"[Mesh] OR Iluvien OR intravitreal fluocinolone acetonide)) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR ozurdex OR intravitreal dexamethasone)) OR ("Vitrectomy"[Mesh] OR vitrectomy))) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR efficacy OR effectiveness OR safety)

OR

((("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND (((fixed regimen OR fixed scheme OR fixed)) OR (PRN OR pro re nata OR pro re nata regimen OR PRN regimen OR as needed OR PRN scheme OR pro re nata scheme)) OR (Treat and extend regimen OR treat-and-extend regimen OR treat and extend scheme OR treat-and-extend scheme OR treat and extend OR treat-and-extend))

Total: 2328 referências

Data do acesso: 29/12/2016





## EMBASE

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome' OR 'safety'/exp OR safety OR 'efficacy'/exp OR efficacy OR effectiveness) AND ('bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab' OR 'avastin'/exp OR 'avastin' OR 'intravitreal bevacizumab' OR 'ranibizumab'/exp OR 'ranibizumab' OR 'lucentis'/exp OR 'lucentis' OR 'intravitreal ranibizumab' OR 'aflibercept'/exp OR 'aflibercept' OR 'eylea'/exp OR 'eylea' OR 'intravitreal aflibercept' OR 'dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone' OR 'ozurdex'/exp OR 'ozurdex' OR 'intravitreal dexamethasone' OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'fluocinolone acetonide' OR 'iluvien'/exp OR 'iluvien' OR 'intravitreal fluocinolone acetonide' OR 'laser coagulation'/exp OR 'laser coagulation' OR 'laser photocoagulation'/exp OR 'laser photocoagulation' OR 'vitrectomy'/exp OR 'vitrectomy' OR 'pars plana vitrectomy'/exp OR 'pars plana vitrectomy') AND [embase]/lim

OR

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('fixed regimen' OR 'fixed scheme' OR 'fixed' OR 'prn'/exp OR 'prn' OR 'pro re nata' OR 'pro re nata regimen' OR 'prn regimen' OR 'as needed' OR 'prn scheme' OR 'pro re nata scheme' OR 'treat and extend regimen' OR 'treat-and-extend regimen' OR 'treat and extend scheme' OR 'treat-and-extend scheme' OR 'treat and extend' OR 'treat-and-extend') AND [embase]/lim

Total: 2394 referências

Data de acesso: 29/12/2016

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 4.722 referências (2.328 no MEDLINE e 2.394 no Embase). Destas, 753 foram excluídas por estarem duplicadas. Três mil novecentos e sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 214 referências, correspondentes às 7 questões de pesquisa, tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

## 2) Seleção das evidências

Sete referências tiveram sua elegibilidade confirmada através da leitura do texto completo. Destas, 2 foram excluídas, uma por ser uma revisão sistemática que mostrou uma única medida sumária envolvendo dados de ECR e de estudos observacionais, e outra por não contemplar, majoritariamente, população com edema macular. Dessa forma, foi incluída uma



revisão sistemática com meta-análise (146), um ECR (148) e três estudos observacionais (145, 247, 248).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

As características dos estudos incluídos encontram-se na Tabela JJJJ. As características basais estão demonstradas na Tabela KKKK. A Tabela LLLL exhibe os principais desfechos para os estudos incluídos. Na Tabela MMMM são exibidos os principais eventos adversos relatados.



**Tabela JJJJ – Características dos estudos incluídos para a resposta à questão 9.**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
<b>Revisão sistemática com meta-análise</b>						
<b>Simunovic et al. 2014 (146)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Levantar dados de eficácia da VPP (acuidade visual e Espessura macular) para pacientes com edema macular diabético.	11 ECR incluídos, avaliando 376 olhos com edema macular diabético	VPP com ou sem Peeling de membrana interna limitante (ILM)	Observação FPR VPP	Baixo
<b>Ensaio clínico randomizado</b>						
<b>Raizada et al. 2015 (148)</b>	ECR	Comparar a efetividade da VPP + ILM vs. BIV em pacientes com EMCS	44 participantes, com diabetes mellitus e edema macular diabético	VPP com três veios de calibre 23, com indução de um desprendimento vítreo posterior, seguido por 0,5 mg/ml de indocianina verde.	BIV	Baixo
<b>Estudo de comparação não-randomizado</b>						
<b>Park et al. 2009 (247)</b>	Estudo observacional prospectivo	Avaliar a influência da circulação micromacular nos desfechos de vitrectomia em pacientes com Diabetes mellitus tipo dois e EMD	30 pacientes (33 olhos) com diabetes mellitus e EMD; 16 controles diabéticos sem edema.	Vitrectomia	Sem intervenção	Alto (sem representatividade demonstrada, não detalha a população de onde vieram os controles, não existe controle por fatores de confundimento)
<b>Série de casos</b>						
<b>Haller et al. 2010; Flaxel et al. 2010 (145, 248)</b>	Série de Casos	Levantar dados de eficácia da VPP (acuidade visual e Espessura macular) para pacientes com edema macular diabético.	241 participantes (241 olhos) (87 pacientes no estudo de <b>Haller et al. 2010</b> ) com diabetes mellitus tipo 1 ou 2, edema macular envolvendo e tração vitreomacular com visão comprometida	Vitrectomia	NA	Alto (série de casos para desfechos de eficácia)

VPP: vitrectomia via pars plana; ECR: ensaio clínico randomizado; BIV: bevacizumabe intravítreo; ILM: peeling de membrana interna limitante, FPR: Fotocoagulação pan-retinal.



**Tabela KKKK – Características basais dos estudos primários incluídos.**

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção, média (DP)	Idade controle, média (DP)	% sexo masc. Intervenção	% sex masc controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm), média (DP)	Seguimento
<b>Raizada et al. 2015 (148)</b>	22 olhos	22 olhos	54 (4,33)	53,8 (5,57)	NR	NR	VPP: 9,4 (0,97); BIV: 9,9 (1,37)	MAVC: VPP: 0,871 (0,273) BIV: 0,894 (0,303)	VPP: 410,18 (127,16); BIV: 432,77 (86,04)	6 meses
<b>Haller et al. 2010; Flaxel et al. 2010 (145, 248)</b>	214 participantes (87 avaliados em <b>Haller et al. 2010</b> )		Mediana (IQR): <sup>1</sup> 66 (60;72); <sup>2</sup> 65 (28; 88)		<sup>1</sup> 55%; <sup>2</sup> 50%		<sup>1</sup> 7,1 (6,7; 7,9); <sup>2</sup> 7,3 (6,6; 8,1)	Letras ETDRS e Snellen eq. (IQR): <sup>1</sup> 52 (41, 58); <sup>2</sup> 57 (45, 66).	Mediana (IQR): <sup>1</sup> 491 (356, 586); <sup>2</sup> 412 (337, 540)	12 meses
<b>Park et al. 2009 (247)</b>	30 participantes (33 olhos)	16 participantes/olhos	59,3 (9,8)	60,2 (9,1)	NR	NR	ng/dL: VPP: 7,64 (1,12); Controle: 7,66 (0,81).	VPP: 1,04 (0,52); Controle: NR	VPP: 456,6 (176,1); Controle: NR	12 meses

VPP: vitrectomia via pars plana; MAVC: melhor acuidade visual corrigida; IQR: intervalo interquartil; Hb1C: hemoglobina glicada; Masc.: masculino; DP: desvio padrão; NR: Não relatado.

**Tabela LLLL – Principais resultados para os estudos incluídos.**



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, Logmar, média (DP)	Espessura central macular ( $\mu\text{m}$ ), média (DP)	Fluxo sanguíneo retinal (unidade arbitrária - não definida)	Fatores associados a melhora na acuidade visual entre 0 e 6 meses (multivariado), mediana (IQR):	Fatores associados a melhora na espessura macular (OCT) entre 0 e 6 meses (multivariado), mediana (IQR):
Simunovic et al. 2014 (146)	VPP vs. observação (6 meses)	Probabilidade de atingir melhora $\geq 2$ linhas: OR = 4,44 (IC95%, 1,15; 17,13), $p=0,03$ , I $^2=26\%$ ; (favorece VPP)  Probabilidade de atingir perda $\geq 2$ linhas: OR = 0,38 (IC95%, 0,12; 1,20), $p=0,10$ , I $^2=5\%$	DMP:1,16 (IC95%, 0,67; 1,65); $p<0,001$ ; I $^2=0\%$ (Favorece VPP)	NR	NR	NR
	VPP vs. laser (6 meses)	Probabilidade de atingir melhora $\geq 2$ linhas: OR = 3,21 (IC85%, 0,78; 13,12), $p=0,10$ ; I $^2=0\%$	DMP: 1,11 (IC95%, 0,14; 2,08), $p=0,02$ ; I $^2=67\%$ (favorece VPP)	NR	NR	NR
	VPP vs. laser (12 meses)	Basal-final LOGMAR, DM: -0,07 (IC95%, -0,22; 0,07), $p=0,33$ , I $^2=0\%$	DM: 1,96 (IC95%, -113,08; 117,01), $p=0,97$ , I $^2=23\%$	NR	NR	NR
	VPP+ILM vs. VPP (6 meses)	Probabilidade de atingir melhora $\geq 2$ linhas: OR = 1,69 (IC95%, 0,34; 8,49), $P=0,86$ , I $^2=0\%$		NR	NR	NR
Raizada et al. 2015 (148)	VPP + ILM	Em 6 meses: 0,691 ( $p=0,028$ em relação ao basal);  6 meses-basal: -0,19 (0,32)	Em 6 meses: 324,3 ( $p<0,001$ em relação ao basal);  6 meses-basal: 161,36 (105,94)	NR	NR	NR
	IVB	Em 6 meses: 0,682 ( $p=0,0181$ em relação ao basal); 6 meses-basal: -0,20 (0,26), $p = 0,871$ p/ VPP vs. BIV	Em 6 meses: 248,8 ( $p<0,001$ em relação ao basal); 6 meses-basal: 108,45 (79,64), $p = 0,068$ p/ VPP vs. BIV			



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, Logmar, média (DP)	Espessura central macular ( $\mu\text{m}$ ), média (DP)	Fluxo sanguíneo retinal (unidade arbitrária - não definida)	Fatores associados a melhora na acuidade visual entre 0 e 6 meses (multivariado), mediana (IQR):	Fatores associados a melhora na espessura macular (OCT) entre 0 e 6 meses (multivariado), mediana (IQR):
Haller et al. 2010 (145, 248)	VPP	<p>3 meses: Melhora <math>\geq 10</math> letras: 22%; Piora <math>\geq 10</math> letras: 23%;</p> <p>6 meses: Melhora <math>\geq 10</math> letras: 38% (95%IC, 28%–49%); Piora <math>\geq 10</math> letras: 22% (95%IC, 13%–31%).</p> <p>12 meses* (mediana (IQR)): 20/80 (20/50 –20/160); Melhora <math>\geq 10</math> letras: 30 (38%); Piora <math>\geq 10</math> letras: 20 (26%) (95%IC, 13%–31%).</p>	<p>3 meses em relação ao basal (redução mediana): Redução <math>\geq 50\mu\text{m}</math>: 82% Redução <math>\geq 100\mu\text{m}</math>: 68% Aumento <math>\geq 50\mu\text{m}</math>: 3 (4%)</p> <p>6 meses em relação ao basal (redução mediana): Redução <math>\geq 50\mu\text{m}</math>: 82% Redução <math>\geq 100\mu\text{m}</math>: 66% Redução p/&lt;250<math>\mu\text{m}</math>: 33 (43%)</p> <p>Olhos com maior espessura macular no basal, melhoraram mais (p&lt;0,001) (dados não mostrados).</p> <p>3 e 6 meses em relação ao basal: mediana: -160<math>\mu\text{m}</math> (p&lt;0,001);</p> <p>12 meses*: Mediana (IQR): 256 (205–340); <math>\Delta</math> 12 meses basal: 153 (286–61). Redução p/&lt;250<math>\mu\text{m}</math>: 33 (47%)</p>	NR	NR	NR



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, Logmar, média (DP)	Espessura central macular ( $\mu\text{m}$ ), média (DP)	Fluxo sanguíneo retinal (unidade arbitrária - não definida)	Fatores associados a melhora na acuidade visual entre 0 e 6 meses (multivariado), mediana (IQR):	Fatores associados a melhora na espessura macular (OCT) entre 0 e 6 meses (multivariado), mediana (IQR):
Flaxel et al. 2010 (183)	VPP	6 meses: Mediana (IQR): 57 (44; 69); Snellen eq: 20/80 (20/40 a 20/125) Melhora $\geq 10$ letras: 26% (IC95%, 20-32%) Piora $\geq 10$ letras: 22% (IC95%, 17-27%);	Seis meses: Mediana (IQR): 278 $\mu\text{m}$ (216–371)	NR	Acuidade visual basal; $p < 0,001$ ; $\geq 20/40$ : -2 (-9 a +2); $< 20/40$ a $20/80$ : +1 (-8 a +9); $< 20/80$ : +4 (-6 a 13).  Peeling da membrana epiretinal; $p = 0,006$ ; Sim: -2 (-12 a +9); Não: +3 (-5 a +11);	Mudança na espessura do subcampo ( $\mu\text{m}$ ) central; $p = 0,001$ : $< 300$ : -2 (-52 a +46); 300 a $< 400$ : -84 (-128 a -38); $\geq 400$ : -182 (-304 a -84).  Acuidade visual basal; $p < 0,001$ : $\geq 20/40$ : -58 (-101 a -19); $< 20/40$ a $20/80$ : 290 (-167 a -34); $< 20/80$ : -159 (-293 a -68).  Remoção da membrana interna limitante; $p = 0,003$ : Não: -88 (-167 a +2) Sim: -106 (-231 a -51).  Anormalidades vitreoretiniais; $p = 0,006$ : Sem evidência: -85 (-167 a +1); Questionável ou definido: -104 (-201 a -39)



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, Logmar, média (DP)	Espessura central macular ( $\mu\text{m}$ ), média (DP)	Fluxo sanguíneo retinal (unidade arbitrária - não definida)	Fatores associados a melhora na acuidade visual entre 0 e 6 meses (multivariado), mediana (IQR):	Fatores associados a melhora na espessura macular (OCT) entre 0 e 6 meses (multivariado), mediana (IQR):
Park et al. 2009 (247)	VPP	<p>1 semana: 1,17 (0,51); p=0,278 em relação ao basal;</p> <p>4 semanas: 0,61 (0,36); p&lt;0,001 em relação ao basal;</p> <p>12 semanas: 0,47 (0,34); p&lt;0,001 em relação ao basal.</p>	<p>1 semana: 375,3 (138,1); p=0,007 em relação ao basal;</p> <p>4 semanas: 365,9 (129,2); p=0,004 em relação ao basal;</p> <p>12 semanas: 335,5 (125,9); p&lt;0,001 em relação ao basal.</p>	<p>1 semana: 998,6 (641,0); p=0,003 em relação ao basal;</p> <p>4 semanas: 620,6 (458,1); p=0,927 em relação ao basal;</p> <p>12 semanas: 422,6 (247,5); p=0,002 em relação ao basal; p=0,47 em relação ao controle.</p> <p>Razão Fluxo sanguíneo pós vs. pré-cirurgia:</p> <p>1 semana: Com edema persistente: 2,67 <math>\pm</math> 2,31; Edema resolvido: 1,60 (0,96); p=0,095</p> <p>4 semanas: Com edema persistente: 1,19 (0,58); Edema resolvido: 1,18 (0,88); p=0,96;</p> <p>12 semanas: Com edema persistente: 1,05 (0,54); Edema resolvido: 0,67 (0,35); p=0,02.</p>	<p>Análise Univariada:</p> <p>Facoemulsificação (NS)</p> <p>Laser periférico (NS)</p> <p>Triancinolona intravítreo (NS)</p> <p>Todos não significantes tanto para resolução do edema, quanto para melhora na acuidade visual.</p>	NR
	Controle	<p>12 semanas: 0,25 (0,26); p&lt;0,001 em relação ao basal</p>	<p>12 semanas: 220,4 (25,4); p&lt;0,001 em relação ao basal</p>	<p>12 semanas: 407,1 (265,9); p=0,021 em relação ao basal.</p>	NR	NR

\*26% dos 78 pacientes que chegaram a 12 meses já haviam recebido outras intervenções como bevacizumabe, corticoides e fotocoagulação, que podem ter interferido nos resultados para a vitrectomia; BIV: Bevacizumabe Intravítreo; OCT: Tomografia de coerência ótica; VPP: vitrectomia via pars plana; DP: Desvio padrão; NR: não reportado; IQR:





Intervalo interquartil; DMP: diferença de média padronizada; OR: Odds ratio ou razão de chances; DM: diferença de média; IC 95%: intervalo de confiança 95%; NS: Não significante; I<sup>2</sup>: estatística I<sup>2</sup> para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.



**Tabela MMMM – Principais resultados de segurança para o estudo incluído.**

Evento adverso	Autor, ano
	Haller et al. 2010 (145, 248)
	VPP
Hemorragia vítrea, n (%)	5 (6)
Anormalidades vitreomaculares, n (%)	2 (2)
Elevação da pressão intraocular, n (%)	7 (8)
Descolamento da retina, n (%)	3 (3)
Endoftalmite, n (%)	1 (1)
Visão duplicada, n (%)	2 (2)
Buraco lamelar, n (%)	1 (1)
Efusão coroidal, n (%)	1 (1)
Outros (não especificado), n (%)	2 (2)

VPP: vitrectomia via pars plana.



**Questão de Pesquisa 10:** Qual é a eficácia desses três esquemas terapêuticos (fixo, PRN, tratar e estender)?

### 1) Estratégias de Busca

As questões de pesquisa 5-10 referiram-se ao tratamento da retinopatia diabética com laser, vitrectomia ou terapia farmacológica (corticosteroides e/ou Anti-VEGFs), especificado em relação à presença ou não de edema macular, a localização do edema (centro da fóvea ou não) e extensão do tratamento (fixo, pro re nata ou tratar e estender). Dessa forma, uma única estratégia sensível de busca, descrita abaixo, foi elaborada e os resultados do processo de avaliação da elegibilidade foram estratificados de acordo com a questão de pesquisa.

#### **MEDLINE via pubmed:**

((((((((((("Light Coagulation"[Mesh] OR coagulation, light OR coagulations, light OR light coagulation OR photocoagulation OR photocoagulations OR laser photocoagulation OR laser coagulation)) OR ("Bevacizumab"[Mesh] OR avastin OR intravitreal bevacizumab)) OR ("Ranibizumab"[Mesh] OR lucentis OR intravitreal ranibizumab)) OR ("aflibercept" [Supplementary Concept] OR eylea OR intravitreal aflibercept)) OR ("Fluocinolone Acetonide"[Mesh] OR Iluvien OR intravitreal fluocinolone acetonide)) OR ("Dexamethasone"[Mesh] OR ozurdex OR intravitreal dexamethasone)) OR ("Vitrectomy"[Mesh] OR vitrectomy))) AND ("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR efficacy OR effectiveness OR safety)

OR

((("Diabetic Retinopathy"[Mesh] OR diabetic retinopathy)) AND (((fixed regimen OR fixed scheme OR fixed)) OR (PRN OR pro re nata OR pro re nata regimen OR PRN regimen OR as needed OR PRN scheme OR pro re nata scheme)) OR (Treat and extend regimen OR treat-and-extend regimen OR treat and extend scheme OR treat-and-extend scheme OR treat and extend OR treat-and-extend))

Total: 2328 referências

Data do acesso: 29/12/2016



## EMBASE

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome' OR 'safety'/exp OR safety OR 'efficacy'/exp OR efficacy OR effectiveness) AND ('bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab' OR 'avastin'/exp OR 'avastin' OR 'intravitreal bevacizumabe' OR 'ranibizumab'/exp OR 'ranibizumab' OR 'lucentis'/exp OR 'lucentis' OR 'intravitreal ranibizumab' OR 'aflibercept'/exp OR 'aflibercept' OR 'eylea'/exp OR 'eylea' OR 'intravitreal aflibercept' OR 'dexamethasone'/exp OR 'dexamethasone' OR 'ozurdex'/exp OR 'ozurdex' OR 'intravitreal dexamethasone' OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'fluocinolone acetonide' OR 'iluvien'/exp OR 'iluvien' OR 'intravitreal fluocinolone acetonide' OR 'laser coagulation'/exp OR 'laser coagulation' OR 'laser photocoagulation'/exp OR 'laser photocoagulation' OR 'vitrectomy'/exp OR 'vitrectomy' OR 'pars plana vitrectomy'/exp OR 'pars plana vitrectomy') AND [embase]/lim

OR

'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetic retinopathy' AND ('fixed regimen' OR 'fixed scheme' OR 'fixed' OR 'prn'/exp OR 'prn' OR 'pro re nata' OR 'pro re nata regimen' OR 'prn regimen' OR 'as needed' OR 'prn scheme' OR 'pro re nata scheme' OR 'treat and extend regimen' OR 'treat-and-extend regimen' OR 'treat and extend scheme' OR 'treat-and-extend scheme' OR 'treat and extend' OR 'treat-and-extend') AND [embase]/lim

Total: 2394 referências

Data de acesso: 29/12/2016

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 4.722 referências (2.328 no MEDLINE e 2.394 no Embase). Destas, 753 foram excluídas por estarem duplicadas. Três mil novecentos e sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 214 referências, correspondentes às 7 questões de pesquisa, tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

## 2) Seleção das evidências

Somente foram elegíveis estudos que consideravam pacientes com edema macular diabético e comparando esquemas de tratamento entre Anti-VEGFs (associados ou não a laser) ou entre estes e “sham”. Qualquer outra comparação não foi considerada. Estudos que não tiveram um braço específico ou majoritário com apenas um único esquema terapêutico (PRN, fixo ou



tratar e estender) foram excluídos. Ensaios clínicos contidos em revisões sistemáticas, também foram excluídos. Só foram considerados ECR não contidos nas revisões e que atendessem aos critérios acima especificados.

Quinze potenciais referências tiveram sua elegibilidade confirmada através da leitura do texto completo, sendo duas adquiridas por busca manual. Destas, 7 foram excluídas, uma por não incluir anti-VEGFs, uma por considerar pacientes sem edema macular diabético e cinco por não ter um braço específico do estudo para apenas um dos regimes terapêuticos (fixo, PRN e tratar e estender). Dessa forma, foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise (136, 222) e seis ensaios clínicos randomizados (130, 131, 194, 249-251).

### **3) Descrição dos estudos e seus resultados**

As características dos estudos incluídos encontram-se na Tabela NNNN abaixo. As características basais estão demonstradas na Tabela OOOO. A Tabela de PPPP exhibe os principais desfechos para os estudos incluídos. Nas Tabelas QQQQ e RRRR são exibidos os principais eventos adversos relatados.



**Tabela NNNN – Características dos estudos incluídos para a resposta à questão 10.**

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle/comparador	Risco de viés
<b>Revisões sistemáticas com meta-análises</b>						
<b>Korobelnik et al. 2015 (222)</b>	Revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta	Avaliar a eficácia e a segurança entre esquemas de diferentes Anti-VEGF em pacientes com EMD em diferentes estágios	11 estudos foram incluídos (população de 3323 participantes com edema macular)	AIV 2m a cada 8 semanas (fixo)	RIV 0,5 mg (PRN)	Baixo
<b>Yanagida e Ueta, 2014 (136)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a segurança do uso de ranibizumabe em estudos que avaliaram pacientes com EMD	6 estudos foram incluídos, com uma população de 2459 participantes	RIV + laser RIV	RIV ou laser Sham	Baixo
<b>Ensaio clínico randomizado</b>						
<b>Payne et al. 2017 (249) (TRES-DME)</b>	ECR fase I/II	Avaliar a segurança e eficácia do RIV associado ou não a laser em pacientes com EMD	116 pacientes (150 olhos, 137 completaram 1 ano de seguimento) com edema macular diabético envolvendo o centro da fóvea	RIV a cada 4 semanas (mensal); RIV quatro injeções mensais e depois tratar e estender (TRES)	RIV quatro injeções mensais e depois tratar e estender + laser (GILA)	Baixo
<b>Prunte et al. 2015 (250) (RETAIN)</b>	ECR fase III	Avaliar a não inferioridade do RIV no regime tratar e estender, associado ou não a laser	372 participantes (332 finalizaram o estudo, 89,2%) com diabetes mellitus tipos 1 e 2 e edema macular diabético.	RIV 0,5 mg tratar e estender + laser (RIV TE LA) RIV 0,5 mg tratar e estender (RIV TE)	RIV 0,5 mg PRN (RIV PRN)	Baixo*
<b>Gonzalez et al 2015; Do et al. 2012; Do et al. 2011 (130, 131, 251) (DA VINCI)</b>	ECR fase II	Avaliar a eficácia de diferentes doses e regimes de aflibercepte em pacientes com edema macular envolvendo o centro da fóvea	<b>Gonzalez et al. 2005:</b> 46 pacientes (37 completaram 12 meses de seguimento) com diabetes mellitus tipos I e II e EMCS; <b>Do et al. 2011 e Do et al. 2012:</b> 221 olhos, dos quais 219 foram tratados e 176 terminaram 12 meses de seguimento. Condição: diabetes mellitus tipos I e II e EMCS	AIV 0,5 mg a cada 4 semanas (0,5q4); AIV 2 mg a cada 4 semanas (2q4); AIV 2 mg a cada 8 semanas, após 3 doses mensais (2q8); e AIV 2 mg PRN, após 3 doses mensais (PRN).	Laser	Alto (randomização, sigilo de alocação, cegamento, relato seletivo (Do et al. 2012))



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle/comparador	Risco de viés
<b>Lang, 2013 (194) (RESTORE)</b>	ECR fase III de extensão	Avaliar a eficácia e a segurança do ranibizumabe 0,5 mg em pacientes com EMD, em 2 anos	240 participantes (dos 303 que completaram o estudo RESTORE principal) com edema macular diabético. 220 completaram dois anos	RIV 0,5mg PRN	Como se trata de um estudo open-label, as comparações foram feitas de acordo com os grupos do estudo principal (RIV vs. RIC+ laser vs. laser)	Baixo

Anti-VEGF: inibidor do fator de crescimento do endotélio vascular; EMD: edema macular diabético; EMCS: Edema macular clinicamente significativo; AIV: aflibercepte intravítreo; RIV: ranibizumabe intravítreo; PRN: regime Pro re nata (ou "As needed"); \*Apesar do risco de viés baixo, o estudo realizou análise de não-inferioridade considerando os pacientes entre os períodos mês 1 a mês 12, sem detalhar o quantitativo de participantes a cada mês e quantos foram imputados, o que pode ter superestimado o valor de acuidade visual a favor do regime tratar e estender (análise de superioridade foi a favor do regime PRN - Tabela 3).

**Tabela OOOO – Características basais para os estudos primários incluídos para a resposta à questão 10.**

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção, média (DP)	Idade controle, média (DP)	% sexo masc, Intervenção	% sex masc controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (score de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm), média (DP)	Sensibilidade da retina (dB), média (DP)	Seguimento
------------	---------------	------------	-------------------------------	----------------------------	--------------------------	---------------------	-----------------------	--	--	--	------------



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção, média (DP)	Idade controle, média (DP)	% sexo masc, Intervenção	% sex masc controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm), média (DP)	Sensibilidade da retina (dB), média (DP)	Seguimento
<b>Payne et al. 2017 (249) (TREX-DME)</b>	Mensal: 30 olhos TREX: 60 olhos GILA: 60 olhos		Mensal: 58,7 TREX: 59,4 GILA: 59,9		Mensal: 47% TREX: 47% GILA: 60%		NR	<b>MAVC (letras ETDRS (eq, Snellen)):</b> Mensal: 65,1 (20/60); TREX: 64,1 (20/70) GILA: 65,1 (20/60)	Mensal: 434 TREX: 475 GILA: 480	NR	12 meses
<b>Prunte et al. 2015 (250) (RETAIN)</b>	RIV TE LA: 117 RIV TE: 125	RIV PRN: 117	RIV TE LA: 63,7 (9,1) RIV TE: 63,0 (9,8)	RIV PRN: 64,5 (9,7)	RIV TE LA: 78 (64,5) RIV TE: 77 (60,2)	RIV PRN: 77 (62,6)	RIV TE LA: 7,8 (1,4) RIV TE: 7,9 (1,3) RIV PRN: 8,0 (1,2)	<b>Escore de letras (DP):</b> RIV TE LA: 61,7 (12,2) RIV TE: 63,9 (10,8) RIV PRN: 64,7 (10,2)	RIV TE LA: 480,7 (165,0) RIV TE: 452,4 (131,2) RIV PRN: 432,5 (129,9)	NR	24 meses
<b>Gonzalez et al. 2015 (251)</b>	0,5q4: 10; 2q4: 7; 2q8: 8; 2PRN: 10	Laser: 11	64,7 (7,9); 57,7 (5,4); 57,5 (11,9); 58,8 (10,2),	65,0 (6,7)	6 (60,0); 3 (42,9); 3 (37,5); 6 (60,0),	9 (81,8)	NR	<b>Letras ETDRS (DP):</b> 0,5q4: 57,0 (15,1); 2q4: 60,4 (13,6); 2q8: 63,6 (9,8); 2PRN: 66,3 (10,9), Laser: 60,2 (7,8)	NR	<b>OCT central:</b> 0,5q4: 6,14 (4,90); 2q4: 8,79 (5,68); 2q8: 4,25 (3,77); 2PRN: 7,93 (5,14), Laser: 5,65 (5,18)	12 meses
<b>Lang et al. 2013 (194)</b>	240 pacientes (83 prévio RIV 0,5mg; 83 prévio RIV + laser; e 74 prévio laser)		RIV 0,5: 62,9 (9,29) RIV + laser: 64,0 (8,15) Laser: 63,5 (8,81)		RIV 0,5: 73 (62,9) RIV + laser: 70 (59,3) Laser: 58 (52,3)		NR	<b>Score de letra:</b> RIV 0,5: 64,8 (10,11) RIV + laser: 63,4 (9,99) Laser: 62,4 (11,11)	RIV 0,5: 426,6 (118,01) RIV + laser: 416,4 (119,91) Laser: 412,4 (123,95)	NR	24 meses





Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção, média (DP)	Idade controle, média (DP)	% sexo masc, Intervenção	% sex masc controle	HbA1c (%), média (DP)	Acuidade visual (score de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm), média (DP)	Sensibilidade da retina (dB), média (DP)	Seguimento
Do et al. 2012; Do et al. 2011 (130, 131)	0,5q4: 44;	Laser: 44	0,5q4: 62,3 (10,7);	64,0 (8,1)	0,5q4: 54,5;	61,4	0,5q4: 8,10 (1,91);	<b>Letras ETDRS:</b> 0,5q4: 59,3 (11,2);	0,5q4: 426,1 (128,3);	NR	6 meses e 12 meses
	2q4: 44;		2q4: 62,1 (10,5);		2q4: 61,4;		2q4: 8,08 (1,94);		2q4: 456,6 (135,0);		
	2q8: 42;		2q8: 62,5 (11,5);		2q8: 52,8;		2q8: 7,85 (1,72);		2q8: 434,8 (111,8);		
	2PRN: 45		2PRN: 60,7 (8,7)		2PRN: 64,4		2PRN: 7,97 (1,71)		2PRN: 426,6 (152,4)		
							Laser: 7,93 (1,84)		Laser: 440,6 (145,4)		

PRN: esquema Pro Re Nata (*as needed*); RIV: ranibizumabe intravítreo; Observação: para melhor entendimento da codificação dos esquemas terapêuticos veja Tabela 1; RIV: ranibizumabe intravítreo; TREX: RIV quatro injeções mensais e depois tratar e estender; RIV TE LA: RIV 0,5 mg tratar e estender + laser; RIV TE: RIV 0,5 mg tratar e estender; GILA: RIV quatro injeções mensais e depois tratar e estender + laser; MAVC: melhor acuidade visual ajustada; HbA1c: hemoglobina glicada; Masc.: masculino; DP: desvio padrão; NR: não reportado.



**Tabela PPPP – Principais desfechos para os estudos incluídos para a resposta à questão 10.**

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual	Nº médio de injeções (DP)	Sensibilidade da retina	Espessura central macular (µm), média (DP)
<b>Revisão sistemática com meta-análise</b>					
<b>Método MTC:</b>					
		MAVC (mudança desde o basal) [int. credibilidade 95%]: EF: MD= 4,67 [2,45–6,87]; (favorece AIV) EA: MD= 4,67 [1,85–7,52]. (Favorece AIV)			
		Ganho ≥ 10 letras ETDRS [int. credibilidade 95%]: EF: RR = 1,32 [0,98–1,78]; OR = 1,64 [0,97–2,78]; (NS) EA: RR = 1,19 [0,90–1,57]; OR = 1,59 [0,75–3,35]. (NS)			
		Perda ≥ 10 letras ETDRS [int. credibilidade 95%]: EF: RR = 0,27 [0,07–0,90]; OR = 0,27 [0,07–0,90]; (favorece AIV) EA: RR = 0,28 [0,06–1,29]; OR = 0,26 [0,05–1,31]. (NS)			
<b>Korobelnik et al. 2015 (222)</b>	AIV vs. RIV (12 meses)	Ganho ≥ 15 letras ETDRS [int. credibilidade 95%]: EF: RR = 1,78 [0,96–3,29]; OR = 1,90 [0,95–3,75]; (NS) EA: RR = 1,42 [0,93–2,24]; OR = 1,87 [0,87–4,16]. (NS)	NR	NR	NR
		Perda ≥ 15 letras ETDRS [int. credibilidade 95%]: EF: RR = 0,13 [0,004–1,35]; OR = 0,13 [0,004–1,35]; (NS) EA: RR = 0,14 [0,007–1,52]; OR = 0,14 [0,006–1,53]. (NS)			
<b>Método Bucher:</b>					
		MAVC (mudança desde o basal) [IC 95%]: EF: DM = 4,82 [2,52–7,11]; (favorece AIV) EA: DM = 4,82 [2,52–7,11]. (Favorece AIV)			
		Ganho ≥ 10 letras ETDRS [IC 95%]: EF: RR = 0,993 [0,65–1,52]; OR = 1,32 [0,74–2,35];			



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual	Nº médio de injeções (DP)	Sensibilidade da retina	Espessura central macular (µm), média (DP)
		(NS) EA: RR = 1,00 [0,60–1,66]; OR = 1,32 [0,65–2,68]. (NS)			
		Perda ≥ 10 letras ETDRS [IC 95%]: EF: RR = 0,31 [0,09–1,04]; (NS) OR = 0,28 [0,08–0,99]; (favorece AIV limítrofe) EA: RR = 0,31 [0,09–1,09]; (NS) OR = 0,27 [0,08–0,94] (favorece AIV limítrofe).			
		Ganho ≥ 15 letras ETDRS [IC 95%]: EF: RR = 1,49 [0,78–2,85]; OR = 1,74 [0,83–3,65]; (NS) EA: RR = 1,49 [0,78–2,85]; OR = 1,74 [0,83–3,65]. (NS)			
		Perda ≥ 15 letras ETDRS [IC 95%]: EF: RR = 0,24 [0,03–1,90]; OR = 0,23 [0,03–1,86]; (NS) EA: RR = 0,26 [0,03–2,11]; OR = 0,23 [0,03–1,86]. (NS)			
<b>Ensaio clínico randomizado</b>					
<b>12 meses:</b>					
<b>Payne et al. 2017 (249)</b>	Mensal TREGILA	Mensal: +8,6 letras; TREG: +9,6 letras; GILA: +9,5 letras. p=0,80 (entre grupos)	Mensal: 13,2 TREG: 10,7 GILA: 10,1 p<0,001 p/TREG vs. mensal e GILA vs. mensal. P = 0,246 p/GILA vs. TREGMáx.	NR	12 meses: Mensal: -123 TREG: -143 GILA: -166; p=0,47 (entre grupos)
		<b>Ganho ≥ 10 letras:</b> Mensal: 12 (41%) TREG: 21 (40%) GILA: 25 (45%)	Intervalo (sem aplicação): TREG: 8,1 semanas GILA: 9,2 semanas p<0,001 para as duas coortes se comparadas à mensal		
		<b>Ganho ≥ 15 letras:</b> Mensal: 7 (24%) TREG: 14 (27%) GILA: 18 (32%)			
		<b>Perda ≥ 10 letras:</b> TREG: 1 olho (não houve perda para os demais regimes)			



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual	Nº médio de injeções (DP)	Sensibilidade da retina	Espessura central macular (µm), média (DP)
Prunte et al. 2015 (250)	RIV TE LA**	<b>Diferença média MAVC</b>	12,4 (3,8)	NR	% mudança 12 meses (DP): -27,09 (22,992)
		Avaliação da não inferioridade <sup>§</sup> x RIV PRN (basal - 1 a 12 meses): 0,39 (IC95%, -1,03; 1,81) p<0,001			% mudança 24 meses (DP): -32,03 (25,628)
		Teste de superioridade x RIV PRN (basal - 1 a 24 meses): -0,30 (IC95%, -1,32; 1,92), p = 0,692			Teste de superioridade x RIV PRN (basal - 1a 12 meses): 0,82 (IC95%, -4,6; 8,2), p = 0,218
		mudança 12 meses (DP): 6,79 (6,999) mudança 24 meses (DP): 8,30 (8,129)			Teste de superioridade x RIV PRN (basal - 1a 24 meses): 3,01 (IC95%, -3,26; 9,29), p = 0,0467
	RIV TE**	<b>Diferença média MAVC</b>	12,8 (3,7)	NR	% mudança 12 meses (DP): -24,35 (22,027)%
		Avaliação da não inferioridade <sup>§</sup> x RIV PRN (basal - 1 a 12 meses): 0,19 (IC95%, -1,21; 1,59) p<0,001			Mudança 24 meses (DP): -24,98 (26,414)
		Teste de superioridade x RIV PRN (basal - 1 a 24 meses): -0,54 (IC95%, -1,06; 2,13), p = 0,519			Teste de superioridade x RIV PRN (basal - 1 a 12 meses): -0,02 (IC95%, -5,25; 5,22), p = 0,738
		Mudança 12 meses: 6,80 (8,726) Mudança 24 meses: 6,49 (10,854)			Teste de superioridade x RIV PRN (basal - 1a 24 meses): -1,23 (IC95%, -7,34; 4,87), p = 0,9360
	RIV PRN**	Mudança 12 meses: 7,44 (8,457) Mudança 24 meses: 8,06 (8,462)	10,7 (5,6)		% mudança 12 meses (DP): -23,16 (22,362) % mudança 24 meses (DP): -24,97 (26,678)
Gonzalez et al. 2015 (251)	0,5q4		11,1 (3,3)	NR	NR
	2q4		12,0 (1,5)	NR	NR
	2q8		8,0 (0,0)	Melhora sign. 52 semanas em relação ao basal (valores não mostrados)	NR



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual	Nº médio de injeções (DP)	Sensibilidade da retina	Espessura central macular (µm), média (DP)
	2PRN		6,1 (3,9)	Melhora sign. 24 e 52 semanas em relação ao basal (valores não mostrados)	NR
	AIV agregado	Semana 24: 2,5 a 13,1 letras semana 52: 5,4 a 16,3 letras	NR	Melhora Sign. 24 semanas em relação ao basal vs. laser	NR
	Laser	Semana 24: 0,9 letras; semana 52: 3,3 letras.	NA	NR	
		<b>MAVC letras (DP):</b>			
	Prévio RIV 0,5 mg	12 meses: +7,9 (7,4) 24 meses: 7,9 (9,0)  >78 letras (24 meses): 38,6%	Após 24 meses: 11,3 (5,6)	NR	Redução em 12 meses: -127,8; Redução em 24 meses: -140,6
		<b>MAVC letras (DP):</b>			
<b>Lang et al. 2013 (194)</b>	Prévio RIV 0,5 mg + laser	12 meses: +7,1 (7,3) 24 meses: 6,7 (7,9)  >78 letras (24 meses): 21,7%	Após 24 meses: 11,0 (5,6)	NR	Redução em 12 meses: -139,7; Redução em 24 meses: -133
		<b>MAVC letras:</b>			
	Prévio laser	12 meses: +2,3 (9,6) 24 meses: 5,4 (9,0)  >78 letras (24 meses): 18,9%	Após 24 meses: 4,1 (3,6)	NR	Redução em 12 meses: -63,3 Redução em 24 meses: -126,6



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual	Nº médio de injeções (DP)	Sensibilidade da retina	Espessura central macular (µm), média (DP)
Do et al. 2012; Do et al. 2011* (130, 131)	0,5q4	Ganho ≥ 10 letras (semana 24): 50% Ganho ≥ 15 letras (semana 24): 34% Ganho ≥ 0 letras (semana 24): 77% Ganho ≥ 10 letras (semana 52): 57%  ETDRS letras 24 meses: +8,6; p = 0,0054 em relação ao laser	Após 48 semanas: 11,7 (2,49)	NR	24 semanas: -144,6; p = 0,0002 em relação ao laser
	2q4	Ganho ≥ 10 letras (semana 24): 64% Ganho ≥ 15 letras (semana 24): 32% Ganho ≥ 0 letras (semana 24): 89% Ganho ≥ 10 letras (semana 52): 71%  ETDRS letras 24 meses: +11,4; p<0,0001 em relação ao laser	Após 48 semanas: 10,8 (2,87)	NR	24 semanas: -194,5; p<0,0001 em relação ao laser
	2q8	Ganho ≥ 10 letras (semana 24): 43% Ganho ≥ 15 letras (semana 24): 17% Ganho ≥ 0 letras (semana 24): 93% Ganho ≥ 10 letras (semana 52): 45%  ETDRS letras 24 meses: +8,5; p = 0,0085 em relação ao laser	Após 48 semanas: 7,2 (1,74)	NR	24 semanas: -127,3; p = 0,0066 em relação ao laser
	2PRN	Ganho ≥ 10 letras (semana 24): 58% Ganho ≥ 15 letras (semana 24): 27% Ganho ≥ 0 letras (semana 24): 93% Ganho ≥ 10 letras (semana 52): 91%  ETDRS letras 24 meses: +10,3; p = 0,0004 em relação ao laser.	Após 48 semanas: 7,4 (3,19)	NR	24 semanas: -153,3; p<0,001 em relação ao laser



Autor, ano	Grupo	Acuidade visual	Nº médio de injeções (DP)	Sensibilidade da retina	Espessura central macular (µm), média (DP)
<b>Faixa de melhora BCVA:</b>					
	AIV agregado	24 semanas: +8,5 a +11,4 letras; (p=0,0085 para todos os grupos AIV vs. laser) 52 semanas: +9,7 a +13,1 letras. (p<0,001 para todos os grupos AIV vs. laser); Ganho ≥ 10 letras (semana 24): 64% Ganho ≥ 15 letras (semana 24): 34% Ganho ≥ 0 letras (semana 24): 93% Ganho ≥ 15 letras (semana 52): p<0,001 para todos os grupos AIV vs. laser, exceto 2q8.	NR	NR	Redução em 24 semanas: variando de 127,3 a 194,5 µm (todos os regimes de AIV), p=0,0066 em relação ao laser Redução em 52 semanas: p<0,0001 para todos os regimes de AIV vs. laser.
	Laser	Ganho ≥ 10 letras (semana 24): 21% Ganho ≥ 15 letras (semana 24): 32% Ganho ≥ 0 letras (semana 24): 68% Ganho ≥ 10 letras (semana 52): 30% ETDRS letras 24 meses: +2,5	NA	NR	Redução de 67,9 µm em 24 semanas

\*O estudo cita que não utilizou poder estatístico para detectar diferenças entre os diversos regimes de tratamento, por isso diferenças estatísticas entre os regimes de aflibercepte não foram mostrados; \*\*o estudo realizou análise de não-inferioridade considerando os pacientes entre os períodos mês 1 a mês 12, sem detalhar o quantitativo de participantes a cada mês e quantos foram imputados, o que pode ter superestimado o valor de acuidade visual a favor do regime tratar e estender (análise de superioridade foi a favor do regime PRN), devido a isso somente foram relatados valores de diferença entre basal, 12 e 24 meses; †Não inferioridade assumida quando a diferença entre esquemas tratar e estender vs. PRN for <4; AIV: Aflibercepte intravítreo; RIV: ranibizumabe intravítreo; MAVC: Melhor acuidade visual corrigida; BCVA: acuidade visual melhor corrigida; DP: Desvio Padrão; EF: Efeito fixo; EA: Efeito aleatório; OR: odds ratio; RR: Risco relativo; NR: Não relatado. Obs: para melhor entendimento da codificação dos esquemas terapêuticos veja Tabela 1; O estudo de Yanagida e Ueta, 2014, não apresenta resultados de eficácia de acordo com os Seleção das evidências (desfechos de segurança na Tabela 4).



Tabela QQQQ – Eventos adversos mais frequentes relatados pelas revisões sistemáticas inclusas.

Evento Adverso	Autor, ano					
	Korobelnik et al. 2015 (222)	Yanagida e Ueta, 2014 (136) (Rate ratio (IC95%))				
	AIV (fixo) vs. RIV (PRN) método MTC [interv. Credibilidade]	Valor p	READ-2	RESTORE	RISE e RIDE	Total
<b>Eventos adversos gerais</b>						
<b>Todos eventos adversos, n (%)</b>	EF: RR = 0,79 [0,55–1,10]; OR = 0,61 [0,29–1,26]; EA: RR = 0,88 [0,64–1,15]; OR = 0,58 [0,18–1,82].	NS	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos adversos graves</b>	EF: RR = 0,76 [0,47–1,26]; OR = 0,71 [0,39–1,32]; EA: RR = 0,82 [0,47–1,42]; OR = 0,74 [0,31–1,72].	NS	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos adversos oculares graves</b>	EF: RR = 0,28 [0,06–1,24]; OR = 0,27 [0,05–1,25]; EA: RR = 0,30 [0,05–2,49]; OR = 0,28 [0,05–2,58].	NS	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos adversos não oculares graves</b>	EF: RR = 0,60 [0,32–1,14]; OR = 0,53 [0,24–1,17]; EA: RR = 0,67 [0,29–1,66]; OR = 0,53 [0,12–2,11].	NS	NR	NR	NR	NR
<b>Todos eventos oculares</b>	EF: RR = 0,75 [0,54–1,05]; OR = 0,60 [0,32–1,09]; EA: RR = 0,85 [0,58–1,25]; OR = 0,58 [0,16–1,87].	NS	NR	NR	NR	NR
<b>Todos eventos não oculares</b>	EF: RR = 1,09 [0,87–1,40]; OR = 1,27 [0,65–2,42]; EA: RR = 1,03 [0,80–1,56]; OR = 1,22 [0,23–6,18].	NS	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos adversos oculares</b>						
<b>Dor ocular, n (%)</b>	EF: RR = 0,98 [0,38–2,70]; OR = 0,97 [0,34–2,94]; EA: RR = 0,96 [0,23–3,91]; OR = 0,95 [0,17–4,75].	NS	NR	NR	NR	NR
<b>Catarata, n (%)</b>	EF: RR = 3,93 [0,77–32,74]; OR = 4,09 [0,76–34,86]; EA: RR = 3,83 [0,52–43,72]; OR = 4,16 [0,49–50,98].	NS	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos adversos sistêmicos</b>						
<b>HAS</b>	EF: RR = 0,95 [0,44–2,07]; OR = 0,95 [0,40–2,22]; EA: RR = 0,95 [0,37–2,55]; OR = 0,94 [0,28–3,14].	NS	NR	NR	NR	NR
<b>Todas as causas de morte, n (%)</b>	EF: RR = 2,90 [0,20–50,4]; OR = 3,06 [0,18–60,01]; EA: RR = 2,76 [0,13–79,02]; OR = 2,83 [0,11–85,27].	NS	1,59 (0,05–48,89); p=0,792	0,98 (0,60–1,59); p=0,939	1,11 (1,00–1,23); p=0,04	1,082 (0,997–1,175); p=0,133 (o modelo final com ajuste pelos dois estudos que consideraram esquema PRN, não mostrou relação significativa com o risco de morte)





NR: Não relatado; NS: Não significante; EF: efeito fixo; EA: Efeito aleatório; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo; AIV: aflibercepte intravítreo; RIV: Ranibizumabe intravítreo; PRN (Pro re nata).

**Tabela RRRR – Eventos adversos mais frequentes relatados pelos ensaios clínicos randomizados inclusos.**

Evento Adverso	Autor, ano													
	Gonzalez et al. 2015 <sup>1</sup> ; Do et al. 2012; Do et al. 2011* (130, 131, 251)					Lang et al. 2013 (194)			Payne et al. 2017 (249)			Prunte et al. 2015 (250)		
	Laser	0,5q4	2q4	2q8	2PRN	Prévio RIV 0,5 mg	Prévio RIV 0,5 mg + laser	Prévio laser	Mensal	TREX	GILA	RIV TE LA	RIV TE	RIV PRN
<b>Eventos adversos gerais</b>														
<b>Todos eventos adversos, n (%)</b>	7 (63) <sup>1</sup>	9 (90) <sup>1</sup>	NR	NR	6 (60) <sup>1</sup>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Eventos adversos graves</b>	1 (9) <sup>1</sup>	1 (10) <sup>1</sup>	1 (63) <sup>1</sup>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Todos eventos oculares</b>	NR	NR	NR	NR	NR	45 (54.2)	47 (56.6)	39 (52.7)	NR	NR	NR	58 (46.0)	63 (50.0)	46 (39.0)
<b>Todos eventos não oculares</b>	NR	NR	NR	NR	NR	58 (69.9)	61 (73.5)	59 (79.7)	NR	NR	NR	97 (77.0)	99 (78.6)	83 (70.3)
<b>Eventos adversos oculares</b>														
<b>Dor ocular, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	14 (16.9)	9 (10.8)	12 (16.2)	NR	NR	NR	8 (6.3)	7 (5.6)	3 (2.5)
<b>Hemorragia conjuntiva, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	8 (9.6)	9 (10.8)	0 (0.0)	NR	NR	NR	5 (4.0)	11 (8.7)	6 (5.1)
<b>Olho seco, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6 (4.8)	3 (2.4)	4 (3.4)
<b>Hemorragia retina, n(%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (1.6)	3 (2.4)	0
<b>Hemorragia vítrea, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	4 (7)	1 (2)	8 (6.3)	2 (1.6)	0
<b>Hiperemia conjuntiva, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	8 (9.6)	6 (7.2)	6 (8.1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Conjuntivite, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6 (4.8)	2 (1.6)	0 (0.0)
<b>Ceratite, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0.8)	3 (2.4)	0
<b>Catarata, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	5 (6.0)	10 (12.0)	11 (14.9)	1 (3)	3 (5)	4 (7)	5 (4.0)	7 (5.6)	7 (5.9)
<b>Elevação pressão ocular, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (7)	1 (2)	3 (5)	2 (1.6)	7 (5.6)	5 (4.2)



Evento Adverso	Autor, ano													
	Gonzalez et al. 2015 <sup>5</sup> ; Do et al. 2012; Do et al. 2011* (130, 131, 251)					Lang et al. 2013 (194)			Payne et al. 2017 (249)			Prunte et al. 2015 (250)		
	Laser	0,5q4	2q4	2q8	2PRN	Prévio RIV 0,5 mg	Prévio RIV 0,5 mg + laser	Prévio laser	Mensal	TREX	GILA	RIV TE LA	RIV TE	RIV PRN
Hipertensão ocular, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7 (5.6)	2 (1.6)	3 (2.5)
Glaucoma, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)
Membrana epiretinal, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (7)	2 (3)	1 (2)	NR	NR	NR
Edema retinal diabético, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	5 (6.0)	3 (3.6)	3 (4.1)	NR	NR	NR	4 (3.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
Edema macular, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.7)
Sensação de corpo estranho no olho, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	5 (6.0)	7 (8.4)	2 (2.7)	3 (10)	10 (17)	10 (17)	0	1 (0.8)	4 (3.4)
Descolamento posterior do vítreo, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7 (23)	5 (8)	4 (7)	NR	NR	NR
Perda de visão, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	5 (8)	1 (2)	NR	NR	NR
Secreção ocular, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	2 (2.4)	5 (6.0)	2 (2.7)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Prurido/irritação ocular, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	2 (2.4)	3 (3.6)	5 (6.8)	NR	NR	NR	2 (1.6)	4 (3.2)	2 (1.7)
Fibrose macular, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (2.4)	0	0
Lacrimação exacerbada, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	2 (2.4)	4 (4.8)	4 (5.4)	NR	NR	NR	1 (0.8)	4 (3.2)	0
<b>Eventos adversos sistêmicos</b>														
Nasofaringite, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	13 (15.7)	13 (15.7)	19 (25.7)	NR	NR	NR	11 (8.7)	10 (7.9)	8 (6.8)
Cistite, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (1.6)	2 (1.6)	6 (5.1)
Bronquite, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11 (8.7)	1 (0.8)	5 (4.2)
Anemia, n (%)	0	1 (2,3)	2 (4,5)	0	0	NR	NR	NR	1 (3)	2 (3)	4 (7)	4 (3.2)	5 (4.0)	5 (4.2)



Evento Adverso	Autor, ano													
	Gonzalez et al. 2015 <sup>1</sup> ; Do et al. 2012; Do et al. 2011* (130, 131, 251)					Lang et al. 2013 (194)			Payne et al. 2017 (249)			Prunte et al. 2015 (250)		
	Laser	0,5q4	2q4	2q8	2PRN	Prévio RIV 0,5 mg	Prévio RIV 0,5 mg + laser	Prévio laser	Mensal	TREX	GILA	RIV TE LA	RIV TE	RIV PRN
Sangue na urina, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (4.2)
Diarreia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4 (3.2)	4 (3.2)	7 (5.9)
Alergia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (10)	7 (12)	3 (5)	NR	NR	NR
Gastroenterite, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (7)	0	2 (3)	NR	NR	NR
Infec. de tecido mole/pele, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (3)	10 (17)	9 (15)	NR	NR	NR
Infec. Respiratória, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	10 (33)	18 (30)	12 (20)	NR	NR	NR
Infec. Trato urinário inferior, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (7)	3 (5)	3 (5)	9 (7.1)	11 (8.7)	5 (4.2)
Desidratação, n (%)	0	0	0	2 (4,8)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hiper/hipoglicemia, n (%)	0	0	2 (4,5)	0	0	NR	NR	NR	6 (20)	8 (13)	9 (15)	NR	NR	NR
Hiperlipidemia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (10)	4 (2)	1 (7)	NR	NR	NR
Mal-estar, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (10)	1 (2)	0	NR	NR	NR
Deficiência de testosterona, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (7)	1 (2)	0	NR	NR	NR
IM, n (%)	0	3 (6,8)	0	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
HAS	0	0	2 (4,5)	1 (2,4)	0	10 (12.0)	9 (10.8)	6 (8.1)	5 (17) piora	16 (27) piora	18 (30) piora	20 (15.9)	18 (14.3)	8 (6.8)
Todas as causas de morte, n (%)	1 (2,3)	1 (2,3)	3 (6,8)	2 (4,5)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Falha cardíaca congestiva, n (%)	0	0	3 (6,8)	1 (2,4)	2 (4,4)	NR	NR	NR	1 (3)	6 (10)	7 (12)	NR	NR	NR
Celulite, n (%)	0	3 (6,8)	2 (4,5)	0	1 (2,2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor torácica, n (%)	0	0	2 (4,5)	0	3 (6,7)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tonteira, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4 (13)	1 (2)	1 (2)	NR	NR	NR
AVC, n (%)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (4,5)	0	0	NR	NR	NR	0	0	3 (5)	NR	NR	NR



Evento Adverso	Autor, ano													
	Gonzalez et al. 2015 <sup>1</sup> ; Do et al. 2012; Do et al. 2011* (130, 131, 251)					Lang et al. 2013 (194)			Payne et al. 2017 (249)			Prunte et al. 2015 (250)		
	Laser	0,5q4	2q4	2q8	2PRN	Prévio RIV 0,5 mg	Prévio RIV 0,5 mg + laser	Prévio laser	Mensal	TREX	GILA	RIV TE LA	RIV TE	RIV PRN
<b>Artralgia, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	6 (7.2)	0 (0.0)	3 (4.1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Influenza, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	6 (7.2)	5 (6.0)	10 (13.5)	NR	NR	NR	9 (7.1)	10 (7.9)	8 (6.8)
<b>Fratura, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	4 (7)	NR	NR	NR
<b>Paralisia nervo cranial, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1 (2)	3 (5)	NR	NR	NR
<b>Dor lombar, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	5 (6.0)	4 (4.8)	7 (9.5)	8 (27)	7 (12)	12 (20)	8 (6.3)	10 (7.9)	3 (2.5)
<b>Queda, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	5 (6.0)	2 (2.4)	3 (4.1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Edema periférico, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7 (5.6)	5 (4.0)	3 (2.5)
<b>Dor nas extremidades, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Insuf. Renal, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (3)	0	6 (10)	NR	NR	NR
<b>Cefaleia, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	3 (3.6)	4 (4.8)	4 (5.4)	7 (23)	10 (17)	9 (15)	NR	NR	NR
<b>Tosse, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (5.4)	NR	NR	NR	NR	NR	NR

\* Para os estudos de Do et al. 2012 e Do et al. 2011, apenas foram apresentados os resultados de segurança do seguimento mais longo (52 semanas); Inf.: Infecções; Insf.: insuficiência; NR: não relatado.



## REFERÊNCIAS:

1. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *The New England journal of medicine*. 2012;366(13):1227-39.
2. Mendanha DBdA, Abrahão MM, Vilar MMC, Nassaralla Junior JJ. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2016;75:443-6.
3. Cavallerano J.D. SDK, Haman R.N., Aiello L.P. Ophthalmic Complications in older adults with diabetes. In: Lipsitz MNMLA, editor. *Geriatric Diabetes: Informa Healthcare*; 2007.
4. Lumbroso B. RM, Savastano M.C. Diabetic Retinopathy. In: Lumbroso B. RM, Savastano M.C., editor. *Diabetic Retinopathy*. India: Jaypee Brothers medical Publishers; 2015.
5. WHO. Global Prevalence of Diabetes Mellitus and Its Complications. In: Organization WH, editor. *Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus: Report of a WHO Consultation in Geneva, Switzerland, 9-11 november 2005 Geneva: WHO; 2006*.
6. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44(8):968-83.
7. Alva ML, Gray A, Mihaylova B, Leal J, Holman RR. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: new results from the UKPDS (UKPDS 84). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(4):459-66.
8. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G, Lachin JM, Genuth S, Cleary P, et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *The New England journal of medicine*. 2000;342(6):381-9.
9. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, Group UKPDS. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(11):1631-40.
10. Aiello LP. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):17-23.
11. Genuth S, Sun W, Cleary P, Sell DR, Dahms W, Malone J, et al. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(11):3103-11.
12. Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, Summanen P, Groop PH. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1315-9.
13. Jin P, Peng J, Zou H, Wang W, Fu J, Shen B, et al. The 5-year onset and regression of diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetes patients. *PloS one*. 2014;9(11):e113359.



14. Jin P, Peng J, Zou H, Wang W, Fu J, Shen B, et al. A five-year prospective study of diabetic retinopathy progression in chinese type 2 diabetes patients with "well-controlled" blood glucose. *PLoS one*. 2015;10(4):e0123449.
15. Klein R KB, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII: The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1801-15.
16. Klein R KM, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-68.
17. Klein R KM, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503.
18. Liu Y, Wang M, Morris AD, Doney AS, Leese GP, Pearson ER, et al. Glycemic exposure and blood pressure influencing progression and remission of diabetic retinopathy: a longitudinal cohort study in GoDARTS. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3979-84.
19. Pan J, Li Q, Zhang L, Jia L, Tang J, Bao Y, et al. Serum glycated albumin predicts the progression of diabetic retinopathy--a five year retrospective longitudinal study. *Journal of diabetes and its complications*. 2014;28(6):772-8.
20. Stratton I, Kohner E, Aldington S, Turner R, Holman R, Manley S, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.
21. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2473-81.
22. Rani PK, Raman R, Gupta A, Pal SS, Kulothungan V, Sharma T. Albuminuria and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 12). *Diabetol Metab Syndr*. 2011;3(1):9.
23. Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, Coracina A, Iori E, Tiengo A, et al. Concomitance of diabetic retinopathy and proteinuria accelerates the rate of decline of kidney function in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2026-31.
24. Benarous R, Sasongko M, Qureshi S, Fenwick E, Dirani M, Wong T, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(10):7464-9.
25. Miljanovic B, Glynn R, Nathan D, Manson J, Schaumberg D. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(11):2883-92.
26. ICO. ICoO-. Updated 2017 - ICO Guidelines for Diabetic Eye Care: ICO; 2017.



27. Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA. The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2205-9.
28. Ahsan S, Basit A, Ahmed KR, Ali L, Shaheen F, Ulhaque MS, et al. Diagnostic accuracy of direct ophthalmoscopy for detection of diabetic retinopathy using fundus photographs as a reference standard. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2014;8(2):96-101.
29. Aptel F, Denis P, Rouberol F, Thivolet C. Screening of diabetic retinopathy: effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital fundus photography. *Diabetes & metabolism*. 2008;34(3):290-3.
30. Boucher MC, Gresset JA, Angioi K, Olivier S. Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydriatic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2003;38(7):557-68.
31. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001;108(3):572-85.
32. Chia DSY, Yap EY. Comparison of the effectiveness of detecting diabetic eye disease: Diabetic retinal photography versus ophthalmic consultation. *Singapore Medical Journal*. 2004;45(6):276-9.
33. Chun DW, Bauer RM, Ward TP, Dick li JSB, Bower KS. Evaluation of digital fundus images as a diagnostic method for surveillance of diabetic retinopathy. *Military Medicine*. 2007;172(4):405-10.
34. Emanuele N, Klein R, Moritz T, Davis MD, Glander K, Anderson R, et al. Comparison of dilated fundus examinations with seven-field stereo fundus photographs in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Journal of diabetes and its complications*. 2009;23(5):323-9.
35. Gresset J.A. BMC, Angioi-Duprez K., Olivier S., Perrier M. Comparison of Two, Three and Four 45-degree Image Fields with the Topcon CRW6 Non-mydriatic Camera for the Screening of Diabetic Retinopathy. *ARVO Annual Meeting Abstract, May 2003: Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 2003. p. 3954.
36. Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, White MC, Vora J. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1995;311(7013):1131-5.
37. Herbert HM, Jordan K, Flanagan DW. Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? *Eye (London, England)*. 2003;17(4):497-500.
38. Kalm H, Egertsen R, Blohme G. Non-stereo fundus photography as a screening procedure for diabetic retinopathy among patients with type II diabetes. Compared with 60D enhanced slit-lamp examination. *Acta ophthalmologica*. 1989;67(5):546-53.
39. Kerr D, Cavan DA, Jennings B, Dunnington C, Gold D, Crick M. Beyond retinal screening: digital imaging in the assessment and follow-up of patients with diabetic retinopathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(10):878-82.



40. Kinyoun JL, Martin DC, Fujimoto WY, Leonetti DL. Ophthalmoscopy versus fundus photographs for detecting and grading diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(6):1888-93.
41. Klein R, Klein BE, Neider MW, Hubbard LD, Meuer SM, Brothers RJ. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology*. 1985;92(4):485-91.
42. Kleinstein RN, Roseman JM, Herman WH, Holcombe J, Louv WC. Detection of diabetic retinopathy by optometrists. *Journal of the American Optometric Association*. 1987;58(11):879-82.
43. Kuo HK, Hsieh HH, Liu RT. Screening for diabetic retinopathy by one-field, non-mydriatic, 45 degrees digital photography is inadequate. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2005;219(5):292-6.
44. Lawrence MG. The accuracy of digital-video retinal imaging to screen for diabetic retinopathy: an analysis of two digital-video retinal imaging systems using standard stereoscopic seven-field photography and dilated clinical examination as reference standards. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2004;102:321-40.
45. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *American journal of ophthalmology*. 2002;134(2):204-13.
46. Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(4):403-7.
47. Maberley D, Cruess AF, Barile G, Slakter J. Digital photographic screening for diabetic retinopathy in the James Bay Cree. *Ophthalmic Epidemiology*. 2002;9(3):169-78.
48. Massin P, Erginay A, Ben Mehidi A, Vicaut E, Quentel G, Victor Z, et al. Evaluation of a new non-mydratiac digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabetic Medicine*. 2003;20(8):635-41.
49. Moller F, Hansen M, Sjolie AK. Is one 60 degrees fundus photograph sufficient for screening of proliferative diabetic retinopathy? *Diabetes Care*. 2001;24(12):2083-5.
50. Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1985;92(1):62-7.
51. Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, Binnie M, Ellis JD, MacEwen CJ, et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):920-4.
52. Neubauer AS, Kernt M, Haritoglou C, Priglinger SG, Kampik A, Ulbig MW. Nonmydriatic screening for diabetic retinopathy by ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(2):229-35.





53. Newsom R, Moate B, Casswell T. Screening for diabetic retinopathy using digital colour photography and oral fluorescein angiography. *Eye (London, England)*. 2000;14 ( Pt 4):579-82.
54. Olson JA, Strachan FM, Hipwell JH, Goatman KA, McHardy KC, Forrester JV, et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabetic Medicine*. 2003;20(7):528-34.
55. Owens DR, Gibbins RL, Lewis PA, Wall S, Allen JC, Morton R. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners: ophthalmoscopy or retinal photography as 35 mm colour transparencies? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(2):170-5.
56. Penman AD, Saaddine JB, Hegazy M, Sous ES, Ali MA, Brechner RJ, et al. Screening for diabetic retinopathy: the utility of nonmydriatic retinal photography in Egyptian adults. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(9):783-7.
57. Phiri R, Keeffe JE, Harper CA, Taylor HR. Comparative study of the polaroid and digital non-mydriatic cameras in the detection of referable diabetic retinopathy in Australia. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(8):867-72.
58. Pugh JA, Jacobson JM, Van Heuven WA, Watters JA, Tuley MR, Lairson DR, et al. Screening for diabetic retinopathy. The wide-angle retinal camera. *Diabetes Care*. 1993;16(6):889-95.
59. Ruamviboonsuk P, Wongcumchang N, Surawongsin P, Panyawatananukul E, Tiensuwan M. Screening for diabetic retinopathy in rural area using single-field, digital fundus images. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2005;88(2):176-80.
60. Rudnisky CJ, Hinz BJ, Tennant MTS, De Leon AR, Greve MDJ. High-resolution stereoscopic digital fundus photography versus contact lens biomicroscopy for the detection of clinically significant macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109(2):267-74.
61. Saari JM, Summanen P, Kivela T, Saari KM. Sensitivity and specificity of digital retinal images in grading diabetic retinopathy. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2004;82(2):126-30.
62. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, Aldington SJ, Foy C, Flatman M, et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(10):1258-63.
63. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, Foyt C, Kirkpatrick JN, Lewis-Barned N, et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabetic Medicine*. 2003;20(6):467-74.
64. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, Hiner C, Javornik N, et al. Comparison of diabetic retinopathy detection by clinical examinations and photograph gradings. Barbados (West Indies) Eye Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(8):1064-70.
65. Sculpher MJ, Buxton MJ, Ferguson BA, Spiegelhalter DJ, Kirby AJ. Screening for diabetic retinopathy: a relative cost-effectiveness analysis of alternative modalities and strategies. *Health economics*. 1992;1(1):39-51.



66. Siu SC, Ko TC, Wong KW, Chan WN. Effectiveness of non-mydratic retinal photography and direct ophthalmoscopy in detecting diabetic retinopathy. Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi. 1998;4(4):367-70.
67. Sonnaville JJJ, Van Der Feltz Van Der Sloot D, Ernst L, Wijkel D, Heine RJ. Retinopathy screening in type 2 diabetes: Reliability of wide angle fundus photography. Diabetic Medicine. 1996;13(5):482-6.
68. Stellingwerf C, Hardus PL, Hooymans JM. Two-field photography can identify patients with vision-threatening diabetic retinopathy: a screening approach in the primary care setting. Diabetes Care. 2001;24(12):2086-90.
69. Stellingwerf C, Hardus PLLJ, Hooymans JMM. Assessing diabetic retinopathy using two-field digital photography and the influence of JPEG-compression. Documenta Ophthalmologica. 2004;108(3):203-9.
70. Tanterdtham J, Singalavanija A, Namatra C, Trinavarat A, Rodanant N, Bamroongsuk P, et al. Nonmydratic digital retinal images for determining diabetic retinopathy. Journal of the Medical Association of Thailand. 2007;90(3):508-12.
71. Taylor DJ, Fisher J, Jacob J, Tooke JE. The use of digital cameras in a mobile retinal screening environment. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1999;16(8):680-6.
72. Williams R, Nussey S, Humphry R, Thompson G. Assessment of non-mydratic fundus photography in detection of diabetic retinopathy. British medical journal (Clinical research ed). 1986;293(6555):1140-2.
73. Wilson PJ, Ellis JD, MacEwen CJ, Ellingford A, Talbot J, Leese GP. Screening for diabetic retinopathy: a comparative trial of photography and scanning laser ophthalmoscopy. Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde. 2010;224(4):251-7.
74. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981;21(1 Pt 2):1-226.
75. Goldberg MF, Jampol LM. Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 1987;94(7):741-6.
76. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):786-806.
77. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110(9):1677-82.
78. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):766-85.



79. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*. 1986;93(7):989-97.
80. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.
81. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
82. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.
83. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(6):688-93.
84. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):405-12.
85. Panozzo G, Mercanti A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(10):1455-60.
86. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1985;103:1796-806.
87. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5):786-806.
88. Kylstra JA, Brown JC, Jaffe GJ, Cox TA, Gallemore R, Greven CM, et al. The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2068-73.
89. Razvi FM, Kritzinger EE, Tsaloumas MD, Ryder RE. Use of oral fluorescein angiography in the diagnosis of macular oedema within a diabetic retinopathy screening programme. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18(12):1003-6.
90. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-52.
91. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-22.
92. Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das R, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1).



93. Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau AS, de Takacsy F. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2015;50(3):209-16.
94. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *American journal of ophthalmology*. 2014;157(5):960-70.
95. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-77.e35.
96. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-81.
97. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-405.
98. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(4):483-9.
99. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):972-9.
100. Falavarjani K, Wang K, Khadamy J, Sadda S. Ultra-wide-field imaging in diabetic retinopathy; an overview. *Journal of current ophthalmology*. 2016;28(2):57-60.
101. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1996;94:505.
102. Diabetology Japanese Society of Ophthalmic Treatment, Subcommittee on the Study of Diabetic Retinopathy. Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. *Japanese journal of ophthalmology*. 2012;56:52-9.
103. Martinez-Zapata MJ, Marti-Carvajal AJ, Sola I, Pijoan JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(11):Cd008721.
104. Simunovic M, Maberley D. ANTI-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35(10):1931-42.
105. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings. *Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report Number 8. Ophthalmology*. 1981;88:583-600.



106. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study Report Number 14. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;27:239 –53.
107. Ophthalmology AAO. Eyewiki. Panretinal Photocoagulation 2020 [Available from: [https://eyewiki.aao.org/Panretinal\\_Photoocoagulation](https://eyewiki.aao.org/Panretinal_Photoocoagulation)].
108. Abu El-Asrar AM. Evolving strategies in the management of diabetic retinopathy. Middle East Afr J Ophthalmol. 2013;20(4):273-82.
109. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(11):CD011234.
110. Kozak I, Luttrull JK. Modern retinal laser therapy. Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society. 2015;29(2):137-46.
111. Saxena S, Jalali S, Meredith T, Holekamp N, Kumar D. Management of diabetic retinopathy. Indian Journal of Ophthalmology. 2000;48(4):321-30.
112. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross J, Glassman A, Jampol L, Inusah S, Aiello L, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2015;314(20):2137-46.
113. Sivaprasad S, Prevost A, Vasconcelos J, Riddell A, Murphy C, Kelly J, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. The Lancet. 2017;389(10085):2193-203.
114. Beaulieu WT, Bressler NM, Melia M, Owsley C, Mein CE, Gross JG, et al. Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Patient-Centered Outcomes From a Randomized Clinical Trial. American Journal of Ophthalmology. 2016;170:i.
115. Filho JA MA, Almeida FP, Ribeiro JA, Costa RA, Scott IU, Jorge R. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. Acta ophthalmologica. 2011;89(7).
116. Messias A RFJ, Messias K, Almeida FP, Costa RA, Scott IU, Gekeler F, Jorge R. Electroretinographic findings associated with panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab treatment for high-risk proliferative diabetic retinopathy. Documenta Ophthalmologica. 2012;124(3):225-36.
117. Cho WB, Moon JW, Kim HC. Intravitreal triamcinolone and bevacizumab as adjunctive treatments to panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2010;94(7):858-63.
118. Shimura M, Yasuda K, Shiono T. Posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetate prevents panretinal photocoagulation-induced visual dysfunction in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. Ophthalmology. 2006;113(3):381-7.



119. Unoki N, Nishijima K, Kita M, Suzuma K, Watanabe D, Oh H, et al. Randomised controlled trial of posterior sub-Tenon triamcinolone as adjunct to panretinal photocoagulation for treatment of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(6):765-70.
120. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: two-year results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1985;103:1644-52.
121. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. *Ophthalmology*. 1988;95:1307-20.
122. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: clinical application of results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 4. *Ophthalmology*. 1988;95(1321-34).
123. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: four-year results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 5. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1990;108:958- 64.
124. The Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2007;125:469–80.
125. Perente I, Alkin Z, Ozkaya A, Dardabounis D, Ogreden TA, Konstantinidis A, et al. Focal Laser Photocoagulation in Non-Center Involved Diabetic Macular Edema. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014;3(1):8.
126. Scott IU, Danis RP, Bressler SB, Bressler NM, Browning DJ, Qin H. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. *Retina*. 2009;29(5):613-7.
127. Network DR. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:469–80.
128. Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(1):21-9.
129. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2014;9(12):e115797.
130. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658-65.



131. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819-26.
132. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85.
133. Regnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(7):e102309.
134. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-7.
135. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(10):Cd007419.
136. Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. *Retina*. 2014;34(4):629-35.
137. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, Danis RP, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(4):469-80.
138. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo Jr LAS, Dare A, Farah ME, Belfort Jr R. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011;52(7):4314-23.
139. Vujosevic S, Martini F, Longhin E, Convento E, Cavarzeran F, Midena E. Subthreshold Micropulse Yellow Laser Versus Subthreshold Micropulse Infrared Laser in Center-Involving Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2015;35(8):1594-603.
140. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão, Incorporação de tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS. Comissão nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Aflibercepte para Edema Macular Diabético. Relatório N°478 de 2019. In: DGITIS, editor.: Ministério da Saúde; 2019.
141. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de Prevenção de Endoftalmites e de Síndrome Tóxica do Segmento Anterior Relacionadas a Procedimentos Oftalmológicos Invasivos. Brasília: Anvisa; 2017.
142. McDonald H, Johnson R, Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1397-403.
143. Bahadır M, Ertan A, Mertoğlu Ö. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *International ophthalmology*. 2005;26(1):3-8.



144. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087-93.
145. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, Arrigg PG, Beck RW, Bressler NM, et al. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina*. 2010;30(9):1488-95.
146. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2014;49(2):188-95.
147. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*. 2002;134(2):214-9.
148. Raizada S, Al Kandari J, Al Diab F, Al Sabah K, Kumar N, Mathew S. Pars plana vitrectomy versus three intravitreal injections of bevacizumab for nontractional diabetic macular edema. A prospective, randomized comparative study. *Indian journal of ophthalmology*. 2015;63(6):504-10.
149. Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, Yasuda M, Yonemoto K, Arimura N, et al. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(1):71-8.
150. Eylia. Aflibercepte. Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº 16532. Bula de remédio; Data da última atualização: 31/08/2019.
151. Boyer D, Nguyen Q, Brown D, Basu K, Ehrlich J, Ride Rise Research Group. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2504-13.
152. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9.
153. The Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Eng J Med*. 2015;372:1193-203.
154. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina*. 2015;35(8):1489-506.
155. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº375, de 10 de novembro de 2009. Aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília2009.
156. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j4008.
157. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.





158. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013.
159. Whiting PF RA, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
160. Guyatt GH OA, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924.
161. Channa R, Sophie R, Khwaja AA, Do DV, Hafiz G, Nguyen QD, et al. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye (London, England)*. 2014;28(3):269-78.
162. DCCT. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45(10):1289-98.
163. Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Davis MD, Ferris F, et al. Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(5):946-53.
164. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Jama*. 1988;260(19):2864-71.
165. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Archives of internal medicine*. 1989;149(11):2427-32.
166. Stratton IM KE, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.
167. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BEK. The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1995;107(12):1780-5.
168. Hutchinson A MA, Peters J, O'keeffe C, Khunti K, Baker R, Booth A. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy—a systematic review. *Diabetic medicine*. 2000;17(7):495-506.
169. Ibanez J, Cristobal JA, Faure E, Perez-Garcia D, Sainz A, Mateo AJ. [Use of retinal photography in the diagnosis of diabetic macular edema]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2013;88(7):250-4.
170. Vujosevic S, Trento B, Bottega E, Urban F, Pilotto E, Midena E. Scanning laser ophthalmoscopy in the retromode in diabetic macular oedema. *Acta ophthalmologica*. 2012;90(5):e374-80.



171. Waldstein SM, Hickey D, Mahmud I, Kiire CA, Charbel Issa P, Chong NV. Two-wavelength fundus autofluorescence and macular pigment optical density imaging in diabetic macular oedema. *Eye (London, England)*. 2012;26(8):1078-85.
172. Goebel W, Franke R. Retinal thickness in diabetic retinopathy: Comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. *Retina*. 2006;26(1):49-57.
173. Neubauer AS, Welge-Lussen UC, Thiel MJ, Alge C, Priglinger SG, Hirneiss C, et al. Tele-screening for diabetic retinopathy with the retinal thickness analyzer. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2890-7.
174. Barteselli G, Chhablani J, Lee SN, Wang H, Emam SE, Kozak I, et al. Safety and efficacy of oral fluorescein angiography in detecting macular edema in comparison with spectral domain optical coherence tomography. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2013;33(8):1574-83.
175. Khalaf SS, Al-Bdour MD, Al-Till MI. Clinical biomicroscopy versus fluorescein angiography: Effectiveness and sensitivity in detecting diabetic retinopathy. *European Journal of Ophthalmology*. 2007;17(1):84-8.
176. Newsom R, Moate B, Casswell T. Screening for diabetic retinopathy using digital colour photography and oral fluorescein angiography. *Eye*. 2000;14(4):579-82.
177. Rand LI, Davis MD, Hubbard LD, Segal P, Clearly PA. Color photography vs fluorescein angiography in the detection of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Archives of Ophthalmology*. 1987;105(10):1344-51.
178. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(4).
179. Salz DA, De Carlo TE, Adhi M, Moulton E, Choi W, Bauman CR, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(6):644-50.
180. Azrak C, Baeza-Díaz MV, Palazón-Bru A, Hernández-Martínez C, Navarro-Navarro A, Martínez-Toldos JJ, et al. Validity of optical coherence tomography as a diagnostic method for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Medicine (United States)*. 2015;94(38).
181. Goebel W, Kretzschmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: A study using optical coherence tomography (OCT). *Retina*. 2002;22(6):759-67.
182. Sánchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañés J, García-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2002;43(5):1588-94.
183. Azad R, Sain S, Sharma YR, Mahajan D. Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal triamcinolone acetonide, and macular grid augmentation in refractory diffuse diabetic macular edema: A prospective, randomized study. *Oman journal of ophthalmology*. 2012;5(3):166-70.



184. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-86.e2.
185. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Esposti SD, Peto T, Rajendram R, Michaelides M, et al. Structural and functional measures of efficacy in response to bevacizumab monotherapy in diabetic macular oedema: exploratory analyses of the BOLT study (report 4). *PloS one*. 2013;8(8):e72755.
186. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, et al. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(9):1153-61.
187. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, 3rd, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-8.
188. Bressler SB, Qin H, Melia M, Bressler NM, Beck RW, Chan CK, et al. Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(8):1033-40.
189. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-14.
190. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*. 2013;156(3):502-10.e2.
191. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(2):139-45.
192. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146-51.
193. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175-81.e1.
194. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2004-12.
195. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-53.



196. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina*. 2012;32(2):314-21.
197. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1142-50.
198. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2007;27(9):1187-95.
199. Simunovic MP, Maberley DAL. ANTI-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35(10):1931-42.
200. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2015;19(51):v-xxviii, 1-247.
201. Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, et al. Single-session vs multiple-session pattern scanning laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: The Manchester Pascal Study. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(5):525-33.
202. Muqit MM, Young LB, McKenzie R, John B, Marcellino GR, Henson DB, et al. Pilot randomised clinical trial of Pascal TargETEd Retinal versus variable fluence PANretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):220-7.
203. Muraly P, Limbad P, Srinivasan K, Ramasamy K. Single session of pascal versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: A comparative study. *Retina*. 2011;31(7):1359-65.
204. Nagpal M, Marlecha S, Nagpal K. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retina*. 2010;30(3):452-8.
205. Salman AG. Pascal laser versus conventional laser for treatment of diabetic retinopathy. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society*. 2011;25(2):175-9.
206. Al-Hussainy S, Dodson PM, Gibson JM. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye (London, England)*. 2008;22(1):96-9.
207. Bandello F, Brancato R, Menchini U, Virgili G, Lanzetta P, Ferrari E, et al. Light panretinal photocoagulation (LPRP) versus classic panretinal photocoagulation (CPRP) in proliferative diabetic retinopathy. *Seminars in ophthalmology*. 2001;16(1):12-8.
208. Sato Y, Kojimahara N, Kitano S, Kato S, Ando N, Yamaguchi N, et al. Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. *Japanese journal of ophthalmology*. 2012;56(1):52-9.



209. Mirshahi A, Lashay A, Roozbahani M, Fard MA, Molaie S, Miresghhi M, et al. Pain score of patients undergoing single spot, short pulse laser versus conventional laser for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(4):1103-7.
210. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 2003;110(12):2386-94.
211. Suto C, Hori S, Kato S. Management of type 2 diabetics requiring panretinal photocoagulation and cataract surgery. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2008;34(6):1001-6.
212. Tewari HK, Ravindranath HM, Kumar A, Verma L. Diode laser scatter photocoagulation in diabetic retinopathy. *Annals of Ophthalmology - Glaucoma*. 2000;32(2):110-2.
213. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(20):2137-46.
214. Bhavsar AR, Torres K, Beck RW, Bressler NM, Ferris Iii FL, Friedman SM, et al. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(3):283-93.
215. Avitabile T, Bonfiglio V, Castiglione F, Castaing M, Contarino F, Mistretta A. Severe proliferative diabetic retinopathy treated with vitrectomy or panretinal photocoagulation: a monocenter randomized controlled clinical trial. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2011;46(4):345-51.
216. Faghihi H, Taheri A, Farahvash MS, Esfahani MR, Rajabi MT. Intravitreal triamcinolone acetonide injection at the end of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage a randomized, clinical trial. *Retina*. 2008;28(9):1241-6.
217. Zhang Y, Ma J, Meng N, Li H, Qu Y. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. *Current eye research*. 2013;38(5):578-87.
218. Manabe A, Shimada H, Hattori T, Nakashizuka H, Yuzawa M. Randomized controlled study of intravitreal bevacizumab 0.16 mg injected one day before surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35(9):1800-7.
219. Grover D, Li TJ, Chong CC. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):Cd005656.
220. Jin E, Luo L, Bai Y, Zhao M. Comparative effectiveness of intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for treatment of diabetic macular edema. *The Annals of pharmacotherapy*. 2015;49(4):387-97.
221. Ford JA, Elders A, Shyangdan D, Royle P, Waugh N. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e5182.



222. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC ophthalmology*. 2015;15:52.
223. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine*. 2015;372(13):1193-203.
224. Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, et al. Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness With 1-Year Efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(2):127-34.
225. Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T, Bressler NM, Ferris FL, Googe JM, Jr., et al. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *American journal of ophthalmology*. 2016;164:57-68.
226. Bressler SB, Almkhatar T, Bhorade A, Bressler NM, Glassman AR, Huang SS, et al. Repeated intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema and the risk of sustained elevation of intraocular pressure OR the need for ocular hypotensive treatment. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(5):589-97.
227. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TY, Lee FL, Lee WK, et al. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1402-15.
228. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, Qin H, Aiello LP, Antoszyk A, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina*. 2011;31(6):1009-27.
229. Do N, Sakamoto T, Sonoda Y, Yasuda M, Yonemoto K, Arimura N, et al. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(1):71-8.
230. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, Wong W, Louis D, Arnold JJ, et al. Pretreatment with intravitreal triamcinolone before laser for diabetic macular edema: 6-month results of a randomized, placebo-controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2322-8.
231. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, Wong W, Louis D, Arnold JJ, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2011;118(5):866-72.
232. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):245-51.
233. DRCRNet. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-9, 9.e1-10.



234. Chew E, Strauber S, Beck R, Aiello LP, Antoszyk A, Bressler N, et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1190-6.
235. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, Lai TY, Lee VY, Liu DT, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2162-7.
236. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-35.e2.
237. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-32.
238. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Callanan D, Morse LS, Ashton P, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1580-7.
239. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, Massin P, Corcostegui B, Li XY, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016.
240. Danis RP, Sadda S, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: A pooled analysis of 3-year phase III trials. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(6):796-801.
241. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, Varano M, Gomes AMV, Li XY, et al. Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year mead study. *Retina*. 2016;36(6):1143-52.
242. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.
243. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li XY, Cui H, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC ophthalmology*. 2015;15:150.
244. Ramu J, Yang Y, Menon G, Bailey C, Narendran N, Bunce C, et al. A randomized clinical trial comparing fixed vs pro-re-nata dosing of Ozurdex in refractory diabetic macular oedema (OZDRY study). *Eye (London, England)*. 2015;29(12):1603-12.
245. Heng LZ, Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Saihan Z, Karampelas M, Bunce C, et al. A prospective randomised controlled clinical trial comparing a combination of repeated intravitreal Ozurdex and macular laser therapy versus macular laser only in centre-involving diabetic macular oedema (OZLASE study). *Br J Ophthalmol*. 2015;100(6):802-7.
246. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843-51.



247. Park JH, Woo SJ, Ha YJ, Yu HG. Effect of vitrectomy on macular microcirculation in patients with diffuse diabetic macular edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009;247(8):1009-17.
248. Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, Browning DJ, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087-93.e3.
249. Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, Bruce BB, Boyer DS, Brown DM, et al. Randomized Trial of Treat and Extend Ranibizumab with and without Navigated Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2017;124:74-81.
250. Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2015;100(6):787-95.
251. Gonzalez VH, Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, Heier JS, Gordon C, Benz MS, et al. Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina*. 2015;35(4):687-94.