



Relatório de **recomendação**

Maio/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº 618

Retinopatia Diabética



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética



2021 Ministério da Saúde.

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

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo Elaborador

Anna Maria Buehler – HAOC

Haliton Alves de Oliveira Junior – HAOC

Jessica Yumi Matuoka – HAOC

Dalila Fernandes Gomes – CPCDT/DGITIS

Camila Francisca Tavares Chacarolli – CPCDT/DGITIS

Colaboração Externa

Arnaldo Furman Bordon – UNIFESP

Mauro Goldbaum – FM/USP

Pedro Carlos Carricondo – FM/USP

Silvana Pereira Vianello – Eurolatino/Centro de Pesquisa Clínica

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

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

Este PCDT apresenta informações sobre o rastreamento, prevenção, diagnóstico, tratamento e monitoramento da retinopatia diabética na população. A proposta de elaboração do PCDT da Retinopatia Diabética foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 94ª 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 94ª reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de fevereiro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 13/2021, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética, foi realizada entre os dias 22/02/2021 a 15/03/2021. Foram recebidas 665 contribuições. As contribuições obtidas por meio do relatório foram, em sua maioria, realizadas por pessoa física n = 646 (97%). Essas contribuições foram provenientes de interessados no tema – 228 (35%), profissional de saúde – 209 (32%), familiar, amigo ou cuidados de paciente – 113 (18%) e paciente – 96 (15%).

Dentre as pessoas que participaram como pessoa física, a maioria era do sexo feminino (n=352; 54%), de cor branca (n= 506; 78%), residente na região sudeste do país (n=426; 64%) e com idade superior a 40 anos (n=397; 61%).



Das seisentas e sessenta e cinco opiniões fornecidas, 564 (85%) avaliaram como muito boa a recomendação preliminar da Conitec, 88 (13%) como boa, 7 (1%) como regular, 2 (0%) como ruim e 4 (1%) como muito ruim.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

Três contribuições, enviadas via email, anexaram documentos que foram analisados. A descrições dos anexos compreenderam contribuições para correção no texto sobre o tratamento medicamentoso com implante biodegradável de dexametasona; apresentação de dados de eficácia sobre os corticosteroides para o tratamento do edema macular diabético; posicionamento sobre a discordância quanto à não inclusão dos corticosteroides no tratamento do edema macular diabético, e apresentação de informações para correções pontuais no texto.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec <http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2021-encerradas>.

Quadro 1. Sumarização das contribuições da Consulta Pública no 13/2021.

Contribuições	Resposta
Diagnóstico	
Solicitação de revisão das recomendações sobre exames de diagnóstico. Foi informado que a oftalmoscopia binocular indireta não é um bom exame para se ver detalhes. Foi informado ainda que a biomicroscopia da retina permite visão binocular da mácula. Porém, em grandes populações, a retinografia midriática permite ótima documentação, armazenamento das imagens e comparação evolutiva na linha do tempo e após o tratamento.	O PCDT não foi modificado. O protocolo recomenda o uso dos métodos de oftalmoscopia binocular indireta e biomicroscopia de fundo, com a possibilidade de se associar a fotografia estereoscópica (retinografia), possibilitando a telessaúde em locais de baixo ou nenhum acesso ao especialista em oftalmologia. Portanto, é prerrogativa do especialista a decisão sobre qual método será utilizado.
Solicitação de supressão da palavra “estereoscópica” na seguinte citação: “É recomendado o uso dos métodos de oftalmoscopia binocular indireta e biomicroscopia de fundo, com a possibilidade de se associar a fotografia estereoscópica (retinografia)”.	O PCDT não foi modificado. O termo “fotografia estereoscópica” é utilizado na oftalmologia.

Contribuições	Resposta
<p>Solicitação de revisão das recomendações sobre os exames complementares.</p> <p>Foi informado que não há coerência entre as afirmações: “O mapeamento da retina com pupila dilatada é preferencial para assegurar melhor avaliação do fundo do olho” e “a retinografia é um exame reprodutível que pode auxiliar na detecção e principalmente no monitoramento objetivo da gravidade da doença e em telemedicina. Este exame ainda é considerado o padrão ouro para documentar a gravidade da RD”.</p>	<p>O PCDT não foi modificado. Tratam-se de exames diferentes com vantagens e desvantagens diferentes. O mapeamento de retina é mais utilizado na prática clínica e a retinografia é mais utilizada para documentação.</p>
<p>Solicitação de correção no texto sobre a recomendação de uso do exame de Tomografia de Coerência Óptica (OCT).</p> <p>Foi informado que a descrição do seguinte trecho está errada: “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”.</p> <p>Neste contexto, foi informado que a avaliação clínica nunca é capaz de definir com precisão variações na retina com o tratamento. Portanto, o uso do OCT é obrigatório por ser uma ferramenta objetiva e precisa.</p>	<p>O PCDT não foi modificado.</p> <p>O exame de OCT é mais preciso e objetivo que a avaliação clínica através da biomicroscopia de fundo. No entanto, o diagnóstico de edema macular diabético pode ser realizado apenas com o exame clínico. O oftalmologista pode pedir o OCT sempre que julgar necessário, o que inclui a totalidade dos casos se preferir a documentação objetiva sempre. Porém, na prática clínica decisões podem ser tomadas sem o emprego do OCT.</p>
<p>Na seguinte citação do protocolo “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” foi sugerida a substituição pela frase “[...]neovascularização de disco (NVD) maior ou igual à 1/4 de área de disco”.</p>	<p>O PCDT não foi modificado. A neovascularização de disco na fotografia padrão 10A ocupa uma área de 1/4 a 1/3 da área do disco. Dessa forma alguns textos usam como referência a fração ao invés da foto padrão. No entanto, a frase descrita no PCDT não está errada.</p>
<p>Foi sugerida a substituição da expressão “suspeita de” no seguinte trecho: “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”. Foi justificado que para a realização de exames complementares deve haver um motivo concreto.</p>	<p>O PCDT não foi modificado.</p>
Critérios de inclusão	
<p>Solicitação de maior detalhamento dos critérios de inclusão para terapia anti-VEGF.</p>	<p>O PCDT não foi modificado. Conforme descrito no protocolo, o uso do aflibercepte e ranibizumabe está recomendado, apenas, para pacientes com qualquer grau de</p>

Contribuições	Resposta
	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 $\geq 275\mu\text{m}$.
Foi sugerida a alteração do título “Critérios de inclusão para terapia anti-VEGF” para “Critérios de inclusão para terapias farmacológica intra-vítrea”.	O PCDT não foi modificado.
Nos critérios de inclusão para terapia anti-VEGF foi sugerida a substituição dos medicamentos citados no texto (aflibercepte e ranibizumabe) pela expressão “fármacos antiangiogênicos intra-vítreos”.	O PCDT não foi modificado.
Critérios de exclusão	
Solicitação de maior detalhamento dos critérios de exclusão para terapia anti-VEGF. Foi citado como exemplo o caso de “um paciente com baixa visual acentuada e irreversível. Usando este critério, o paciente fará injeções intravítreas para o resto da vida sem indicação”.	Não foi realizada modificação no texto.
Foi informado que o “item 7.1 Critérios de exclusão para terapia anti-VEGF é desnecessário por estar contido no critério de exclusão geral, sem acrescentar qualquer informação adicional, devendo ser suprimido”.	Foi realizada modificação no texto. O item 7.1 (critérios de exclusão para a terapia anti-VEGF) foi retirado do texto por estar contido no item 7. Portanto, o texto permaneceu com a seguinte redação: 7. Critérios de exclusão Serão excluídos aqueles pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos respectivos medicamentos ou procedimentos preconizados neste Protocolo.
Tratamento	
Solicitação de inclusão no protocolo de nova indicação terapêutica para pacientes que utilizam ranibizumabe. De acordo com a bula, o medicamento pode ser usado no tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético e no tratamento de retinopatia diabética proliferativa. Novartis – “Conforme Resolução-RE nº568, de 27 de fevereiro de 2020 (Diário Oficial da União de 02 de março de 2020), o Lucentis® recebeu aprovação da ANVISA para inclusão de nova indicação terapêutica (Retinopatia Diabética Proliferativa) no Brasil. Sendo assim, a Novartis solicita a inclusão da informação acima descrita nas seções do PCDT que abordam o tratamento medicamentoso com anti-VEGF no tratamento da retinopatia diabética proliferativa”.	O ranibizumabe foi avaliado pela Conitec e incorporado ao SUS apenas para o tratamento de edema macular diabético. Novas avaliações poderão ser feitas em versões posteriores desse PCDT.

Contribuições	Resposta
<p>Solicitação de inclusão do bevacizumabe no protocolo.</p>	<p>O bevacizumabe não possui indicação aprovada em bula no Brasil para o tratamento do edema macular diabético.</p>
<p>Solicitação de inclusão do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento de edema macular diabético.</p> <p>Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo e do Conselho Brasileiro de Oftalmologia – “Quanto ao PCDT, nosso principal comentário é nossa discordância quanto à não inclusão do corticoide no tratamento do edema macular diabético que envolve o centro da fovea e sobretudo com a posição de “não recomendação” dessa opção terapêutica já consagrada em nossa prática médica. Nossa discordância se baseia em 3 pontos: 1 – O uso de corticoide intravítreo tem perfil de eficácia e segurança comprovado com nível I de Medicina Baseada em Evidência 2 – Na proposta atual de PCDT, subgrupos de pacientes não terão outra alternativa terapêutica satisfatória (principalmente não respondedores a antiangiogênicos e pacientes com contra-indicações clínicas ao uso de antiangiogênicos) 3– Pelo seu diferente mecanismo de ação e regime terapêutico, os corticoesteroides podem trazer um melhor resultado visual para subgrupos de pacientes, facilitar o atendimento/tratamento e representar uma economia tornando o Sistema de Saúde mais sustentável”.</p>	<p>O implante biodegradável de dexametasona foi avaliado pela Conitec para o tratamento de pacientes com EMD não responsivos à terapia prévia com anti-VEGF, sendo recomendada a não incorporação no SUS, conforme detalhado no Relatório de Recomendação nº 575 de novembro de 2020.</p> <p>Novas avaliações do implante biodegradável de dexametasona poderão ser realizadas, desde que haja novas evidências ou novas indicações de uso, e caso a tecnologia seja incorporada poderá ser recomendada em versões posteriores desse PCDT.</p>
<p>Solicitação de correção no parágrafo sobre tratamento medicamentoso com corticosteroides.</p> <p>Allergan – A afirmação inicial do texto “O uso de corticoesteroides intravítreo não é recomendado no tratamento do edema macular diabético” é ampla e generaliza a decisão de não recomendação de incorporação de dexametasona que foi específica para um perfil de pacientes e fase do tratamento. [...] Consideramos importante esclarecer este tópico, pois até o momento, não há avaliação por parte da CONITEC sobre o uso do implante intravítreo de dexametasona 0,7 mg para outros perfis de pacientes e fase de tratamento”.</p> <p>Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo e Conselho Brasileiro de Oftalmologia – “[...] não podemos considerar aceitável a frase “O uso de corticoesteroides intravítreo não é recomendado no tratamento do edema macular diabético.” Da forma como é escrita,</p>	<p>Foi realizada modificação no texto.</p> <p>Nova redação: “O implante biodegradável de dexametasona não foi incorporado no SUS para o tratamento de pacientes com EMD, conforme detalhado no Relatório de Recomendação nº 575 de novembro de 2020.”</p>

Contribuições	Resposta
<p>sem explicitar que essa avaliação se refere ao âmbito do SUS, conclui-se que a CONITEC considera que o tratamento do EMD com corticoide intravítreo não deve ser realizado independente do âmbito da saúde. Importante salientar que essa afirmação expressa da CONITEC não só pode gerar confusão para os pacientes que são tratados com base nessa linha há anos, mas principalmente colocar em risco todos aqueles profissionais que prescrevem e/ou utilizam o tratamento com base em corticoesteróides, podendo dar ensejo, de forma equivocada, a uma possível responsabilização da classe médica por tratamento indevido, sem qualquer base ou fundamento para tanto. [...] Solicitamos com veemência, se não for revista a não inclusão da corticoterapia para EMD, que sejam feitas mudanças pertinentes na redação do item 8.4.2.3 no sentido de contextualizar a “não recomendação” decidida pela CONITEC e a melhor explicação dos motivos que levaram a não inclusão dessa opção terapêutica neste PCDT.</p>	
<p>Solicitação de revisão das recomendações de uso do medicamento dapagliflozina para o tratamento de pacientes com Diabetes Melito Tipo 2.</p> <p>Foi informado que este medicamento deve ser disponibilizado antes dos 65 anos de idade. Atualmente, o protocolo recomenda o uso para pacientes com Diabetes Melito Tipo 2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular.</p>	<p>Este PCDT contempla recomendações de condutas pertinentes à retinopatia diabética. As condutas específicas para Diabetes Melito Tipo 2 são contempladas em documento específico.</p>
<p>Solicitação de revisão no PCDT de Diabetes Melito Tipo 2.</p> <p>Foi informado que “o uso repetido de agulhas não é recomendado pelos médicos e profissionais da área. Por esse motivo não deveria ser defendido pelo protocolo. As consequências desse procedimento são bem conhecidos de todos os envolvidos nesse tratamento. E por último me pareceu falho a forma que o protocolo tratou as amputações diabéticas. Não vi também em nenhuma página as questões micro vasculares serem tratadas”.</p>	<p>Este PCDT contempla recomendações de condutas pertinentes à retinopatia diabética. As condutas específicas para Diabetes Melito Tipo 2 são contempladas em documento específico.</p>
<p>Solicitação de correção no texto sobre anti-VEGF de menor custo.</p> <p>Bayer – “No PCDT em análise nesta Consulta Pública, destaca-se o trecho “na avaliação econômica [de ranibizumabe para o</p>	<p>Foi realizada modificação no texto. O seguinte trecho foi suprimido do texto: “Na avaliação econômica foi demonstrado que o ranibizumabe é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte para o tratamento de pacientes adultos com</p>

Contribuições	Resposta
<p>tratamento de edema macular diabético] foi demonstrado que o ranibizumabe é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético”. Vale ressaltar que, na submissão de ranibizumabe para EMD, com relação aos parâmetros utilizados pela demandante na elaboração do modelo econômico, considerou-se o estudo RESTORE para ranibizumabe, enquanto para aflibercepte utilizou-se os estudos VIVID e VISTA. Porém, a demandante equivocou-se ao sugerir que o regime de tratamento proposto em bula para o aflibercepte é idêntico ao dos estudos VIVID e VISTA. Estes utilizaram um regime fixo rígido por 3 anos, enquanto a bula brasileira de aflibercepte permite a flexibilização do tratamento a partir do segundo ano de tratamento, com a possibilidade de extensão dos intervalos e consequente diminuição do número de doses, de acordo com a resposta clínica do paciente (regime Tratar e Estender). Sendo assim, diante da possibilidade de avaliação de um regime flexível para tratamento com aflibercepte, considera-se equivocada a comparação com base nos resultados dos estudos VIVID e VISTA, que utilizaram aflibercepte em regime fixo, sem a possibilidade de extensão do intervalo de injeções, enquanto o estudo RESTORE utilizou um regime flexível sob demanda conhecido como Pro Re Nata (PRN) para ranibizumabe, no qual havia a possibilidade de suspensão da medicação até a próxima recidiva. Conclui-se então, que o modelo de custo-minimização apresentado pela demandante baseou-se em premissas desiguais para cada anti-VEGF, tornando seu resultado final enviesado em favor de ranibizumabe. Desta forma, a Bayer SA discorda da conclusão apresentada pela Conitec com relação a ranibizumabe ser uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético.</p>	<p>edema macular diabético. Neste caso, o ranibizumabe foi incorporado para o tratamento do edema macular diabético, conforme protocolo do Ministério da Saúde e assistência oftalmológica no SUS.”</p>
<p>Recomendação de ressaltar no texto que o esquema de tratamento tratar e estender oferece o melhor regime terapêutico.</p> <p>“Apenas recomendar dentre os esquemas de tratamento o regime de Tratar e Estender que oferece o melhor regime no ponto de vista de eficácia e maior adesão dos pacientes, pois</p>	<p>O PCDT não foi modificado. Os esquemas de administração descritos no protocolo estão adequados as diversas necessidades possíveis, conforme o perfil do paciente e a autonomia do médico.</p>

Contribuições	Resposta
<p>permite um intervalo maior entre as avaliações e tratamento”.</p>	
<p>Solicitação de alteração no quadro apresentado na página 230 que descreve as principais recomendações contidas no protocolo.</p> <p>No tópico sobre “Edema macular foveal – recomenda-se tanto Ranibizumabe quanto Corticoides além do Aflibercept.”</p>	<p>Modificação realizada.</p> <p>Nova redação: “Recomenda-se o uso do aflibercepte ou ranibizumabe associado ou não a panfotocoagulação (avaliar caso a caso a necessidade de associação) como primeira opção de tratamento para pacientes com EMD.”</p>
Monitoramento e Regime de Tratamento	
<p>Solicitação de correções nos valores apresentados na Tabela SUS relacionados aos procedimentos de injeção intravítrea e vitrectomia posterior.</p> <p>“Considerado o grande universo de pacientes que necessitam anti-VEGF, gostaria de perguntar/sugerir se o cálculo econômico já foi considerado. Vale lembrar que atualmente o pacote da tabela SUS para injeção intravítrea é pouco mais de R\$80,00. Valor insuficiente para cobrir o custo de material e taxa de sala, sem falar na remuneração de toda a equipe envolvida compreendida no ato, e também em todo o processo decisório. Enquanto os laboratórios receberão valores na casa dos milhares de reais por ampola, qual será o valor remunerado às pessoas envolvidas na linha de frente? Principalmente às clínicas privadas comprometidas no atendimento ao SUS. Por fim, precisamos salientar que não são infrequentes os casos de endoftalmite pós injeções intravítreas. Estes casos devem ser tratados IMEDIATAMENTE quando acontecem. Atualmente, entretanto, a tabela SUS para vitrectomia posterior (o procedimento para estes casos) apresenta remuneração que não é suficiente para cobrir nem metade dos custos do procedimento; isto sem considerar os honorários de cirurgião, auxiliar e anestesista. Some-se a isso as crescentes exigências sanitárias que encarecem em muito o custo de material”.</p>	<p>Trata-se de procedimento administrativo a ser analisado e empreendido no âmbito da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), a qual levará em conta aspectos relacionados ao tratamento medicamentoso do edema macular diabético dispostos nesse PCDT, como posologia e esquemas de tratamento, bem como os valores a que o componente federal do SUS está disposto a pagar frente às propostas apresentadas pelas empresas durante o processo de avaliação pela Conitec e frente aos preços praticados no âmbito do SUS, considerando a disponibilidade financeiro-orçamentária do Ministério da Saúde.</p>
<p>Solicitação de correção no texto sobre tratamento medicamentoso com anti-VEGF, devendo estar enfatizado no texto que igualmente ao aflibercepte, a incorporação do ranibizumabe deve estar condicionada a negociação de preço.</p>	<p>Foi realizada modificação no texto.</p> <p>Conforme solicitação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), foi realizada alteração no texto sobre a forma de disponibilização do aflibercepte, a fim de contemplar com clareza e objetividade de que forma se dará o acesso ao medicamento.</p> <p>Nova redação: Tanto aflibercepte como ranibizumabe foram incorporados para o</p>

Contribuições	Resposta
	tratamento de pacientes com edema macular diabético, no âmbito do SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e serão ofertados via assistência oftalmológica no SUS.
<p>Solicitação de supressão do item 9.1.3 sobre o esquema de tratamento tratar e estender.</p> <p>“Os itens 9.1.3, esquema de tratamento tratar e estender deve ser suprimido por causar confusão com o item 9.1.1 esquema de tratamento fixo, onde está melhor descrito.”</p>	O PCDT não foi modificado.
Fármacos – Forma de administração	
<p>Solicitação de revisão do esquema posológico.</p> <p>Foi informado que “em um universo tão grande de médicos e pacientes é impossível não haver um padrão de tratamento. Será impossível controlar indicações e resultados”.</p>	<p>O PCDT não foi modificado.</p> <p>Os esquemas de administração descritos no protocolo estão adequados as diversas necessidades possíveis, conforme o perfil do paciente e a autonomia do médico.</p>
<p>Solicitação de revisão dos esquemas posológicos.</p> <p>“Pag. 23: ""...É importante ressaltar que o esquema posológico....irá depender da estabilização..."" Dessa forma sempre será escolhido o esquema fixo que independe do resultado. O esquema fixo foi utilizado nos estudos pivotais destes medicamentos. De lá para cá a oftalmologia mundial busca encontrar um esquema que utilize menos medicamento e leve ao mesmo resultado. O PCDT está andando na contramão.”</p>	<p>O PCDT não foi modificado. No texto é definido que o esquema posológico, tanto no uso do aflibercepte como do ranibizumabe, irá depender das condições de estabilização do paciente, tais como acuidade visual e espessura macular.</p>
Regulação, Controle e Avaliação pelo Gestor	
<p>Foi recebido o seguinte questionamento: “diante de tantas variáveis propostas, quais a ferramentas que o gestor utilizará para regular e controlar? ”</p>	<p>A regulação, o controle e a avaliação dar-se-ão em conformidade com o disposto neste PCDT e o regimento da atenção ambulatorial no SUS. O prontuário do paciente é, naturalmente, fonte de consulta, controle e avaliação para a conduta dos profissionais de saúde e dos serviços. Ademais, os procedimentos a serem criados ou adaptados pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde para viabilizar o registro da tomografia de coerência óptica para investigação da condição e o tratamento medicamentoso do edema macular diabético darão base adicional para o controle e avaliação por parte do gestor e demais interessados, como os responsáveis pela auditoria dos serviços de saúde.</p>
<p>Solicitação de garantia ao diagnóstico e tratamento em todo o território nacional, incluindo os centros urbanos e cidades menores.</p>	<p>A conformação de uma rede capilarizada capaz de assegurar o diagnóstico e o tratamento, conforme preconiza o PCDT, a todas as pessoas com necessidades em consonância com o</p>

Contribuições	Resposta
	documento dá-se gradualmente, em função da organização, articulação e demais arranjos de gestão empreendidos por todos os níveis de gestão do SUS, em especial os municípios, Distrito Federal e estados, com o apoio técnico do Ministério da Saúde.
Solicitação de “revisão/republicação da Portaria Nº 288, de 05/2008, que institui a Política Nacional de Atenção em Oftalmologia, uma vez que a mesma se encontra defasada e restritiva, impactando diretamente no número de Centros de Referência habilitados/credenciados pelo Ministério da Saúde e no ressarcimento ao Estado”.	A revisão da referida Portaria segue em andamento na Secretaria de Atenção Especializada à Saúde.
Em relação à APAC da injeção intra-vitreo foi levantado que este procedimento deveria constar na “Tabela de Procedimentos SUS (SIGTAP)” às fls. 26, juntamente com os demais procedimentos relacionados. Além da necessidade do ajuste do valor ressarcido referente ao custo da aplicação, atualmente no valor de R\$ 82,28 e o custo real nos serviços ultrapassa em 100% este valor”.	O procedimento relativo ao tratamento medicamentoso do edema macular diabético certamente contemplará a injeção intra-vitreo. Trata-se de procedimento administrativo a ser analisado e empreendido no âmbito da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), a qual levará em conta aspectos relacionados ao tratamento medicamentoso do edema macular diabético dispostos nesse PCDT, como posologia e esquemas de tratamento, bem como os valores a que o componente federal do SUS está disposto a pagar frente às propostas apresentadas pelas empresas durante o processo de avaliação pela Conitec e frente aos preços praticados no âmbito do SUS, considerando a disponibilidade financeiro-orçamentária do Ministério da Saúde.
Em relação à APAC do exame OCT, foi levantado que “atualmente na tabela SIGTAP está disponível a quantidade máxima de uma por paciente/ano e entendemos ser necessária a liberação de um número maior deste exame a cada esquema de aplicação para que auxilie na avaliação e acompanhamento destes pacientes, considerado como padrão ouro”.	A afirmação não é verdadeira. O procedimento 02.11.06.028-3 – TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA é ambulatorial de média complexidade registrado por meio da Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC), com quantidade máxima igual a 1, sem qualquer restrição adicional acerca da frequência, o que significa tratar-se de um procedimento extremamente flexível sob esse ponto de vista, cuja frequência de realização deve ser estabelecida em conformidade com as necessidades de saúde do indivíduo e com as orientações providas pelo médico que o acompanha.
Em relação à APAC do exame angiofluoresceinografia (retinografia fluorescente binocular) foi levantado que “atualmente na tabela SIGTAP está disponível a quantidade máxima de uma por paciente/ano e entendemos ser necessária a liberação de um número maior deste exame a cada esquema de aplicação para que auxilie na avaliação e acompanhamento destes pacientes”.	A afirmação não é verdadeira. O procedimento 02.11.06.018-63 – RETINOGRRAFIA FLUORESCENTE BINOCULAR é ambulatorial de média complexidade registrado por meio do Boletim de Produção Ambulatorial (BPA), com quantidade máxima igual a 1, sem qualquer restrição adicional acerca da frequência, o que significa tratar-se de um procedimento extremamente flexível sob esse ponto de vista,

Contribuições	Resposta
	<p>cuja frequência de realização deve ser estabelecida em conformidade com as necessidades de saúde do indivíduo e com as orientações providas pelo médico que o acompanha.</p>
<p>Foi sugerida uma forma de disponibilização dos agentes anti-VEGF no SUS.</p> <p>A Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP) por meio do Grupo de Farmacologia da Coordenadoria de Assistência Farmacêutica (CAF) manifestou a seguinte questão: “Considerando que para o PCDT do Edema Macular Diabético o medicamento aflibercepte já consta alocado no grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), embora ainda não disponibilizado pelo Ministério da Saúde, ressaltamos: 1- O Estado de São Paulo já discutiu formas de viabilizar a gestão/execução via CEAF, mantendo o atendimento dos pacientes e o respectivo acompanhamento nos Centros de Referência do Estado; ; 2- Sugerimos que a forma de disponibilização no SUS dos agentes anti-VEGF sejam compatibilizadas para todos os PCDT – Edema Macular Diabético/Retinopatia Diabética e DMRI; 3- Caso haja alteração quanto a disponibilização dos medicamentos (do CEAF para MAC), é imprescindível a revisão da Portaria Nº 288, de 05/2008, que institui a Política Nacional de Atenção em Oftalmologia. Ainda, de forma concomitante, faz-se necessário: - Que haja garantia aos Estados que o preço dos medicamentos praticado pelo fornecedor seja coerente ao relatório de recomendação avaliado pela CONITEC, visando concretude do impacto orçamentário considerado; - Que a disponibilidade dos medicamentos e a revisão da Tabela SIGTAP ocorram de forma célere, a fim de que os mesmos estejam disponíveis na data de atualização da tabela do SUS.”</p>	<p>Trata-se de procedimento administrativo a ser analisado e empreendido no âmbito da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), a qual levará em conta aspectos relacionados ao tratamento medicamentoso do edema macular diabético dispostos nesse PCDT, como posologia e esquemas de tratamento.</p>
<p>Foi manifestado que “no PCDT não fica clara a forma como se dará o tratamento, sobre as instituições, quais estruturas são necessárias e obrigatórias para os serviços e etc.”</p>	<p>O planejamento, a oferta e a regulação assistencial dar-se-ão em conformidade com o disposto neste PCDT, com o regramento da atenção ambulatorial no SUS e com o disposto pela Política Nacional de Atenção em Oftalmologia. Ademais, os procedimentos a serem criados ou adaptados pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde para viabilizar o registro da tomografia de coerência óptica para investigação da condição e o tratamento medicamentoso do edema macular diabético darão base adicional, nesse sentido.</p>

Contribuições	Resposta
Termo de Esclarecimento e Responsabilidade	
Solicitação de revisão dos efeitos adversos do aflibercepte e ranibizumabe apresentados no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade. Também foi solicitado que os efeitos sejam classificados como comum, raros e graves.	O PCDT não foi modificado. Os efeitos adversos do aflibercepte e ranibizumabe foram descritos conforme apresentado em bula.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na reunião do plenário realizada nos dias 05 e 06 de maio de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 613/2021.



DECISÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 01 DE OUTUBRO DE 2021.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem os parâmetros sobre a retinopatia diabética no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 613/2021 e o Relatório de Recomendação nº 618 – Maio de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Retinopatia Diabética. Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da retinopatia diabética, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da retinopatia diabética.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

HÉLIO ANGOTTI NETO

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 anos¹. Trata-se de uma complicação microvascular na retina que afeta cerca de 1 em cada 3 pessoas com diabetes melito (DM) e que é específica desta doença¹. No Brasil, a incidência da RD é de 24% a 39% da população diabética, sendo estimado que tenha uma prevalência de 2 milhões de casos². Após 20 anos de doença, estima-se que 90% dos diabéticos do tipo 1 (DM1) e 60% dos do tipo 2 (DM2) terão algum grau de RD³.

Como a perda visual pode não estar presente nos estágios iniciais da retinopatia, o rastreamento oftalmológico de pessoas com diabetes é essencial para permitir o diagnóstico e a intervenção precoce em caso de RD. 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 reduzir ou mesmo prevenir a perda visual relacionada à RD⁴⁻⁷.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da retinopatia diabética. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

2. 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

- encontra-se detalhada no **Apêndice 1**.

3. 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

4. PREVENÇÃO E RASTREAMENTO

Em pacientes com DM1 e DM2, a manutenção da hemoglobina glicada (HbA1c) a níveis < 7% é recomendada por ser capaz de reduzir o risco de progressão e incidência da RD e do edema macular diabético (EMD)⁸⁻¹⁸. É recomendada a manutenção da pressão sistólica abaixo de 130mmHg^{10,13-16,19}, bem como a manutenção dos níveis de proteinúria < 30 mg/dL/24h, para a redução de progressão e incidência de RD e EMD^{13-15,20,21}.

A manutenção de um perfil lipídico dentro dos valores recomendados para os diabéticos também é recomendada com o objetivo de se reduzir o risco de desenvolvimento ou progressão do EMD^{22,23}.

O primeiro exame oftalmológico para o rastreamento de RD em pacientes com de DM1 deverá ser procedido em até 5 anos após a instalação da DM ou no início da puberdade. No doente de DM2, o exame oftalmológico deverá ser realizado imediatamente após o diagnóstico dessa doença. As avaliações deverão ocorrer anualmente, ou em menor período, dependendo do estágio da retinopatia diabética. Gestantes com diabetes deverão se submeter a exame oftalmológico trimestral²⁴.

5. DIAGNÓSTICO

É recomendado o uso dos métodos de oftalmoscopia binocular indireta e biomicroscopia de fundo, com a possibilidade de se associar a fotografia estereoscópica (retinografia), que possibilita o uso da telessaúde em locais de baixo ou nenhum acesso a oftalmologista²⁵⁻⁷¹.

5.1. 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 precoce e o acompanhamento regular podem reduzir o risco de cegueira provocado pela RD para menos de 5%^{4,6}. Como já mencionado, cerca de 90% dos doentes de DM1 e 60% dos de DM2 terão algum grau de RD após 20 anos. Caso a RD não seja tratada, cerca de 50% dos doentes irão evoluir para cegueira em 5 anos^{5,7}.

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, o que dificulta o 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.

5.2. Classificação da Retinopatia Diabética

A classificação da retinopatia diabética sofreu uma contínua evolução, sendo atualmente universal e padronizada. A classificação modificada de Airlie House foi utilizada nos estudos *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) e *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), caracterizando a retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) e a proliferativa (RDP) em termos da ausência ou da presença de neovascularização de retina, respectivamente⁷²⁻⁷⁴. Buscando simplificar esta classificação, foi estabelecida a “Escala de Gravidade da Doença Retinopatia Diabética” baseada nos resultados do ETDRS e do *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR)⁷⁵. Nesta escala simplificada, encontram-se cinco níveis de gravidade (**Quadro 1**).



Quadro 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-retiniana⁷⁵. 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 risco⁷⁶.

5.2.1. 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 µm do centro da mácula associado a espessamento da retina adjacente; ou
- (3) uma zona de espessamento da retina de pelo menos 1.000 µm, qualquer parte dela dentro de 1.000 µm 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 difuso⁷⁷. Estudos clínicos com farmacoterapia não mostram diferença na resposta terapêutica entre casos de EMD focal ou difuso⁷⁸.

Edema Macular Envolvendo o Centro – Com o advento da Tomografia de Coerência Óptica (TCO) 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 dos pacientes 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 TCO *time domain*^{79,80}.

Edema macular com ou sem tração vítrea – O uso do TCO também possibilita classificar o edema macular em relação à morfologia predominante do edema e a presença de tração vítrea tangencial ou ântero-posterior⁸¹⁻⁸³. 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.

5.2.2. Exames complementares

Os exames complementares são utilizados para auxílio ao diagnóstico e o monitoramento terapêutico da RD e suas complicações. Preconiza-se a avaliação completa da retina, incluindo a visualização estereoscópica do polo posterior e o exame da periferia da retina e do vítreo, em todas as consultas que tenham por finalidade o acompanhamento da RD⁸⁴. O mapeamento da retina com pupila dilatada é preferencial para assegurar uma melhor avaliação do fundo do olho³⁹.

Inexistem critérios específicos, baseados em ensaios clínicos randomizados (ECR), para se determinar a frequência com que os exames complementares devem ser realizados. Preconiza-se o uso dos exames complementares quando houver suspeita de piora do quadro clínico, necessidade de planejar o tratamento ou quando julgado necessário para uma 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. Este exame ainda é considerado o padrão ouro para documentar a gravidade da RD⁷⁴.

A angiofluoresceinografia (retinografia fluorescente binocular) não faz parte dos exames de rotina em caso de pacientes diabéticos, mas ela é eficiente e sensível para o diagnóstico de EMD

e pode auxiliar no tratamento com fotocoagulação a laser^{51,85,86}. As evidências provenientes dos estudos que avaliaram a angiofluoresceinografia não permitem definir a periodicidade de realização desse exame. Nos estudos clínicos pivotais RESTORE, VIVID e VISTA, que levaram à aprovação dos medicamentos antiangiogênicos para o tratamento do EMD, o exame de angiofluoresceinografia foi realizado semestralmente, mas não foi objetivo do estudo avaliar a periodicidade desse exame^{78,80,87}. Portanto, ele deve ser solicitado em caráter complementar e se julgado medicamente necessário.

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

O exame de TCO se tornou o padrão ouro complementar no diagnóstico do EMD que acomete o centro^{28,78-80,87-89}. Preconiza-se o seu uso para diagnóstico do EMD que acomete o centro e como critério de tratamento ou retratamento. As evidências provenientes dos estudos disponíveis não permitem definir a periodicidade de realização desse exame. Nos estudos clínicos pivotais RESTORE, VIVID e VISTA, que levaram à aprovação dos medicamentos antiangiogênicos no tratamento do EMD, o exame de TCO era realizado mensalmente tanto em fases de esquema de tratamento fixo como em fases de esquema de tratamento quando necessário (*as needed*)^{78,80,86}. A maioria dos outros ECR com esses medicamentos também estabeleceu o seguimento com exames mensais de TCO em fases desses dois esquemas terapêuticos⁹⁰⁻⁹⁴, porém outros estudos variaram essa periodicidade^{79,88,89,95,96}. Desta forma, recomenda-se o uso do exame de TCO sempre que a avaliação clínica oftalmológica for insuficiente para se definir o tratamento ou retratamento ou quando for julgado necessário para uma melhor compreensão do caso.

Indica-se a ultrassonografia ocular quando não é possível a adequada avaliação da retina devido a opacidades de meios, como catarata ou hemorragia vítrea⁹⁷.

6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT pacientes com diabetes melito tipo 1 e tipo 2.

6.1. Critérios de inclusão para terapia anti-VEGF

O aflibercepte e o ranibizumabe são preconizados apenas para pacientes com edema macular diabético que envolve o centro da fóvea com qualquer grau de retinopatia diabética. O envolvimento do centro da fóvea é caracterizado por espessura do subcampo central foveal $\geq 275\mu\text{m}$ medido por tomografia de coerência óptica^{79,88,98}.

7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos aqueles pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos respectivos medicamentos ou procedimentos preconizados neste Protocolo.

8. TRATAMENTO

A conduta terapêutica depende da gravidade clínica da doença, assim classificada:

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

8.1. Diabete sem ou com RD até grau moderado e sem EMD

Para essa condição específica, após o primeiro exame, recomenda-se a adequação do controle glicêmico com manutenção da HbA1c < 7%, o acompanhamento a cada 12 meses ou de acordo com critérios clínicos. Para este fim, serão utilizados os métodos diagnósticos já mencionados.

8.2. 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 alocadas 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 ano⁷⁴. Em pacientes com RDNP muito grave, o risco de desenvolver RDP é de 75% em um ano, sendo que 45% serão de alto risco⁹⁹.

8.2.1. Fotocoagulação

Os estudos do ETDRS mostraram que o tratamento com a fotocoagulação a laser deve ser indicado nos casos em 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^{74,99,100}. Este tratamento pode levar à redução em 50% do risco de perda visual grave em casos de pacientes com DM2, assim como a redução da necessidade de vitrectomia⁹⁹. A técnica de fotocoagulação a laser a ser empregada nesses casos é a de panfotocoagulação (PFC).

8.2.2. 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 ou muito grave sem EMD ou RDP sem características de alto risco^{101,102}.

8.3. Retinopatia diabética proliferativa (RDP) de alto risco sem edema macular

A melhora rápida dos níveis glicêmicos, em casos de paciente cronicamente mal controlado, pode levar à piora momentânea da retinopatia e do edema macular. Essa evolução foi descrita no grupo de tratamento intensivo do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹⁰³, em gestantes, em casos da Síndrome de Mauriac, em estudos com bomba de insulina e em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica e a transplante de pâncreas. Nesses casos, é recomendado o acompanhamento oftalmológico mais frequente que o habitual.

8.3.1. Fotocoagulação

A fotocoagulação a laser deve ser usada no início do tratamento da RDP de alto risco sem EMD^{104,105}. Uma vez diagnosticado, recomenda-se o início do tratamento com a maior brevidade possível do paciente que se enquadra nessa classe.

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 1.000-2.000 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 neovascularização¹⁰⁶⁻¹¹⁰.

A fotocoagulação panretinal (PRP - *panretinal photocoagulation*) normalmente é obtida com o uso de lâmpada de fenda (*slitlamp*) ou com um oftalmoscópio a laser indireto (*headlamp*). No procedimento por lâmpada de fenda, a energia do laser é fornecida de maneira coaxial. O paciente é acomodado em 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 e

focalizar o laser na retina. Os movimentos da cabeça do médico controlam o feixe de mira. Em ambos os casos, a anestesia é tópica, geralmente usando-se proparacaína ou tetracaína, nos dois olhos¹⁰⁶⁻¹¹⁰.

A fotocoagulação pode ser aplicada em vários protocolos assistenciais, os quais variam em duração e intensidade¹⁰⁶⁻¹¹⁰:

- A fotocoagulação de longa duração está associada a um alto nível de desconforto do paciente, pois as queimaduras devem ser procedidas individualmente e a duração do procedimento é relativamente longa. A PRP convencional geralmente consiste em durações de pulso de 100 milissegundos, com pontos grandes (200-500 μ m), e 200-250 mW de potência aplicada;
- O tratamento de curta duração utiliza a varredura padrão. Esse protocolo permite várias queimaduras na mesma ou em menor quantidade de tempo que os lasers convencionais levam para produzir apenas uma queimadura. Isso reduz a duração do pulso (10 a 30 milissegundos por ponto) e mais pontos totais (geralmente 3.000-5.000). O laser de curta duração oferece aos pacientes mais conforto do que a PRP de longa duração;
- A fotocoagulação por navegação permite que ambos, computador e laser, reajustem-se 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 gerada 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 um serviço especializado imediatamente¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

8.3.2. Tratamento medicamentoso com anti-VEGF

Ensaio clínico randomizado demonstraram que o uso da monoterapia com antiangiogênico em casos de RDP foi não inferior à monoterapia com PFC após 2 anos de estudo para desfechos de acuidade visual^{111,112}. Apesar de os antiangiogênicos promoverem melhora nos 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 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 PFC¹¹³. Sendo assim, devido às incertezas advindas da evidência disponível, não é preconizado o emprego de antiangiogênico para casos de RDP de alto risco sem edema macular.

Também não se preconiza a associação de PFC com antiangiogênico, pois os estudos não são conclusivos quanto à superioridade desta associação versus monoterapia com PFC no que tange à acuidade visual^{101,102,114,115}.

8.3.3. Tratamento medicamentoso com corticoesteróide

Não se recomenda a associação de PFC com o uso de corticoesteróide peri- ou intra-ocular nos casos de RDP sem EMD, pois os estudos não são conclusivos quanto à superioridade dessa associação *versus* a monoterapia com PFC no que tange à acuidade visual¹¹⁶⁻¹¹⁸.

8.3.4. Tratamento cirúrgico

A vitrectomia pode ser indicada em situações especiais, quais sejam: 1) em casos de hemorragia vítrea que não se clareie espontaneamente ou que impeça a realização da PFC completa; 2) em casos de descolamento tracional de retina com acometimento da mácula ou que esteja ameaçando acometer a mácula; 3) em casos de descolamento de retina misto (tracional e regmatogênico, ou seja, o que ocorre por ruptura na retina por rasgadura); e 4) em casos de hemorragia vítrea associada a *rúbeosis iridis*¹¹⁹⁻¹²².

8.4. Edema macular diabético com qualquer grau de retinopatia diabética

8.4.1. Edema que não acomete o centro da fóvea

8.4.1.1. Fotocoagulação

O tratamento com laser para doentes de RD com EMD que não acomete 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 casos de paciente com edema que acomete o centro da fóvea¹²³. As evidências diretas que investigaram a eficácia do laser no tratamento de EMD, especificamente não acometendo o centro da fóvea, são escassas e limitadas a estudos observacionais que avaliaram desfechos de parâmetros de acuidade visual, espessura macular e volume^{124,125} (Ver a Questão de pesquisa 7 no **Apêndice 1**). Essas evidências demonstraram benefício em estabilizar a progressão da doença ou alcançar uma melhora de moderada magnitude para esses parâmetros. Apesar da limitação na qualidade da evidência, esta modalidade terapêutica é amplamente utilizada na prática médica, sendo consagrada como segura e efetiva na condução do EMD extrafoveal. Portanto,

preconiza-se a terapia com laser para os pacientes com EMD que não envolve o centro da fóvea¹²³⁻¹²⁵.

8.4.1.2. Tratamento medicamentoso

Não há evidências que permitam recomendar o tratamento farmacológico em casos de edema que não envolvam o centro da fóvea²⁴.

8.4.2. Edema que acomete o centro da fóvea

8.4.2.1. Fotocoagulação

A fotocoagulação por laser é inferior ao tratamento farmacológico no EMD que acomete o centro da fóvea. Entretanto, sua utilização é justificada na prática médica por sua maior conveniência (redução da necessidade de visitas de acompanhamento e menor número de aplicações) e evidências que demonstram seu significativo benefício na redução da perda visual^{87,90,126-134}.

Inexistem evidências suficientes que permitam demonstrar a superioridade de um tipo de laser em relação a outro (pulsado *versus* não-pulsado) e, portanto, não se recomenda substituir o laser tradicional pelo pulsado, mesmo que os dois sejam utilizados na prática clínica^{123,135,136}.

8.4.2.2. Tratamento medicamentoso com anti-VEGF

O tratamento com anti-VEGF intravítreo no EMD que acomete o centro da mácula é superior ao laser, possibilitando ganho de acuidade visual. O uso do aflibercepte ou do ranibizumabe é indicado como primeira opção de tratamento de pacientes com EMD¹³⁷. As evidências disponíveis provenientes da meta-análise de Avery¹²⁶ 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 pacientes com evento cardiovascular prévio, sugere-se a avaliação médica de seu uso nesses casos.

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 médica por sua maior conveniência (redução da necessidade de visitas de acompanhamento e menor número de aplicações).

Sobre os antiangiogênicos, é oportuno mencionar que o aflibercepte e o ranibizumabe estão disponíveis no mercado, são aprovados pela Anvisa e possuem indicação em bula para o tratamento do EMD e que o bevacizumabe não traz tal indicação em sua bula no Brasil. A Conitec avaliou o medicamento aflibercepte comparado ao ranibizumabe para o tratamento de pacientes com edema macular diabético. O aflibercepte teve recomendação favorável à incorporação pois as evidências científicas indicaram resultados significativos de eficácia na reversão de perda de acuidade visual em pacientes com EMD¹³⁷.

Posteriormente, o ranibizumabe também foi avaliado pela Conitec para o tratamento de edema macular diabético e teve recomendação favorável a incorporação¹³⁸. As evidências científicas que fundamentaram a recomendação indicaram que há resultados significativos de superioridade de eficácia do ranibizumabe comparado com o laser na melhora da acuidade visual em pacientes com EMD. Os estudos que compararam o ranibizumabe com o aflibercepte também demonstraram que eles têm eficácia semelhante para o tratamento do EMD. Tanto o aflibercepte como o ranibizumabe foram incorporados para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e ofertados via assistência oftalmológica no SUS.

Recomenda-se o cumprimento das normas regulamentares da Anvisa para a prevenção de infecção ocular na aplicação dos anti-VEGFs¹³⁹.

8.4.2.3. Tratamento medicamentoso com corticosteroide

O implante biodegradável de dexametasona não foi incorporado no SUS para o tratamento de pacientes com EMD, conforme detalhado no Relatório de Recomendação nº 575 de novembro de 2020, da Conitec, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Dexametasona_EMD_575_2020.pdf.

8.4.2.4. Tratamento cirúrgico

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

8.4.2.4.1. EMD que acomete o Centro da Fóvea com tração vítreo-macular

A vitrectomia via pars plana (VVPP) é o tratamento padrão para a síndrome de tração vítreo-macular apesar da paucidade de estudos randomizados¹⁴⁰. Entretanto, em EMD que acomete o Centro da Fóvea com tração vítreo-macular, baseado nas evidências disponíveis não é possível recomendar em qual momento a VVPP deve ser considerada opção de tratamento. Ela é uma opção comumente utilizada após a falha do tratamento medicamentoso. Seu uso reflete a prática médica atual e foi embasada em estudos observacionais não controlados, com no máximo 12 meses de seguimento¹⁴¹⁻¹⁴³.

Evidências provenientes de ECR para esse grupo específico de pacientes são limitadas. Nos estudos observacionais que embasaram a prática foram evidenciadas melhora de leve a moderada magnitude na acuidade visual e redução estatisticamente significativa da espessura do EMD¹⁴¹⁻¹⁴³.

8.4.2.4.2. EMD que acomete o Centro da Fóvea sem tração vítreo-macular

Não é possível recomendar o tratamento com VVPP para pacientes que apresentem EMD que acomete o Centro da Fóvea sem tração vítreo-macular¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. Apesar de os estudos mostrarem melhora anatômica, sem ganho funcional, as evidências são provenientes de estudos observacionais de baixa qualidade.

9. FÁRMACOS

- Aflibercepte 40 mg/mL.

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)¹⁴⁸.

- Ranibizumabe 10 mg/mL, frasco-ampola.

Embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução e, uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco. Cada injeção fornece o volume de 0,05 mL (ou 0,5 mg de ranibizumabe).

9.1. Esquemas de Administração

Diferentes estudos adotaram diferentes esquemas de tratamento ^{79,88,98,130}. Na prática médica, as particularidades de cada paciente, a evolução clínica e o perfil de cada serviço irão nortear a frequência de aplicação de anti-VEGF. Ademais, considerando a frequência de comparecimento ao serviço de saúde, alguns desses esquemas, os quais consideram visitas com intervalo de tempo menor, podem não ser factíveis, devido a capacidade de atendimento dos centros especializados em que a aplicação é feita. Sendo assim, os esquemas de administração descritos neste Protocolo estão adequados às diversas necessidades possíveis, conforme o perfil do paciente e a autonomia do médico.

Ressalta-se que o esquema posológico, tanto para o uso do aflibercepte como o do ranibizumabe, irá depender das condições de estabilização do paciente, tais como acuidade visual e espessura macular.

9.1.1. Esquema fixo

- Aflibercepte

Estudos que levaram à aprovação do aflibercepte utilizaram uma frequência bimestral após uma fase de indução de 5 aplicações mensais consecutivas^{80,87,130}. Dessa forma, o esquema inicial poderá ser de injeções mensais de 2 mg de aflibercepte por cinco meses, seguido de injeções bimestrais de 2 mg de aflibercepte¹³⁷.

Uma vez que os estudos que embasaram as orientações sobre o aflibercepte (VIVID/VISTA) não determinaram um limite do seu uso, não há base na literatura tocante a regimes fixos para determinar esse limite.

Os estudos pivotais tiveram duração de dois anos apenas como estudos controlados. Após dois anos, o grupo controle passava a ser tratado com medicamento antiangiogênico e todos os grupos eram acompanhados até o fim do terceiro ano. Apesar de não haver estudos randomizados de maior duração, a doença continua após dois anos e estudos de extensão abertos dos estudos pivotais mostram a necessidade de se continuar tratando¹⁴⁹.

- **Ranibizumabe**

Estudos que levaram à aprovação do ranibizumabe, nos EUA, utilizaram uma frequência mensal por 2 anos^{79,88}. Dessa forma, o esquema inicial poderá ser de injeções mensais de 0,5 mg por dois anos ou até que a acuidade visual máxima seja atingida ou não haja sinais de atividade da doença.

9.1.2. Esquema “Pro Re Nata” ou *as needed*

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

- **Aflibercepte**

Esse esquema se inicia como uma fase de carregamento ou indução com injeções mensais de 2 mg de aflibercepte 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, a menos que a acuidade visual seja 20/20 ou seja melhor com uma espessura de subcampo central foveal abaixo do limite de elegibilidade, ou sem melhora ou piora em resposta às duas últimas injeções⁹⁸.

- **Ranibizumabe**

Os estudos RESTORE⁷⁸ e sua extensão^{150,151}, RISE e RIDE extensão¹⁵², e Protocolo T^{98,153} mostraram que o esquema de tratamento PRN de pacientes com edema macular diabético foi eficaz para manter a estabilidade ou ganho de visão em pacientes novos ou previamente tratados.

Para o ranibizumabe, esse esquema se inicia com uma fase de indução inicial com a aplicação de 3 injeções mensais consecutivas de 0,5 mg de ranibizumabe e, posteriormente, injeções mensais, a menos que a acuidade visual seja 20/20 ou seja melhor com uma espessura de subcampo central foveal abaixo do limite de elegibilidade, ou sem melhora ou piora em resposta às duas últimas injeções⁹⁸.

9.1.3. Esquema “Tratar e estender”

- **Aflibercepte**

O tratamento com aflibercepte é iniciado com uma injeção mensal de 2 mg por cinco doses consecutivas. No esquema “tratar e estender”, os intervalos de tratamento podem ser estendidos gradualmente até que os sinais de atividade da doença ou deficiência visual se repitam. O intervalo de tratamento pode ser estendido por um mês de cada vez para o EMD.

- **Ranibizumabe**

O tratamento com ranibizumabe é iniciado com uma injeção mensal de 0,5mg até que a acuidade visual máxima seja atingida ou não haja sinais de atividade da doença. Depois disso, os intervalos de monitoramento e tratamento devem ser determinados pelo médico e deverão ser baseados na atividade da doença, bem como avaliado por meio da acuidade visual ou parâmetros anatômicos. No esquema “tratar e estender” os intervalos de tratamento podem ser estendidos gradualmente até que os sinais de atividade da doença ou deficiência visual se repitam. O intervalo de tratamento pode ser estendido por um mês de cada vez para o EMD.

10. MONITORAMENTO E ESQUEMA TERAPÊUTICO

10.1. 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.

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

Após a conclusão do tratamento ou 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.

10.3. Qualquer grau de RD com EMD

De acordo com os esquemas terapêuticos:

10.3.1. Anti-VEGF

10.3.1.1. Esquema fixo

O tratamento com antiangiogênico intravítreo em esquema fixo é eficaz quanto ao ganho na acuidade visual e redução na espessura macular^{79,80,87,88,130,152}. O esquema de tratamento fixo foi o escolhido pelos protocolos clínicos iniciais que testaram os medicamentos anti-VEGF.

Estudos que levaram à aprovação do ranibizumabe, nos EUA, adotaram uma frequência mensal por 2 anos^{79,88,152}. Estudos que levaram à aprovação do aflibercepte adotaram uma frequência bimestral após uma fase de indução de 5 aplicações mensais consecutivas^{80,87,130}.

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

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

Para o ranibizumabe, os estudos RESTORE⁷⁸ e sua extensão^{150,151}, RISE e RIDE extensão¹⁵², e Protocolo T^{98,153} mostraram que o esquema de tratamento PRN de pacientes com edema macular diabético foi eficaz para manter a estabilidade ou ganho de visão em pacientes novos ou previamente tratados. No estudo RESTORE houve uma fase de indução inicial com a aplicação de 3 injeções mensais consecutivas.

Para o aflibercepte, os estudos VIVID e Vista¹³⁴ não utilizaram o esquema PRN e o estudo Protocolo T^{98,153} mostrou eficácia no uso de esquema PRN no tratamento do EMD. No estudo Protocolo T foi utilizado regime de indução com uma injeção.

10.3.1.3. Regime Tratar e Estender

A bula do aflibercepte prevê que, em caso de estabilização monitorada por resultados visuais ou anatômicos, o tratamento possa ser estendido. O esquema “tratar e estender” permite que os intervalos sejam gradativamente aumentados para manter estáveis os resultados visuais ou anatômicos; entretanto, existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento pode ser diminuído conforme necessário. Por ser um esquema proativo (não se espera a piora de quadro clínico), pode-se conseguir o controle do EMD com menor número de comparecimentos. Como desvantagem, pode proporcionar um tratamento além do necessário, não identificando pacientes estáveis¹⁵⁴.

A bula do ranibizumabe prevê que os intervalos de tratamento podem ser estendidos gradualmente até que os sinais de atividade da doença ou deficiência visual se repitam. O intervalo de tratamento deve ser estendido por um mês de cada vez para o EMD. Se a atividade da doença é recorrente, o intervalo de tratamento deve ser reduzido adequadamente.

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

- Mapeamento de retina, a cada comparecimento;
- TCO, a cada comparecimento;
- Avaliação da acuidade visual, a cada comparecimento.

Sugere-se o uso preferencial de esquemas terapêuticos que incluem um menor número de comparecimentos e injeções, minimizando o risco de eventos adversos e evitando o excesso de tratamentos invasivos.

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/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 do uso do medicamento.

Pacientes com retinopatia diabética devem ser atendidos em serviços especializados com oftalmologista, para seu adequado diagnóstico, inclusão no Protocolo de tratamento e acompanhamento.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

12. REFERÊNCIAS

1. Cavallerano JD, Schlossman DK, Hamam RN, et al. 17 Ophthalmic Complications in Older Adults with Diabetes. *Geriatric Diabetes*. 2007;221.
2. BRM L, MC S. *Diabetic Retinopath*. In: Lumbroso B. RM, Savastano M.C., editor. *Diabetic Retinopathy*. India: Jaypee Brothers medical Publishers; 2015.2015.
3. Organization WH. Global prevalence of diabetes mellitus and its complications. *Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation Geneva: WHO*. 2006:7-8.
4. Control D, Group CTR. 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):968-983.
5. Alva M, Gray A, Mihaylova B, et al. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: new results from the UKPDS (UKPDS 84). *Diabetic Medicine*. 2015;32(4):459-466.
6. Control D, Interventions CTEoD, Group CR. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(6):381-389.

7. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2004;122(11):1631.
8. Aiello LP, Group DER. 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.
9. Genuth S, Sun W, Cleary P, 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):3103-3111.
10. Hletala K, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(6):1315-1319.
11. Jin P, Peng J, Zou H, et al. The 5-year onset and regression of diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetes patients. *PLoS One*. 2014;9(11):e113359.
12. Jin P, Peng J, Zou H, 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.
13. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. 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):1801-1815.
14. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. 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):1859-1868.
15. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. 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.
16. Liu Y, Wang M, Morris AD, 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):3979-3984.
17. Pan J, Li Q, Zhang L, et al. Serum glycated albumin predicts the progression of diabetic retinopathy--a five year retrospective longitudinal study. *J Diabetes Complications*. 2014;28(6):772-778.
18. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, 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):156-163.
19. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2473-2481.
20. Rani PK, Raman R, Gupta A, et al. 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.
21. Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, 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):2026-2031.

22. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7464-7469.
23. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(11):2883-2892.
24. Wong T, Aiello L, Ferris F, et al. Updated 2017 ICO guidelines for diabetic eye care. *Int Coun Ophthalmol*. 2017:1-33.
25. Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, et al. The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2205-2209.
26. Ahsan S, Basit A, Ahmed KR, et al. Diagnostic accuracy of direct ophthalmoscopy for detection of diabetic retinopathy using fundus photographs as a reference standard. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2014;8(2):96-101.
27. Aptel F, Denis P, Rouberol F, et al. Screening of diabetic retinopathy: effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital fundus photography. *Diabetes Metab*. 2008;34(3):290-293.
28. Boucher MC, Gresset JA, Angioi K, et al. Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydriatic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. *Can J Ophthalmol*. 2003;38(7):557-568.
29. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, 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):572-585.
30. Chia DS, Yap EY. Comparison of the effectiveness of detecting diabetic eye disease: diabetic retinal photography versus ophthalmic consultation. *Singapore Med J*. 2004;45(6):276-279.
31. Chun DW, Bauer RM, Ward TP, et al. Evaluation of digital fundus images as a diagnostic method for surveillance of diabetic retinopathy. *Military medicine*. 2007;172(4):405-410.
32. Emanuele N, Klein R, Moritz T, et al. Comparison of dilated fundus examinations with seven-field stereo fundus photographs in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*. 2009;23(5):323-329.
33. Gresset J, Boucher M, Angioi-Duprez K, et al. Comparison of Two, Three and Four 45-degree Image Fields with the Topcon CRW6 Non-mydriatic Camera for the Screening of Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(13):3954-3954.
34. Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, et al. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *BMJ*. 1995;311(7013):1131-1135.
35. Herbert H, Jordan K, Flanagan D. Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? *Eye*. 2003;17(4):497-500.
36. 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):546-553.
37. Kerr D, Cavan DA, Jennings B, et al. Beyond retinal screening: digital imaging in the assessment and follow-up of patients with diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 1998;15(10):878-882.

38. Kinyoun JL, Martin DC, Fujimoto WY, et al. Ophthalmoscopy versus fundus photographs for detecting and grading diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(6):1888-1893.
39. Klein R, Klein BE, Neider MW, et al. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmyriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology.* 1985;92(4):485-491.
40. Kleinstein RN, Roseman JM, Herman WH, et al. Detection of diabetic retinopathy by optometrists. *J Am Optom Assoc.* 1987;58(11):879-882.
41. Kuo H-K, Hsieh H-H, Liu R-T. Screening for diabetic retinopathy by one-field, non-mydratic, 45 digital photography is inadequate. *Ophthalmologica.* 2005;219(5):292-296.
42. 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.
43. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, et al. The sensitivity and specificity of single-field nonmydratic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydratic color photography. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):204-213.
44. Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2007;24(4):403-407.
45. Maberley D, Cruess AF, Barile G, et al. Digital photographic screening for diabetic retinopathy in the James Bay Cree. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9(3):169-178.
46. Massin P, Erginay A, Ben Mehidi A, et al. Evaluation of a new non-mydratic digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2003;20(8):635-641.
47. Møller F, Hansen M, Sjølie AK. Is one 60° fundus photograph sufficient for screening of proliferative diabetic retinopathy? *Diabetes Care.* 2001;24(12):2083-2085.
48. Moss SE, Klein R, Kessler SD, et al. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1985;92(1):62-67.
49. Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(7):920-924.
50. Neubauer AS, Kernt M, Haritoglou C, et al. Nonmydratic screening for diabetic retinopathy by ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(2):229-235.
51. Newsom R, Moate B, Casswell T. Screening for diabetic retinopathy using digital colour photography and oral fluorescein angiography. *Eye.* 2000;14(4):579-582.
52. Olson JA, Strachan FM, Hipwell JH, et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2003;20(7):528-534.
53. Owens D, Gibbins R, Lewis P, et al. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners: ophthalmoscopy or retinal photography as 35 mm colour transparencies? *Diabetic medicine.* 1998;15(2):170-175.
54. Penman AD, Saaddine JB, Hegazy M, et al. Screening for diabetic retinopathy: the utility of nonmydratic retinal photography in Egyptian adults. *Diabet Med.* 1998;15(9):783-787.

55. Phiri R, Keeffe JE, Harper CA, et al. Comparative study of the polaroid and digital non-mydratric cameras in the detection of refrerrable diabetic retinopathy in Australia. *Diabet Med*. 2006;23(8):867-872.
56. Pugh JA, Jacobson JM, Van Heuven WA, et al. Screening for diabetic retinopathy. The wide-angle retinal camera. *Diabetes Care*. 1993;16(6):889-895.
57. Ruamviboonsuk P, Wongcumchang N, Surawongsin P, et al. Screening for diabetic retinopathy in rural area using single-field, digital fundus images. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(2):176-180.
58. Rudnisky CJ, Hinz BJ, Tennant MT, et al. High-resolution stereoscopic digital fundus photography versus contact lens biomicroscopy for the detection of clinically significant macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109(2):267-274.
59. Saari JM, Summanen P, Kivela T, et al. Sensitivity and specificity of digital retinal images in grading diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(2):126-130.
60. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood R, et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydratric digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *British journal of ophthalmology*. 2003;87(10):1258-1263.
61. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med*. 2003;20(6):467-474.
62. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al. Comparison of diabetic retinopathy detection by clinical examinations and photograph gradings. Barbados (West Indies) Eye Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(8):1064-1070.
63. Sculpher MJ, Buxton MJ, Ferguson BA, et al. Screening for diabetic retinopathy: a relative cost-effectiveness analysis of alternative modalities and strategies. *Health Econ*. 1992;1(1):39-51.
64. Siu SC, Ko TC, Wong KW, et al. Effectiveness of non-mydratric retinal photography and direct ophthalmoscopy in detecting diabetic retinopathy. *Hong Kong Med J*. 1998;4(4):367-370.
65. de Sonnaville JJ, van der Feltz van der Sloot D, Ernst L, et al. Retinopathy screening in type 2 diabetes: reliability of wide angle fundus photography. *Diabet Med*. 1996;13(5):482-486.
66. 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):2086-2090.
67. Stellingwerf C, Hardus P, Hooymans J. Assessing diabetic retinopathy using two-field digital photography and the influence of JPEG-compression. *Documenta ophthalmologica*. 2004;108(3):203-209.
68. Tanterdtham J, Singalavanija A, Namatra C, et al. Nonmydratric digital retinal images for determining diabetic retinopathy. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(3):508-512.
69. Taylor D, Fisher J, Jacob J, et al. The use of digital cameras in a mobile retinal screening environment. *Diabetic medicine*. 1999;16(8):680-686.
70. Williams R, Nussey S, Humphry R, et al. Assessment of non-mydratric fundus photography in detection of diabetic retinopathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6555):1140-1142.
71. Wilson PJ, Ellis JD, MacEwen CJ, et al. Screening for diabetic retinopathy: a comparative trial of photography and scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmologica*. 2010;224(4):251-257.

72. 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.
73. 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):741-746.
74. Group ETDRSR. 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.
75. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-1682.
76. Group ETDRSR. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5):766-785.
77. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology*. 1986;93(7):989-997.
78. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625.
79. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
80. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-2254.
81. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(6):688-693.
82. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):405-412.
83. Panozzo G, Mercanti A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(10):1455-1460.
84. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806.
85. Kylstra JA, Brown JC, Jaffe GJ, et al. The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2068-2073.
86. Razvi F, Kritzinger E, Tsaloumas M, et al. Use of oral fluorescein angiography in the diagnosis of macular oedema within a diabetic retinopathy screening programme. *Diabetic medicine*. 2001;18(12):1003-1006.
87. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-2052.
88. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, 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):2013-2022.

89. Virgili G, Menchini F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD008081.
90. Berger A, Sheidow T, Cruess AF, et al. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(3):209-216.
91. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):960-970.
92. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077 e1035.
93. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-381.
94. Massin P, Bandello F, Garweg JG, 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):2399-2405.
95. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2008;246(4):483-489.
96. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, 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):972-979.
97. Ghasemi Falavarjani K, Wang K, Khadamy J, et al. Ultra-wide-field imaging in diabetic retinopathy; an overview. *J Curr Ophthalmol*. 2016;28(2):57-60.
98. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-1203.
99. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1996;94:505.
100. Japanese Society of Ophthalmic Diabetology SotSoDRT, Sato Y, Kojimahara N, et al. Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(1):52-59.
101. Martinez-Zapata MJ, Marti-Carvajal AJ, Sola I, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD008721.
102. Simunovic MP, Maberley DA. ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2015;35(10):1931-1942.
103. Group DR. Diabetes control and complications trial (DCCT): update. *Diabetes Care*. 1990;13(4):427-433.
104. Group DRSR. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology*. 1981;88(7):583-600.

105. Group DRSR. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. *International Ophthalmology Clinics*. 1987;27(4):239-253.
106. Weng CY, Lim JJ, Bhagat P, et al. *Panretinal Photocoagulation*: EyeWiki. American Academy of Ophthalmology; 2020 [cited 2020]. https://eyewiki.aao.org/Panretinal_Photocoagulation
107. Abu El-Asrar AM. Evolving strategies in the management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20(4):273-282.
108. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD011234.
109. Kozak I, Luttrull JK. Modern retinal laser therapy. *Saudi J Ophthalmol*. 2015;29(2):137-146.
110. Saxena S, Jalali S, Meredith TA, et al. Management of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2000;48(4):321-330.
111. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137-2146.
112. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, 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):2193-2203.
113. Desapriya E, Khoshpouri P, Al-Isa A. Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Patient-Centered Outcomes From a Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:232-233.
114. Filho JA, Messias A, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(7):e567-572.
115. Messias A, Ramos Filho JA, Messias K, et al. Electroretinographic findings associated with panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab treatment for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2012;124(3):225-236.
116. Cho WB, Moon JW, Kim HC. Intravitreal triamcinolone and bevacizumab as adjunctive treatments to panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;94(7):858-863.
117. Shimura M, Yasuda K, Shiono T. Posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide prevents panretinal photocoagulation-induced visual dysfunction in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 2006;113(3):381-387.
118. Unoki N, Nishijima K, Kita M, et al. Randomised controlled trial of posterior sub-Tenon triamcinolone as adjunct to panretinal photocoagulation for treatment of diabetic retinopathy. *British journal of ophthalmology*. 2009;93(6):765-770.
119. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(11):1644-1652.
120. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1307-1320.

121. 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. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1321-1334.
122. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(7):958-964.
123. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Fong DS, Strauber SF, 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):469-480.
124. Perente I, Alkin Z, Ozkaya A, et al. Focal laser photocoagulation in non-center involved diabetic macular edema. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014;3(1):9-16.
125. Scott IU, Danis RP, Bressler SB, et al. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. *Retina*. 2009;29(5):613-617.
126. 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 Ophthalmol*. 2016;134(1):21-29.
127. Chen G, Li W, Tzekov R, et al. 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.
128. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658-1665.
129. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819-1826.
130. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-2385.
131. Régnier S, Malcolm W, Allen F, et al. 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.
132. Network DRCR. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-1867. e1867.
133. Virgili G, Parravano M, Menchini F, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD007419.
134. Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. *Retina*. 2014;34(4):629-635.
135. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA, Jr., et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4314-4323.
136. Vujosevic S, Martini F, Longhin E, et al. SUBTHRESHOLD MICROPULSE YELLOW LASER VERSUS SUBTHRESHOLD MICROPULSE INFRARED LASER IN CENTER-INVOLVING DIABETIC MACULAR EDEMA: Morphologic and Functional Safety. *Retina*. 2015;35(8):1594-1603.

137. 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 Nº478 de 2019. In: DGITIS, editor.: Ministério da Saúde; 2019.
138. BRASIL. 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. Ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD). Relatório Nº549 de 2020. In: DGITIS, editor.: Ministério da Saúde; 2020.
139. 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.
140. McDonald HR, Johnson RN, Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1397-1402; discussion 1403.
141. 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(1-2):3-8.
142. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing C, Haller JA, Qin H, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087-1093 e1083.
143. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, et al. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina*. 2010;30(9):1488-1495.
144. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(2):188-195.
145. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(2):214-219.
146. Raizada S, Al Kandari J, Al Diab F, et al. Pars plana vitrectomy versus three intravitreal injections of bevacizumab for nontractional diabetic macular edema. A prospective, randomized comparative study. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(6):504-510.
147. Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, 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):71-78.
148. Eyllia. Aflibercepte. Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº 16532. Bula de remédio; Data da última atualização: 31/08/2019.
149. Sun JK, Wang PW, Taylor S, Haskova Z. Durability of Diabetic Retinopathy Improvement with As-Needed Ranibizumab: Open-Label Extension of RIDE and RISE Studies. *Ophthalmology* 2019 May;126(5):712-720.
150. Lang GE, Berta A, Eldem BM, 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):2004-2012.
151. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-1053.

152. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2504-2513 e2501.
153. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359.
154. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina*. 2015;35(8):1489-1506.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. APRESENTAÇÃO

Em 11 de novembro de 2016, às 9:00h, foi realizada a reunião para definição do escopo do PCDT sobre Retinopatia diabética. Na reunião foi apresentada uma proposta prévia de elaboração de escopo, promovida pela Subcomissão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Conitec em janeiro de 2016, 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 no 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

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

A reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foi conduzida com a presença de membros do Grupo Elaborador. 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.

Colaboração externa

Esse PCDT contou com a participação da Associação Médica Brasileira, para a definição do escopo e à reunião de consenso sobre as recomendações.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – 2020

A proposta de elaboração do PCDT da Retinopatia Diabética foi apresentada na 77ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada em fevereiro de 2020. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação e Inovação de Tecnologias em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Após a subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 86ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – 2021

Após a incorporação do ranibizumabe a proposta de elaboração do PCDT da Retinopatia Diabética foi apresentada na 85ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada em janeiro de 2021. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação e Inovação de Tecnologias em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Após a subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 94ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

Consulta pública – 2020

A Consulta Pública nº 12/2020, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Retinopatia Diabética, foi realizada entre os dias 20/03/2020 a 08/04/2020. Foram recebidas 3431

contribuições, que podem ser verificadas em:
http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_12_2020_PCDT_Retinopatia.pdf.

Consulta pública – 2021

A Consulta Pública nº 13/2021, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Retinopatia Diabética, foi realizada entre os dias 22/02/2020 a 15/03/2020. Foram recebidas 665 contribuições, que podem ser verificadas em:
http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210316_CP_CONITEC_13_2021_PCDT_Retinopatia.pdf

3. BUSCA DA EVIDÊNCIA

A busca da evidência foi realizada por pergunta de pesquisa (**Figura 1**).

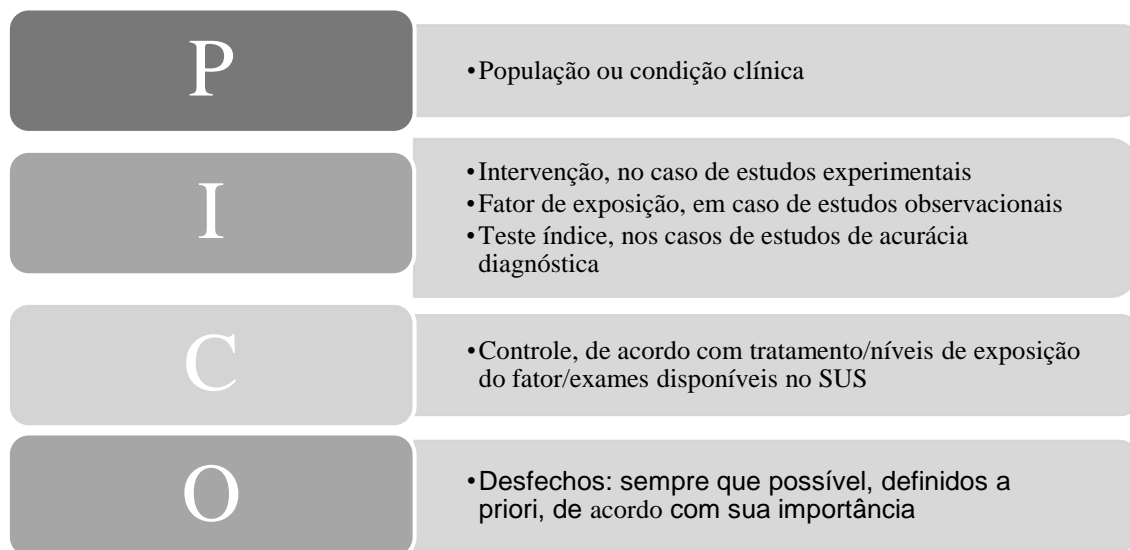


Figura 1 – Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO

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

Número	Descrição	Seção
1	Quais são os critérios clínicos e bioquímicos que impactam no prognóstico da retinopatia diabética?	Prevenção

Número	Descrição	Seção
2	Qual a sensibilidade e a especificidade dos diversos métodos (fundoscopia direta e indireta, retinografia não midriática e midriática, retinografiawidefield) 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
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, checkou-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 deste Apêndice.

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)^{155,156}, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane¹⁵⁷, os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa¹⁵⁸ 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 deste Apêndice.

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 mediarão 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.

3.1. QUESTÕES DE PESQUISA

A. Questão de pesquisa 1

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 progn*)) 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 (OddsRatio, HazardRatio 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^{8-17,161-166} de 14 estudos (11 estudos longitudinais prospectivos e um estudo de série de casos) foram incluídos para extração de dados. Quatro estudos foram identificados por busca manual^{13-15,18}.

3) Descrição dos estudos e resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na **Tabela 1**. As características dos pacientes encontram-se descritas na **Tabela 2**. As **tabelas 3 a 9** apresentam dados sobre os fatores clínicos e bioquímicos que impactam no prognóstico da retinopatia diabética.

Tabela 1 – 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
Jin et al. 2015 ¹²	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.
Pan et al. 2014 ¹⁷	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.
Jin et al. 2014 ¹¹	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.
Channa et al. 2014 ¹⁶¹	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)
Aiello, 2014 (DCCT. 1996) ^{8,162}	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 de insulina por dia).	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
Liu et al, 2013 ¹⁶	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
Hietala et al. 2010 ¹⁰	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 início do diabetes 0-4 anos (168); 5-14 anos (546); >15 anos (403)	10.8 anos	Moderado risco: estudo retrospectivo
Aiello et al. 2010 ¹⁶³	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.
Klein et al. 2009 ¹⁵	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
Genuth et al. 2005 ⁹	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
Klein et al. 1998 ¹³ Klein et al. 1989 ¹⁶⁵	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
Stratton et al. 2001 ¹⁸	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
Klein et al. 1995 ¹⁶⁶	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 2 – 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
Autor, ano	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	HbA1C basal: Grupo de Progressão: 5.99 (0.92) Grupo de Não progressão: 5.43 (0.62)	<0,001

Autor, ano	Idade (anos), média (DP)	Valor p	% sexo masculino	Valor p	Principais medidas clínicas e bioquímicas de base, média (DP)	Valor p
Jin et al. 2015 ¹²	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	HbA1c basal: Grupo de Progressão: 9.13 (2.71) Grupo de Não progressão: 8.41 (2.32)	<0,05
					Glicose: Grupo de Progressão: 8,71 (2,78) Grupo de Não progressão: 7.94 (2.63) Taxa de filtração Glomerular: Grupo de Progressão: 114.81 (39.15) Grupo de Não progressão: 103.23 (32.18) Albumina glicada: Grupo de Progressão: 22.66 (5.92) Grupo de Não progressão: 19.83 (5.18)	<0,05 <0,01 <0,01
Pan et al. 2014 ¹⁷	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	HbA1c basal: Grupo com regressão: 5.66 (1.76) Grupo não regressão: 7.68 (2.18)	<0,01
					Hiperlipidemia (%): Grupo com regressão: 35 (31.82) Grupo não regressão: 147 (42.49) Duração do diabetes: Grupo com regressão: 10.26 (7.53) Grupo não regressão: 12.27 (8.11)	0,04 0,01
Jin et al. 2014 ¹¹	Desfechos visuais pobres: 64.9 Desfechos visuais melhores: 62.4	0,02	Desfechos visuais pobres: 41 Desfechos visuais melhores: 65	0,03	Duração do edema macular diabético (meses) Desfechos visuais pobres: 32.3 Desfechos visuais melhores: 23.6	0,29
					Melhor acuidade visual corrigida- ETDRS (Média) Desfechos visuais pobres: 16.8 (20/125) Desfechos visuais melhores: 30.4 (20/63) Média da Espessura foveal Desfechos visuais pobres: 496.6 Desfechos visuais melhores: 427.0	<0,001 0,06
Channa et al. 2014 ¹⁶¹	NR (13-39)	0,9	NR	NR	HbA1c (%) basal: Grupo NIT 7.3 (0.9) vs. Grupo CON: 9 (1.3) Duração do diabetes (anos): Grupo NIT: 12.2 (4.9) vs. Grupo CON: 11.8 (4.9)	<0,001 0,14
Aiello, 2014 (DCCT. 1996) ^{8,162}	NR	NR	NR	NR	IMC: 30.77 (5.43) Colesterol (mmol/l): 4.57 (1.05) Pressão Arterial Sistólica (mmHg): 139.60 (17.28) Pressão Arterial Diastólica (mmHg): 77.01 (10.41) HbA1c %: 7.2 (3.6)	NR

Autor, ano	Idade (anos), média (DP)	Valor p	% sexo masculino	Valor p	Principais medidas clínicas e bioquímicas de base, média (DP)	Valor p
Liu et al, 2013 ¹⁶	NR	NR	NR	NR	Idade do diagnóstico do diabetes entre 0-4 anos; 5-14 anos; >15 anos; todos os pacientes, respectivamente: Duração do diabetes (anos) 31.12 (29.5- 32.7) *; 26.1 (25.1- 27.0) *; 21.0 (19.9- 22.1) *; 25.0 (24.4-25.7) RDP (%) 47.0 (39.5- 54.6) ¶; 38.8 (34.7- 42.9) ¶; 18.9 (15.0- 22.7) *; 32.9 (30.0-35.6) Duração da RDP (anos) 24.3 (22.7- 25.9) ¶; 20.1 (19.2- 21.1) *; 21.6 (19.8- 23.3); 21.3 (20.6- 22.1) HbA1c (%) 8.8 (8.5- 9.0) ¶; 8.5 (8.4- 8.6); 8.3 (8.1- 8.4) *; 8.4 (8.4- 8.5) Pressão Arterial Média (mmHg) 96.6 (94.9- 98.3); 97.3 (96.4- 98.2); 99.0 (97.9- 100.1); 97.8 (97.2- 98.5) IMC 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)
Hietala et al. 2010 ¹⁰	63	NA	50	NA	Fotocoagulação macular anterior: 198 (60%) olhos Pacientes que havia realizado fotocoagulação anterior ao estudo: 2.8 (1.3) Paciente que não havia realizado fotocoagulação anterior ao estudo: 3.1 (1.6)	NA 0,15
Aiello et al. 2010 ¹⁶³	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. 2009 ¹⁵	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

Autor, ano	Idade (anos), média (DP)	Valor p	% sexo masculino	Valor p	Principais medidas clínicas e bioquímicas de base, média (DP)	Valor p
Genuth et al. 2005 ⁹	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 ¹³					Duração do diabetes (anos): 12.6 (9.0) HbA1c (%): 10.6 (2.0)	
Klein et al. 1989 ¹⁶⁵	26.8 (11.2)	NA	49.2	NA	Pressão Arterial Sistólica vs. Pressão Arterial Diastólica (mmHg): 120 (16) vs. 77 (11) Presença de proteinúria (%): 15.5 Presença de Hipertensão (%): 14.7	NA
Stratton et al. 2001 ¹⁸	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 ¹⁶⁶	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 significante; NA: não se aplica; NR: não reportado.

1. Fatores de Prognóstico: Hemoglobina Glicada e Albumina Glicada

Tabela 3 – 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 ¹²	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

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação (OR, RR, HR, RRR)	IC 95%	Valor de p
Pan et al. 2014 ¹⁷	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) ^{8,162}	Controle Glicêmico	Progressão de RD ≥3-passos: DCCT: 6.5 anos; EDIC: 4anos 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: 76%	NR	<0,0001
		RRR: 74%			<0,0001		
		RRR:57%			<0,0001		
		RDP: DCCT: 6.5 anos EDIC: 4 anos de seguimento EDIC: 10 anos de seguimento			RRR:66%		<0,0001
RDNP severa: DCCT: 6.5 anos; EDIC: 4 anos de seguimento EDIC: 10 anos de seguimento	RRR: 68%	<0,0001					
RDP: DCCT: 6.5 anos EDIC: 4 anos de seguimento EDIC:10 anos de seguimento	RRR:58%	<0,0001					
Edema macular diabético Clinicamente significante: DCCT: 6.5 anos; EDIC: 4 anos de seguimento EDIC: 10 anos de seguimento	RRR:64%	<0,0001					
		RRR: 65%	<0,0001				
		RRR:58%	<0,0001				
		RRR:51%	<0,0001				
		RRR: 62%	0,009				
		RRR:38%	<0,0001				
Jin et al. 2014 ¹¹	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
	HbA1c basal	Sem histórico de RD para histórico de RD leve	<7.2	>7.2	HR: 1.42	(1.32- 1.52)	<0,05
Liu et al, 2013 ¹⁶	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

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação (OR, RR, HR, RRR)	IC 95%	Valor de p
	HbA1c basal	Histórico de RD leve para sem RD	<7.2	>7.2	HR: 0.76	(0.64- 0.97)	<0,05
Hietala et al. 2010¹⁰	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
Klein et al. 2009¹⁵	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
Genuth et al. 2005⁹	HbA1c média	Progressão de RD	Acima de 9%	Abaixo de 9%	OR: 4.8	(1.8- 13.2)	<0,001
Klein et al. 2008¹⁴	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
	HbA1c basal	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
		Progressão de RD	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 6.2- 7.4 ≥ 7.5	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
Klein et al. 1998¹³	HbA1c basal	Progressão de RD	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 9.5- 10.5 10.6- 12.0 12.1- 19.5	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
Klein et al. 1989¹⁶⁵		Progressão para RDP	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 9.5- 10.5 10.6- 12.0 12.1- 19.5	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

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação (OR, RR, HR, RRR)	IC 95%	Valor de p
		Incidência de edema macular diabético	Pacientes com faixas de valores de HbA1c: 9.5- 10.5 10.6- 12.0 12.1- 19.5	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

RD: retinopatia diabética; RDNP: retinopatia diabética não proliferativa; RDP: retinopatia diabética proliferativa; DCCT: *estudo Diabetes ControlandComplications*; EDIC: *estudo Epidemiologyof Diabetes InterventionsandComplications*; INT: grupo tratamento intensivo; COM: grupo tratamento convencional; HbA1c: hemoglobina glicada; NR: não reportado; RR: risco relativo; OR: Oddsratio ou razão de chances; HR: hazardratio.

Tabela 4 – 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, 2013¹⁶	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. 2010¹⁰	Pressão Arterial Média	Incidência de RDP	102.3 mmHg	93.7 mmHg	HR:1.03	(1.02- 1.04)	<0,001
Klein et al. 2009¹⁵	Pressão Arterial Sistólica	Incidência de edema macular diabético	88.3mmHg	88.0mmHg	HR:1.15	(1.04- 1.26)	0,004
Klein et al. 2008¹⁴	Pressão Arterial Sistólica	Incidência de RDP	88.3mmHg	88.0mmHg	HR:1.14	(1.04- 1.25)	0,005
Klein et al. 1998¹³	Pressão Arterial Diastólica	Progressão de RD	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:1.13 RR:1.99 RR:1.20	-- (0.96- 1.32) (0.99- 1.38) (1.00- 1.43)	<0,05
Klein et al. 1989¹⁶⁵	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

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
	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: Oddsratio; HR: hazardratio.

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

Tabela 5 – 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. 2008¹⁴	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. 2001¹⁸	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. 1998¹³							
Klein et al. 1989¹⁶⁴	Sexo	Progressão de RD	Feminino	Masculino	-- RR: 0.83	-- (0.73- 0.93)	<0,005

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
Hietala et al. 2010 ¹⁰	Idade do diagnóstico do diabetes	Incidência de RDP	Grupo de pacientes com idade de diagnóstico de diabetes entre:		-- HR: 1.61 HR: 1.90	-- (1.16- 2.23) (1.45- 2.48)	<0,001 <0,001
			0-4 anos	15-40 anos			
			5- 14 Anos				

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

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

Tabela 6 – 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 significante.

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
Pan et al. 2014 ¹⁷	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
Klein et al. 2008 ¹⁴	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
Klein et al. 1995 ¹⁶⁶	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 significante	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
Klein et al. 1995 ¹⁶⁶	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

Autor, ano	Fatores Associados	Desfecho	Grupo exposto	Grupo não exposto	Medidas de associação	IC 95%	Valor de p
	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: Oddsratio ou razão de chances; HR: hazardratio; 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 7 – 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 ¹⁷	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 ¹⁴	Proteinúria	Incidência de RDP	Presença de proteinúria	Ausência de proteinúria	HR: 1.83	(1.31- 2.56)	<0,001
Klein et al. 2009 ¹⁵	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 ¹³	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: Oddsratio ou razão de chances; HR: hazardratio; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

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

Tabela 8 – 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
------------	--------------------	----------	---------------	-------------------	-----------------------	--------	------------

			Hiperlipidemia no grupo não regressão (42.49%)	Hiperlipidemia no grupo com regressão (31.82%)			
Jin et al. 2014 ¹¹	Triglicérides sérico	Regressão de RD			OR: 0.77	(0.60-0.99)	0,004
Klein et al. 2008 ¹⁴	IMC (a cada 4kg/m ²)	Progressão de RD	26.6 kg/m ²	25.0 kg/m ²	HR: 1.16	(1.07- 1.26)	<0,001
	IMC (a cada 4kg/m ²)	Melhora de RD de dois ou mais níveis	26.6 kg/m ²	25.0 kg/m ²	HR:0.84	(0.77- 0.91)	<0,001
Genuth et al. 2005 ⁹	Furosin (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
Stratton et al. 2001 ¹⁸	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: Oddsratio; HR: hazardratio; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

7. Fatores de Prognóstico Associados à Desfechos Visuais

Tabela 9 – 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
Channa et al. 2014 ¹⁶¹	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
Aiello, 2014 (DCCT. 1996) ^{8,162}	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 ³	≥9.2 mm ³	-- OR: 0.68	-- (0.38- 1.24)	0,01

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

B. Questão de pesquisa 2

Questão de Pesquisa 2: Qual a sensibilidade e a especificidade dos diversos métodos (fundoscopia direta e indireta, retinografia não midriática e midriática, retinografiawidefield) 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 revisões¹⁶⁷ 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 sistemática¹⁶⁷ com as 35 obtidas pela busca temos 52 referências, sendo um caso-controle diagnóstico⁶¹ e 51 estudos transversais de acurácia diagnóstica^{25-58,60-71,167-171}.

3) Descrição dos estudos e resultados

A **Tabela 10** a seguir exibe as características dos estudos e pacientes incluídos para a resposta à questão de pesquisa 2. As **tabelas 11 a 23** 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 10 – 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 ²⁶	Transversal	728 olhos	48,8 (8,0)	37,4	9,73 (3,28)	NR	NR	Baixo
Ibanez et al. 2013 ¹⁶⁸	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 ¹⁶⁹	Transversal	263 olhos	48,8 (11,5)	64	NR	NR	323,4 (125,2)	Baixo
Waldstein et al. 2012 ¹⁷⁰	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 ⁷¹	Transversal	380 pacientes	Mediana 67,4 (IQR 21-94)	60,5	NR	NR	NR	Baixo
Emanuele et al. 2009 ³²	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 ²⁷	Transversal	158 olhos	52,4 (variação 16; 89)	37 homens	NR	NR	NR	Baixo
Neubauer et al. 2008 ⁵⁰	Transversal	51 olhos	60 (12,1)	NR	7,0 (1,3)	0,48 (0,40)	NR	Baixo
Chun et al. 2007 ³¹	Transversal	392 olhos	NR	50,8	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
Lopez-Bastida et al. 2007 ⁴⁴	Transversal	1546 olhos	Mediana 50,8	48	NR	NR	NR	Baixo
Tanerdthan et al. 2007 ⁶⁸	Transversal	225 olhos	57,97(11,35)	35	NR	NR	NR	Baixo
Ahmed et al. 2006 ²⁵	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 ¹⁷¹	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 ⁵⁵	Transversal	196 pacientes (392 olhos)	68,8	57	NR	NR	NR	Baixo
Kuo et al. 2005 ⁴¹	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 ⁵⁷	Transversal	150 pacientes (130 analisados)	20-40: 9 41-60: 82 > 60: 59	25	NR	NR	NR	Baixo
Chia et al. 2004 ³⁰	Transversal	78 olhos	Homens: 62,4 (faixa 43-76) mulheres: 61,2 (faixa 37; 84)	44	NR	NR	NR	Baixo
Lawrence et al. 2004 ⁴²	Transversal	254 pacientes	67,5	98,4	9,76 (variação 5,8; 18,5)	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
Murgatroyd et al. 2004 ⁴⁹	Transversal	398 pacientes	63 (IQR: 51,8; 70,3)	57	NR	NR	NR	Baixo
Saari et al. 2004 ⁵⁹	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 ⁶⁷	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 ²⁸	Transversal	98 pacientes	59,9 (12,2)	47	NR	NR	NR	Baixo
Gresset et al. 2003 ³³	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 ³⁵	Transversal	145 pacientes	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo
Massin et al. 2003 ⁴⁶	Transversal	147 olhos	52 (variação 25-74)	62	NR	NR	NR	Baixo
Neubauer et al. 2003 ¹⁷²	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 ⁵²	Transversal	586 pacientes	56,5 (variação 15,9; 85,4)	65	NR	NR	NR	Baixo
Scanlon et al. 2003 ⁶¹	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
Scanlon et al. 2003 ^{b60}	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
Lin et al. 2002 ⁴³	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
Marbeley et al. 2002 ⁴⁵	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)
Rudnisky et al. 2002 ⁵⁸	Transversal	105 pacientes	Mediana: 60,2 (variando de 34 a 87)	60,6	NR	NR	NR	Baixo
Bursell et al. 2001 ²⁹	Transversal	54 pacientes	48 (15,2)	57	NR	NR	NR	Baixo
Moller et al. 2001 ⁴⁷	Transversal	23 pacientes	54,4 (variação 25; 75)	65	NR	NR	NR	Baixo
Stellingwerf et al. 2001 ⁶⁶	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
Newson et al. 2000 ⁵¹	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)
Taylor et al. 1999 ⁶⁹	Transversal	118 pacientes	Varição (<40 a >80)	44	NR	NR	NR	Baixo
Owens et al. 1998 ⁵³	Transversal	605 pacientes	NR	56	NR	NR	NR	Baixo
Siu et al. 1998 ⁶⁴	Transversal	153 pacientes	55,9 (variação 23; 79)	51	NR	NR	NR	Alto (pacientes que não puderam ser graduados foram considerados como positivos)
Penman et al. 1998 ⁵⁴	Transversal	456 pacientes (427 realizaram os testes)	53,7 (faixa 20; 85)	35	NR	NR	NR	Baixo
Kerr et al. 1998 ³⁷	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)
Sonnville et al. 1996 ⁶⁵	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)
Harding, 1995 ³⁴	Transversal	320 pacientes	60,2	NR	NR	NR	NR	Baixo
Pugh et al. 1993 ⁵⁶	Transversal	352 pacientes	59,7% <65 anos	76	NR	NR	NR	Baixo
Schachat et al. 1993 ⁶²	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
Kinyoun et al. 1992³⁸	Transversal	124 pacientes	62; variação (45-74)	NR	NR	NR	NR	Baixo
Schulper et al. 1992⁶³	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)
Kalm et al. 1989³⁶	Transversal	154 pacientes	65 (variação 41-89)	NR	NR	NR	NR	Baixo
Kleinstejn et al. 1987⁴⁰	Transversal	25 olhos	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo
Wllians et al. 1986⁷⁰	Transversal	62 pacientes (120 olhos)	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo
Klein et al. 1985³⁹	Transversal	99 pacientes (63 midriático, 74 não midriático)	54 mediana (15; 84)	55	NR	NR	NR	Baixo
Moss et al. 1985⁴⁸	Transversal	1949 pacientes	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo

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

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

Tabela 11 – 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 (%)
Kalm et al. 1989³⁶	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

Tabela 12 – Resultado de acurácia para estudo que compara 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 (%)
Scanlon et al. 2003b ⁶⁰	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: OddsRatio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 13 – 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 (%)
Stellingwerf et al. 2004 ⁶⁶	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

Klein et al. 1985³⁹	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 diabéticaproliferativa; NR: Não relatado; JPEG: formato de compressão de foto; OR: OddsRatio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 14 – 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. 2004⁵⁹	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° redfree: 97,7	Pelo menos RDNP leve: 50° colorida: 99 45° colorida: 100 portátil 20°: 50 50° redfree: 98,9	NR	NR

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

Tabela 15 – 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 (%)
Wilson et al. 2010⁷¹	380 pacientes com diabetes. Objetivo: avaliar a sensibilidade e a especificidade da oftalmoscopia a laser (widefield) e das imagens digitais de retina 45° na detecção de RD	Oftalmoscopia a laser (widefield) (OWF) fotografia digital (único e 2 campos) 45°	Biomicroscopia (slitlamp)	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
Kuo et al. 2005⁴¹	100 pacientes diabéticos (200 olhos). Objetivo: comparar a fotografia de fundo 45° não midriática vs. biomicroscopia (slitlamp) na detecção de RD	Fotografia de fundo 45° não midriática (um campo entre dico e mácula)	Biomicroscopia	53,8	89	NR	NR
Murgatroyd et al. 2004⁴⁹	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 (slitlamp)	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
Herbert et al. 2003³⁵	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 (slitlamp)	38	95	NR	NR

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Olson et al. 2003 ⁵²	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);	Biomicroscopia (slitlamp)	RD: Foto colorida (manual): 89 (86; 92) Foto digital 45° (manual): 79 (75; 83) Foto digital 45° (automática): 71 (66; 75)	RD: Foto colorida (manual): 89 (86; 92) Foto digital 45° (manual): 79 (75; 83) Foto digital 45° (automática): 71 (66; 75)	NR	NR
		2) Fotografia digital redfree 50°, 2 campos (manual);		EMD: Foto colorida (manual): 84 (81; 87) Foto digital 45° (manual): 83 (80; 86) Foto digital 45° (automática): 85 (82; 88)	EMD: Foto colorida (manual): 84 (81; 87) Foto digital 45° (manual): 83 (80; 86) Foto digital 45° (automática): 85 (82; 88)		
		3) Fotografia digital redfree 50°, 2 campos (digital);		RD referenciável: Foto colorida (manual): 89 (86; 91) Foto digital 45° (manual): 87 (84; 90)	RD referenciável: Foto colorida (manual): 89 (86; 91) Foto digital 45° (manual): 87 (84; 90)		
Scanlon et al. 2003 ⁶¹	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 (slitlamp)	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
Scanlon et al. 2003b ⁶⁰	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 (%)
Rudnisky et al. 2002 ⁵⁸	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
Harding et al. 1995 ³⁴	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 siltlamp)	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
Kalm et al. 1989 ³⁶	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 significante; RD: retinopatia diabética; OWF: oftalmoscopia a laser widefield; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; OR: Odds ratio ou razão de chances.

Tabela 16 – 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 (%)
Kerr et al. 1998 ³⁷	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
Phiri et al. 2006 ⁵⁵	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
Lawrence, 2004 ⁴²	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
Boucher et al. 2003 ²⁸	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 (%)
Gresset et al. 2003³³	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
Massin et al. 2003⁴⁶	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
Scanlon et al. 2003b⁶⁰	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
Lin et al. 2002⁴³	197 pacientes com diabetes mellitus tipos I e II. Objetivo: Avaliar a fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (widefield) como ferramenta de triagem da RD.	Fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (widefield)	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 (%)
Bursell et al. 2001²⁹	54 pacientes (108 olhos) com diabetes tipos I e 2. Objetivo: avaliar a capacidade de identificação e gradação da fotografia não-midriática 45° em três campos	Fotografia 45° não midriática (3 campos)	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	Grau de RD:	Grau de RD:	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		
				Tipo de lesão:	Tipo de lesão:		
				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		
Moller et al. 2001⁴⁷	23 pacientes (44 olhos) com retinopatia diabética moderada a grave, diabetes tipos I e II. Objetivo: verificar a capacidade de detecção de neovascularização pela fotografai 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 (%)
Newson et al. 2000 ⁵¹	37 pacientes diabéticos. Objetivo: verificar a capacidade de diagnóstico de retinopatia diabética pela fotografia de fundo 45° e a angiofluoresceinografia	Fotografia de fundo 45°	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	RD: foto 45°: 0,87 angiofluor.: 0,87	RD: foto 45°: 0,83 angiofluor.: 0,80	NR	NR
		Angiofluoresceinografia		Maculopatia: foto 45°: 0,48 angiofluor.: 0,87	Maculopatia: foto 45°: 0,95 angiofluor.: 0,87		
Taylor et al. 1999 ⁶⁹	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° (TopconImagenet/Canon Rislite) - digital	Fotografia estereoscópica 30° (7 campos)	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)	NR	NR
		fotografia de fundo não-midriática 45° (Canon) - polaroid		Qualquer RD: Polaroid: 0,72 (0,66; 0,78) Digital: 0,74 (0,68; 0,80) Polaroid + oftalmoscopia: 0,92 (0,86; 0,98)	Qualquer RD: Polaroid: 0,88 (0,85; 0,91) Digital: 0,96 (0,94; 0,98) Polaroid + oftalmoscopia: 0,89 (0,87; 0,91)		
		Oftalmoscopia					
Pugh et al. 1993 ⁵⁶	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 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

*Os resultados aqui descritos contemplam apenas os critérios ETDRS, resultados avaliados de acordo com Welshcommunitydiabeticretinopathystudy (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: oddsratio 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 17 – 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 (%)
Lopez-Bastida et al. 2007⁴⁴	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
Tanterdthan et al. 2007⁶⁸	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
Ahmed et al. 2006²⁵	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
Chia et al. 2004³⁰	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 Préprolif: 1,0 RDP: 0,0 Edema: 1,0	RD: 0,98 Préprolif: 1,0 RDP: 1,0 Edema: 1,0	NR	NR
Marbeley et al. 2002⁴⁵	100 pacientes diabéticos (200 olhos). Objetivo: comparar a fotografia de fundo 45° não midriática vs. biomicroscopia (slitlamp) /oftalmoscopia indireta na detecção de RD	Fotografia de fundo 45° não midriática (um campo centrado na mácula)	Biomicroscopia (slitlamp) /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 (%)
Stellingwerf et al. 2001⁶⁷	469 pacientes com diabetes mellitus tipos I e II. Objetivo: Comparar a fotografai 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		
Siu et al. 1998⁶⁴	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.: préproliferativa; 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 18 – 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 (%)
Aptel et al. 2008 ²⁷	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		
Chun et al. 2007 ³¹	120 pacientes (231 olhos) com diabetes. Objetivo: comparar a capacidade de diagnóstico da câmera 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
Ruamviboonsuk et al. 2005 ⁵⁷	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, 2004⁴²	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) 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.	(640 x 480) não dilatada: 0,68 (640 x 480) dilatada: 0,85 (p=0,001 vs. não dilatada) (800 x 600) não dilatada: 0,45 (800 x 600) dilatada: 0,69 (p=0,001 vs. não dilatada)	NR	NR
Lin et al. 2002⁴³	197 pacientes com diabetes mellitus tipos I e II. Objetivo: Avaliar a fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (widefield) como ferramenta de triagem da RD.	Fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (widefield)	Oftalmoscopia	Digital 45° vs. oftalmoscopia: 100	Digital 45° vs. oftalmoscopia: 71	NR	NR
Penman et al. 1998⁵⁴	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 (%)
Sonnaville et al. 1996⁶⁵	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 significante: 89 RD qualquer (considerando as fotos não graduáveis): 97 RD qualquer (não considerando as fotos não graduáveis): 97	RD clinicamente significante: 94 RD qualquer (considerando as fotos não graduáveis): 91 RD qualquer (não considerando as fotos não graduáveis): 97	NR	NR
Schulper et al. 1992⁶³	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
Willians et al. 1986⁷⁰	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: OddsRatio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 19 – Resultados de acurácia para estudo que comparou fotografia de fundo vs. tomografia de coerência ótica (TCO)

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
------------	----------------------	--------	------------	---------------------------	----------------------------	------------------------	--------------------

Ibanez et al. 2013 ¹⁶⁸	325 pacientes (650 olhos) com diabetes. Objetivo: Determinar a validade da fotografia retinal (colorida, verde, flat e estereoscópica) no diagnóstico de EMD	Fotografias retina:		OCT	Efeito da adição da AV:	NR	NR
		colorida 45° (2 campos) Verde 45° (2 campos) colorida 30° (2 campos) Verde 30° (2 campos)	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				

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 indicetomografia de coerência ótica, autofluorescência e analisador da espessura da retina (RTA)

Tabela 20 – 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 ¹⁷⁰	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

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Goebel et al. 2006 ¹⁷¹	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>RetinalThicknessAnalyzer</i>).	OCT Analisador de espessura de retina (<i>retinalthicknessanalyzer</i>)	Fotografia estereoscópica de fundo 30° centrada na mácula	EMCS:	EMCS:	NR	NR
				OCT: Qualquer setor: 98,4 Fóvea: 91,9	OCT: Qualquer setor: 54,5 Fóvea: 72,7		
				RTA: Qualquer setor: 78,3 Fóvea: 69,6	RTA: Qualquer setor: 70,6 Fóvea: 79,4		
				Qualquer edema:	Qualquer edema:		
				OCT: Qualquer setor: 97,1 Fóvea: 87	OCT: Qualquer setor: 62,2 Fóvea: 75,7		
RTA: Qualquer setor: 75 Fóvea: 67,3	RTA: Qualquer setor: 75 Fóvea: 85,7						
Neubauer et al. 2003 ¹⁷²	18 pacientes com diabetes (36 olhos, 31 incluídos). Objetivo: Avaliar a acurácia diagnóstica do RTA (wide-angle) para RD e edema macular	Analisador 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 significante; RTA: analisador de espessura da retina (*RetinalThicknessAnalyzer*); 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 21 – 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 (%)
Vujošević et al. 2012 ¹⁶⁹	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	OLR x OCT: 97	OLR x OCT: 71,9	NR	NR
			AF	OLR x AF: 97,4	OLR x AF: 68,1		
			Autofluorescência de fundo	OLR x autofluor: 96,1	OLR x autofluor: 73,3		

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 22 – 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 (%)
Wilson et al. 2010 ⁷¹	380 pacientes com diabetes. Objetivo: avaliar a sensibilidade e a especificidade da oftalmoscopia a laser (widefield) e das imagens digitais de retina 45° na detecção de RD	Oftalmoscopia a laser (widefield) (OWF) fotografia digital (único e 2 campos) 45°	Biomicroscopia (slitlamp)	Foto digital (1 campo): 83,3 (75,1; 91,6)	Foto digital (1 campo): 85,4 (81,5; 89,4) p=0,04 x OWF	NR	NR
				Foto digital (2 campos): 83,3 (75,1; 91,6)	Foto digital (2 campos): 85,1 (81,1; 89,1)		
				OWF: 84,6 (76,6; 92,6)	OWF: 78,8 (74,2; 83,4) p<0,05 x foto digital		

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Neubauer et al. 2008⁵⁰	51 pacientes (51 olhos) diabéticos. Objetivo: avaliar o desempenho diagnóstico da oftalmoscopia a laser (ultra-widefield) 200° x biomicroscopia	Oftalmoscopia a laser ultra-widefield 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
Siu et al. 1998⁶⁴	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
Harding et al. 1995³⁴	320 pacientes diabéticos. Objetivo: comparar oftalmoscopia direta e fotografia 45° (35 mm), com biomicroscopia no diagnóstico doenças oculares relacionadas ao diabetes	Oftalmoscopia direta	Biomicroscopia (esteoscopsiltlamp)	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 significativo; OWF: oftalmoscopia widefield; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: Não relatado.

Tabela 23 – 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 (%)
Emanuele et al. 2009 ³²	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
Lawrence, 2004 ⁴²	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
Lin et al. 2002 ⁴³	197 pacientes com diabetes mellitus tipos I e II. Objetivo: Avaliar a fotografia não midriática, digital, monocromática, único campo (widefield) 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

Autor, ano	População e objetivo	Índice	Referência	Sensibilidade (%) (IC95%)	Especificidade (%) (IC95%)	OR diagnóstico (IC95%)	Acurácia geral (%)
Pugh et al. 1993⁵⁶	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
Kinyoun et al. 1992³⁸	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
Kleinstejn et al. 1987⁴⁰	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
Moss et al. 1985⁴⁸	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

Tabela 24 – 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 (%)
Ahsan et al. 2014 ²⁶	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
Owens et al. 1998 ⁵³	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
Schachat et al. 1993 ⁶²	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
Klein et al. 1985 ³⁹	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: Oddsratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.



C. Questão de pesquisa 3

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: 1.670 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^{51,85,86,172-174} de acurácia diagnóstica foram incluídos, sendo um recuperado através de busca manual¹⁷².

3) Descrição dos estudos e resultados

As características dos estudos incluídos se encontram na **Tabela 25**. A **Tabela 26** exhibe os resultados de acurácia diagnóstica.

Tabela 25 – 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
Barteselli et al. 2013 ¹⁷³	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)
Khalaf et al. 2007 ¹⁷⁴	Transversal	189	54,91 (12,52)	1:1 (189 participantes)	NR	NR	NR	Baixo
Razvi et al. 2001 ⁸⁶	Transversal	84	NR	NR	NR	NR	NR	Baixo
Newsom et al. 2000 ⁵¹	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)
Kyslra et al. 1999 ⁸⁵	Transversal	96	NR	NR	NR	NR	NR	Alto (não single-gate, os investigadores sabiam os resultados dos testes índice e referência)
Rand et al. 1987 ¹⁷⁵	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 significante; EMD: edema macular diabético; Masc.: masculino; HbA1c: hemoglobina glicada; DP: desvio padrão; NR: não reportado.

Tabela 26 – 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
Barteselli et al. 2013 ¹⁷³	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.
Khalaf et al. 2007 ¹⁷⁴	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.
Razvi et al. 2001 ⁸⁶	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.
Newsom et al. 2000 ⁵¹	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
Kyltra et al. 1999⁸⁵	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.
Rand et al. 1987¹⁷⁵	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: *sevenfields* ou sete campos; RD: retinopatia diabética; NR: Não reportado; EMCS: Edema macular clinicamente significante; EMD: edema macular diabético; OR: Odds ratio ou razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

D. Questão de pesquisa 4

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)
```

1.257 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
```

1.948 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, uma por estar desatualizada¹⁷⁶ e outra por não abordar a condição avaliada¹⁶⁷; 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^{89,133} e 4 estudos observacionais de acurácia diagnóstica¹⁷⁷⁻¹⁸⁰. Vinte e oito ensaios clínicos randomizados, originalmente inclusos na revisão sistemática de Virgili et al. 2014¹³³, foram recuperados manualmente, como forma de avaliar as situações de uso da TCO.

3) Descrição dos estudos e resultados

As **tabelas 27 e 28** exibem as características e resultados de acurácia diagnóstica. A **Tabela 29** exhibe as principais situações de uso da TCO nos principais ensaios clínicos avaliando agentes anti-VEGF para o tratamento de edema macular diabético.

Tabela 27 – 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 (μ m), média (DP)	Risco de viés
Virgili et al. 2015⁸⁹	Diagnóstico de EMCS e EMD (espessura da retina)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Baixo
Salz et al. 2016¹⁷⁷	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)
Azrak et al. 2015¹⁷⁸	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
Goebel; Kretzchmar-gross, 2002¹⁷⁹	Medida da espessura da retina (EMD) (cutoff de 183 μ 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 (score de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm), média (DP)	Risco de viés
Sanchez-Tocino et al. 2002¹⁸⁰	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 significante; 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 28 – 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%)
Virgili et al. 2015⁸⁹	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

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%)
Salz et al. 2016 ¹⁷⁷	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
Azrak et al. 2015 ¹⁷⁸	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
Goebel; Kretzchmar-gross, 2002 ¹⁷⁹	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
Sanchez-Tocino et al. 2002 ¹⁸⁰	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 29 – Situações de uso da TCO nos principais estudos clínicos avaliando edema macular diabético

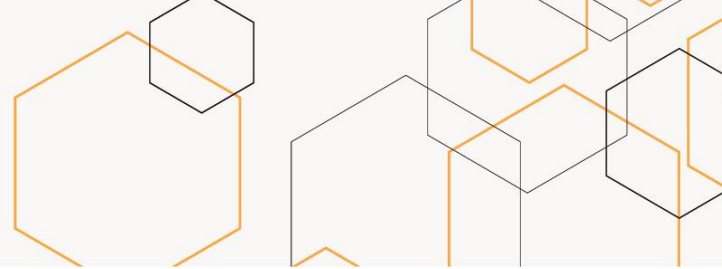
Autor, ano	Desenho do estudo	Comparação	Condição	Equipamento de TCO	Situações de uso da TCO
Revisão sistemática em meta-análise					
Virgili et al. 2014 ¹³³	Revisão sistemática com meta-análise	Várias (depende dos estudos incluídos)	Edema macular	Vários (depende dos estudos incluídos)	Definição de regime de tratamento PRN: Somente TCO: estudos* BOLT e READ-2; TCO + Acuidade: estudos* de Azad et al. 2012 , DRCR.net, RESOLVE
Estudos contidos em Virgili et al. 2014					
Ahmadih et al. 2008 ⁹⁵	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)
Azad et al. 2012 ¹⁸¹	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
Michaelidis et al. 2010; Rajendran et al. 2012; Sivaprasad et al. 2013 <small>96,182,183</small> (BOLT)	ECR	BIV vs. Laser BIV monoterapia em Sivaprasad et al. 2013 (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 Rajendram et al. 2012 os intervalos de 6 semanas continuaram até 102 semanas.

Autor, ano	Desenho do estudo	Comparação	Condição	Equipamento de TCO	Situações de uso da TCO
Do et al. 2012; Do et al. 2011 ^{128,129} (DA VINCI)	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 de Do et al. 2011 Algoritmo de tratamento baseado em TCO: Pacientes do grupo PRN só receberiam AIV, após as três doses mensais, se a espessura macular fosse $\geq 250 \mu\text{m}$
Bressler et al. 2012; Elman et al. 2012 (DRCR.net) ^{184,185} Bressler et al. 2013; Elman et al. 2010; Elman et al. 2011 ^{92,186,187} (DRCR.net)	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). Bressler et al. 2013 : 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 $\geq 250 \mu\text{m}$). Elman et al. 2010, 2011 : intervalos de 4 semanas até a semana 52 e a cada mês desse ponto até a semana 104. Elman et al. 2012 : 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 $\geq 250 \mu\text{m}$)
Korobelnik et al. 2014 ⁸⁰ (VISTA e VIVID)	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.

Autor, ano	Desenho do estudo	Comparação	Condição	Equipamento de TCO	Situações de uso da TCO
Comyn et al. 2014⁹¹ (LUCIDATE)	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 ($\geq 300 \mu\text{m}$)
Nepomuceno et al. 2013¹⁸⁸	ECR	BIV 1,5 mg vs. RIV 0,5 mg	Edema macular	(SpectralisEyetrackerTomographer, 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.
Do et al. 2013; Nguyen et al. 2010; Nguyen et al. 2009¹⁸⁹⁻¹⁹¹ (READ-2)	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 Nguyen et al. 2009 : limite de seis meses. Nguyen et al. 2010 : 24 meses.
Massin et al. 2010⁹⁴ (RESOLVE)	ECR	RIV 0,3 mg vs. RIV 0,5 mg vs. sham	Edema macular	(TCO) (Stratus TCO; Carl ZeissMeditec, 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.

Autor, ano	Desenho do estudo	Comparação	Condição	Equipamento de TCO	Situações de uso da TCO
Berger et al. 2015**⁹⁰ (RESPOND)	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.
Lang et al. 2013; Schmidt-Erfurth et al. 2014^{150,151} (RESTORE)	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
	ECR	RIV 0,5 mg + laser sham vs. RIV 0,5 mg + laser Vs. injeção sham + laser			TCO foi aplicado mensalmente durante o estudo original (12 meses; Mitchell et al. 2011) e a fase de extensão (24 meses; Lang et al. 2013 e 36 meses; Schmidt-Erfurth et al. 2014).
Brown et al. 2013; Nguyen et al. 2012^{79,88} (RISE e RIDE)	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 especifica 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 Nguyen et al. 2012
Soheilian et al. 2012; Soheilian et al. 2009; Soheilian et al. 2007¹⁹²⁻¹⁹⁴	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 *Clinicaltrials*, 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.



E. Questão de pesquisa 5

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 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: 2.328 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: 2.394 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^{101,102}, 1 revisão sistemática sem meta-análise¹⁹⁵, 15 estudos contidos na revisão sistemática sem meta-análise e 5 ECRs, com mais de 100 participantes não contemplados nas revisões sistemáticas ou ECRs que compreendiam comparações pouco frequentes nas revisões sistemáticas^{111,113,196-198}.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

As características dos estudos incluídos encontram-se na **Tabela 30**. As características basais estão demonstradas na **Tabela 31**. As **tabelas de 32 a 39** exibem os principais desfechos para os estudos incluídos, de acordo com as comparações entre as diferentes terapias (laser, cirurgia e farmacológica).

Tabela 30 – 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
Revisão-sistemática com meta-análise						
Simunovic et al. 2015¹⁰²	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
Martínez-zapata et al. 2014¹⁰¹	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
Ensaio Clínico Randomizado						
Beaulieu et al. 2016¹¹³ (DRCR.net)	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
Gross et al. 2015¹¹¹ (DRCR.net)	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
Bhavsar et al. 2013¹⁹⁷ (DRCR.net)	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
Avitabile et al. 2011¹⁹⁷	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
Faghihi et al. 2008¹⁹⁹	ECR	Avaliar a segurança e a eficácia da triancinolona acetona em pacientes com hemorragia vítrea pós-vitrectomia	72 pacientes (72 olhos), adultos, com diabetes mellitus tipos 1 e 2 e hemorragia vítrea	Triancinolona acetona, 4 mg (0,1 cc) + VPP	VPP	Alto (Randomização e sigilo de alocação)

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
Revisão-sistemática sem meta-análise						
Royle et al. 2015¹⁹⁵	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
Estudos contidos em Royle et al. 2015¹⁹⁴						
Muqit et al. 2010²⁰⁰	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. 2013²⁰¹	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. 2011²⁰²	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. 2010²⁰³	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)
Salman, 2011²⁰⁴	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 solidstate - NovusSpectra, Lumenis, USA)	Alto (Randomização, sigilo de alocação, mascaramento, desfecho incompleto e relato seletivo)

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
Al-Hussainy et al. 2008 ²⁰⁵	ECR	Comparar a eficácia e o conforto do uso do laser 532-nm, frequency-doubledNd: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)
Bandello et al. 2001 ²⁰⁶	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 mesoperiféricas não profundidas	FPR convencional em áreas periféricas ou mesoperiféricas não profundidas	Baixo
Sato et al. 2012 ¹⁰⁰	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)
Mirshahi et al. 2013 ²⁰⁷	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)
Shimura et al. 2003 ²⁰⁸	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
Suto et al. 2008 ²⁰⁹	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
Tewari et al. 2000 ¹⁹⁶	ECR	Comparar os resultados do laser infravermelho diodo com os do laser verde de argônio em pacientes dom 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)
Unoki et al. 2009 ¹¹⁸	ECR	Verificar a efetividade da injeção subtenoniana de Triancinolona acetonida	41 pacientes (82 olhos) com RDNP grave ou RDP	TRI subtenoniana, 20mg/0,5mL + FPR	FPR	Alto (Sigilo de alocação)
Cho et al. 2010 ¹¹⁶	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 BIV 1,25mg/0,05 mL + FPR	FPR	Alto (Randomização, sigilo de alocação e mascaramento)
Shimura et al. 2006 ¹¹⁷	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 acetonida; EMD: edema macular diabético; EMCS: edema macular clinicamente significativo; OVCR: oclusão da veia central da retina.

Tabela 31 – 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 (escora de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm)	Seguimento (meses, DP)
Beaulieu et al. 2016¹¹³ (DRCR.net)	102 participantes	114 participantes	Mediana de 44 anos		56%		8,50	NR	NR	24
Gross et al. 2015¹¹¹ (DRCR.net)	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	Mediana (IQR): RIV: 8,6 (7,5-10,4); FPR: 8,9 (7,5-10,4)	Média (DP): RIV: 75,0 (12,8); Snellen aprox. 20/32 FPR: 75,2 (12,5); Snellen aprox. 20/32	Média (DP): RIV: 262 (109); FPR: 249 (86).	24
Bhavsar et al. 2013¹⁹⁷ (DRCR.net)	125 participantes	136 Participantes	60 (12)	57 (12)	48	49	RIV: 7,8 (1,6); salina: 8,3 (1,7)	RIV: 34 (29); Snellen eq. 20/200; Salina: 32 (29); Snellen eq. 20/250	NR	12
Avitabile et al. 2011¹⁹⁸	90 participantes/olhos	91 participantes /olhos	54,2 (21-79)		97 (54%)		NR	Logmar Média (DP): VPP: 1,13 (0,67); VPP (DRT): 1,17 (0,63) VPP (NDRT): 1,04 (0,78), p=0,42 FPR: 1,14 (0,66); FPR (DRT): 1,20 (0,67); FPR (NDRT): 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 ¹⁹⁹	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
Estudos incluídos na revisão sistemática sem meta-análise de Royle et al. 2015¹⁹⁴										
Muqit et al. 2010 ²⁰⁰	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 ²⁰¹	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 ²⁰²	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 ²⁰³	60 olhos	60 olhos	52 (45-61)		34 (56,7%)		NR	Pascal: 6/10,8 GLX: 6/10,3	NR	6
Salman, 2011 ²⁰⁴	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)
Al-Hussainy et al. 2008 ²⁰⁵	20 olhos	20 olhos	62 (26-76)		NR	NR	NR	NR	NR	6-45
Bandello et al. 2001 ²⁰⁶	26 participantes	24 participantes	48 (11)	57 (13)	61	62	NR	MAVC: Leve: 0,12 (0,13) Conv.: 0,14 (0,15), p=0,320	NR	Leve: 22,4 (9,7) Conv.: 21,6 (9,3)
Sato et al. 2012 ¹⁰⁰	32 participantes	37 participantes	60,8 (8,1)	59,3 (10,9)	69	81	FPR: 7,5 (1,7); Sem FPR: 7,7 (1,5), p=0,64	FPR: 0,03 (0,22); Sem FPR: 0,02 (0,12), p=0,75	NR	FPR: 6-60 média 34,3 (18); Sem FPR: 6-58, média 30,1 (16,3).
Mirshahi et al. 2013 ²⁰⁷	33 olhos	33 olhos	58,9 (7,8)			52	8,23 (1,18)	100 ms: 0,40 (0,24); 20 ms: 0,37 (0,27), p=0,718	100 ms: 255 (33,7); 20 ms: 266 (33,8), p=0,334	6
Shimura et al. 2003 ²⁰⁸	36 olhos	36 olhos	55,6 (7,8)			21 (58%)	8,72 (1,35)	Semanal: 191 (9,9); 2 semanas: 191 (10,7), p=0,814	NR	4
Suto et al. 2008 ²⁰⁹	29 olhos	29 olhos	66 (7,5)			9/29 (31%)	7,4 (1,0)	NR	NR	3
Tewari et al. 2000 ¹⁹⁶	25 olhos	25 olhos	56,25 (8,2)		NR	NR	NR	Diodo: 3,22 (2,05) Argônio: 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)
Unoki et al. 2009 ¹¹⁸	41 olhos	41 olhos	60,1 (11,5)		56		8,2 (2,1)	TRI: 0,14 (0,33); Controle: 0,13 (0,33); p=0,90	TRI: 290,2 (135,7); Controle: 269,0 (114,9), p=0,45	6
Cho et al. 2010 ^{*116}	TRI+FPR: 30 (14 sem edema) BIV+FPR: 31 (15 sem edema)	30 (16 sem edema)	TRI+FPR: 52,0 (13,2); BIV+FPR: 50,5 (10,1)	50,9 (19,3)	TRI+FPR: NR; BIV+FPR: 28,57	33,33	TRI+FPR: 7,12 (0,13); BIV+FPR: 7,21 (0,23); FPR: 7,18 (0,09)	TRI+FPR: 0,20 (0,15); BIV+FPR: 0,22 (0,28); FPR: 0,19 (0,21)	TRI+FPR: 207,20 (30,77); BIV+FPR: 205,15 (25,30) FPR: 209,75 (38,85)	3
Shimura et al. 2006 ¹¹⁷	10 olhos	10 olhos	63 (8,19)		50		7,34 (0,76)	TRI+FPR: 0,02 (0,042) FPR: 0,07 (0,079)	TRI+FPR: 204,4 (21,9) FPR: 234,4 (40,2)	6

DRT: descolamento retinaltracional; NRDT: Ausência de DRT; *resultados descritos apenas para pacientes sem EMCS (edema macular clinicamente significativo); 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 em estudos que avaliaram a comparação entre os diversos ANTI-VEGF versus FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL (FPR)

Tabela 32 – Resultados de eficácia em 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
Simunovic et al. 2015 ¹⁰²	RIV + FPR vs. FPR	DM = 0,1 Logmar (95% IC, 0,04-0,16), p<0,002; I2=0% (favorece RIV + FPR)	DM = 36,86 µm (IC 95%, 7,85-65,86), p=0,01; I2 = NR (favorece RIV + FPR)	NA	NA	NA	NA

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP)	Espessura macular	Hemorragia vítrea ou pré-retinal	NEI VFQ-25	UAB-LLQ	WPAIQ
Martinez-zapata et al. 2014 ¹⁰¹	Pegaptanibe vs. FPR	DM: -0,06 Logmar (IC95%, -0,22; 0,10); NS	NA	RR: 0,20 (IC95%, 0,01; 3,70); NS	NA	NA	NA
	BIV vs. FPR	DM: -0,01 Logmar (IC95%, -0,11; 0,09); NS	NA	RR: 0,11 (95%IC, 0,01; 1,92); NS	NA	NA	NA
	RIV vs. FPR	DM: -0,10 Logmar (IC95%, -0,16; -0,03); p=0,026 (favorece RIV); I2=2%	NA	RR: 0,38 (IC95%, 0,18; 0,81); p=0,0013 (favorece RIV)	NA	NA	NA
	Anti-VEGF vs. FPR	DM: -0,07 Logmar (IC95% -0,12; -0,02), p=0,0045 (favorece anti-VEGF); I2=0%	NA	RR: 0,32 (IC95%, 0,16; 0,65), p=0,0017 (favorece Anti-VEGF); I2=0%	NA	NA	NA
Beaulieu et al. 2016 ¹¹³ (DRCR.net)	RIV vs. FPR	<p>Diferença RIV x FPR em 1 ano: 8,7 (IC95%, +5,3; 12,1); p=0,001</p> <p>Diferença RIV x FPR em 2 anos: +3,9 (IC95%, -0,0; 7,9); p=0,05</p> <p>Diferença RIV x FPR AUC em 2 anos (em relação a basal): +6,2 (IC95%, 3,9; 8,4) p<0,001</p> <p>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.</p>	NR	NR	<p>Diferença RIV x FPR 1 ano: (+4,0, 95% IC: -0,2, 8,3); P=0,06;</p> <p>Diferença RIV x FPR 2 anos: +2,9 (95%IC, -1,5; +7,2); P=0,20;</p> <p>Diferença RIV x FPR AUC em 2 anos (em relação basal): +3,1 (95%IC, +0,0; +6,2; P=0,050.</p>	<p>Diferença RIV x FPR 1 ano: +1,8 (95%IC: -3,5; +7,1); P=0,51);</p> <p>Diferença RIV x FPR 2 anos: +2,3 (95%IC: -2,9; +7,5, P=0,37);</p> <p>Diferença RIV x FPR em 2 anos AUC (em relação a basal): +1,2 (95%IC, -2,5; +4,9) P=0,53).</p>	<p>Escore de perda de produtividade no trabalho, RIV x FPR em 1 ano: -15,6% (99%IC: -29,8%; -1,3%), P=0,005;</p> <p>Escore de perda de produtividade no trabalho, RIV x FPR em 2 anos: -2,9% (99%IC: -15,2%; +9,5%) P=0,54;</p> <p>Escore de perda de produtividade no trabalho, RIV x FPR em 2 anos</p>

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP)	Espessura macular	Hemorragia vítrea ou pré-retinal	NEI VFQ-25	UAB-LLQ	WPAIQ
(AUC): -10,3% (95%IC: -16,6%; -4,0%) P=0,002							
	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
Gross et al. 2015¹¹¹ (DRCR.net)	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 em estudos que avaliaram a comparação entre os diversos ANTI-VEGF versus VITRECTOMIA VIA PARS PLANA (VPP)

Tabela 33 – Resultados de eficácia em 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)
------------	-------	---------------------	--------------------------------------	--	-------------------------	---	--	--	--------------------------

Simunovic et al. 2015¹⁰²	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)	NA	NA	NA
Martinez-zapata et al. 2014¹⁰¹	BIV + VPP vs. VPP	NA	NA	RR: 0,30 (IC95%, 0,18; 0,52); p<0,001; I² =47% (favorece BIV + VPP)	NA	NA	RR: 0,49 (IC95%, 0,08; 3,14); NS; I² =0%	RR: 1,62 (IC95%, 1,20; 2,17) (favorece VPP); I² =73%	DM: -0,24 (IC95%, -0,50; 0,01) NS; I² =67%

BIV: bevacizumabe intravítreo; VPP: vitrectomia via pars plana; DM: diferença de média; NR: não relatado; OR: Oddsratio 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 em estudos que avaliaram a comparação entre RANIBIZUMABE INTRAVÍTREO versus SALINA

Tabela 34 – Resultados de eficácia em 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) ¹⁹⁷	IVR	4 semanas: 45 (30), Snellen eq. 20/125 8 semanas: 51 (30), Snellen eq: 20/100; 12 semanas: 57 (27), Snellen eq. 20/80	0,67 (4 semanas) 0,14 (8 semanas) 0,04 (12 semanas)
	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 em estudos que avaliaram a comparação entre TRIANCINOLONA ACETONIDA INTRAVÍTREO (TRI) associada à FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL versus FOTOCOAGULAÇÃO PAN-RETINAL (FPR)

Tabela 35 – Resultados de eficácia em estudos que avaliaram a comparação TRI + FPR versus FPR

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP), Logmar	Espessura macular, μm (DP)
Unoki et al. 2009 ¹¹⁸	TRI+FPR	Δ 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)	Δ 6 meses - basal: -9,7 (85,6) Sem EMCS: +9,7 (85,6) Com EMCS: -42,7 (132,4)
	FPR	Δ 6 meses - basal: -0,010 (0,029); Sem EMCS: -0,020 (0,12) Com EMCS: -0,00 (0,25)	Δ 6 meses - basal: +32,8 (82,8); Sem EMCS: +34,9 (56,5) Com EMCS: +29,5 (114,4)
Shimura et al. 2006 ¹¹⁷	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: fotocoagulaçãopan-retinal; DP: desvio padrão; EMCS: Edema macular clinicamente significante.

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

Tabela 36 – Resultados de eficácia em estudos que avaliaram a comparação TRI + VPP versus VPP

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP), Logmar
Faghihi et al. 2008 ¹⁹⁹	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: triancinolonaacetona; VPP: vitrectomiapars plana; Δ : diferença.



6. Resultados de eficácia em 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 37 – Resultados de eficácia em 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 ^{8,116}	TRI+FPR	Δ 3 meses - basal: NS (valor ausente)	Δ 3 meses - basal: NS (valor ausente)
	BIV+FPR	Δ 3 meses - basal: NS (valor ausente)	Δ 3 meses - 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 significante; BIV: bevacizumabe intravítreo; TRI: triancinolona acetona; FPR: fotocoagulação pan-retinal; DP: desvio padrão; NS; não significante.

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

Tabela 38 – Resultados de eficácia em estudos que avaliaram a comparação VPP vs. FPR

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, média (DP), Logmar	Taxa de melhora, n (%)
Avitabile et al. 2011 ¹⁹⁸	VPP (12 meses)	1,04 (0,59), $p = 0,23$ (vs. Basal); VPP (DRT): 1,14 (0,62); VPP (NDRT): 0,80 (0,41), $p = 0,004$	30 (33%)
	FPR (12 meses)	0,96 (0,47), $p = 0,01$ (vs. basal); FPR (DRT): 1,01 (0,54); FPR (NDRT): 0,85 (0,53), $p = 0,12$	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 padrão.

8. Resultados de eficácia em estudos que avaliaram a comparação entre os DIFERENTES TIPOS DE TERAPIA A LASER
Tabela 39 – Resultados de eficácia em 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
Muquit et al. 2010²⁰⁰	SS-PRP (4 meses)	+2 letras (9,3)	NR	+2 (9,4) [-6,37; 2,68]*	0,4	NA	NA	NR	NR
	MS-PRP (4 meses)	+1 letra (18,9)	NR	+22 (21,6) [-32,25; -10,75]*	<0,001	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
Muqit et al. 2013²⁰¹	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 ^(1x2)
	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 ^(2x3)
	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 ^(1x3)
	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				
Muraly et al. 2011²⁰²	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 ^(1x2) Mês 6: <0,001 ^(1x2)	NR	NR
	2) laser convencional					1º mês: Regressão NVE e NVD: 32 (64); 6º mês: Regressão NVE e NVD: 44 (88).			
Nagpal et al. 2010²⁰³	1) PASCAL	6/9,3 Snellen	0,508 ^{1x2}	NR	NR	NR	NR	0,33 (0-1)	0,007 ^{1x2}

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
	2) GLX	6/9,34 Snellen						4,6 (3-9)	
Salman, 2011²⁰⁴	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 ^{A1xA2} <0,05 ^{B1xB2}	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%)			
Al-Hussainy et al. 2008²⁰⁵	1) Laser exposição curta	NR	NR	NR	NR	Regressão de NVE ou NVD: 18/20 (90%)	NR	1,405 (0,951)	<0,001 ^{1x2}
	2) Laser convencional							5,11 (2,861)	
Bandello et al. 2001²⁰⁶	1) Laser leve	MAVC: 0,18 (0,25)	0,231 ^{1x2}	NR	NR	91%	0,615 ^{1x2}	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
Sato et al. 2012 ¹⁰⁰	1) FPR	Em 36 meses: 0,14 (0,33) Δ 36 meses vs. basal: 0,11 (0,27) Redução ≥ 0,2: 23%	0,86 ^{1x2} 0,97 ^{1x2}	NR	NR	NR		NR	NR
	2) Sem FPR	Em 36 meses: 0,12 (0,43) Δ 36 meses vs. basal: 0,11 (0,47) Redução ≥ 0,2: 9%	0,24 ^{1x2}				NR		
Mirshahi et al. 2013 ²⁰⁷	1) Conv (100 ms)	0,44 (0,28)	0,144 ^{1x2}	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 ^{1x2} 0,064 ^{1x2} 0,080 ^{1x2}	Medido como eficácia do tratamento: 89,7%	0,66 ^{1x2}	7,5 (1,14)	<0,001 ^{1x2}
	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 ^{1x2} 0,001 ^{1x2} 0,007 ^{1x2}	Medido como eficácia do tratamento: 90,9%		1,75 (0,87)	
Shimura et al. 2003 ²⁰⁸	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 ^{1x2}				

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
Suto et al. 2008²⁰⁹	1) FPR 1°	MAVC 20/40 ou melhor (%): 20 (69) RR: NR		NR	NR	NR	NR	NR	NR
	2) Cirurgia 1°	MAVC 20/40 ou melhor (%): 28 (96,6); RR de melhora de 20/40 ou mais (IC 95%): 5,83 (5,58-6,08)	0,012 ^{1x2}						
Tewari et al. 2000¹⁹⁶	1) Laser Diodo	Após 6 semanas: 4,56 (2,56) após 6 meses: 3,62 (2,12)		NR	NR	16 (64%)		NR	NR
	2) Laser argônio	Após 6 semanas: 5,04 (3,03) após 6 meses: 4,76 (2,83)	NS ^{1x2φ}			18 (7,2%)	NS ^{1x2φ}		

SS-PRP: *single sessionpan-retinalphotocoagulation* (única sessão); MS-PRP: *Multi-sessionPan-retinalPhotocoagulation* (Múltiplas sessões); *Resultados apresentam intervalos de confiança que não compreendem a média fornecida; RDP: Retinopatia diabética proliferativa; FPR: FotocoagulaçãoPan-retinal; FRD: fotocoagulaçãoretinal 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; φ Reportada diferença não estatisticamente significante, porém sem o valor da estatística p.

9. RESULTADOS DE SEGURANÇA

A **Tabela 40** exibe os principais resultados eventos adversos relatados nos estudos incluídos.

Tabela 40 – Principais eventos adversos relatados nos estudos incluídos

Evento adverso	Autor, Ano															
	Martínez-Zapata et al. 2014 ¹⁰¹		Gross et al. 2015 ¹¹¹			Avitabile et al. 2011 ¹⁹⁸			Faghihi et al. 2008 ¹⁹⁹			Bhavsar et al. 2013 ¹⁹⁷		Cho et al. 2010 ^{*116}		
	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
Eventos adversos Oculares																
Glaucoma Neovascular, n (%)	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
Atrofia ótica, n (%)	NR	NR	NR	NR	NA	10	1,1	0,009	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Síndrome fibrinóide, n (%)	NR	NR	NR	NR	NA	4,4	0	0,04	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Hemorragia vítrea, n (%)	NR	NR	NR	NR	NA	20	15,6	NA	5 (13)	15 (45,5)	0,003	8 (6)	23 (17)	NR	NR	NR
Neovascularização da Iris, n (%)	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															
	Martínez-Zapata et al. 2014 ¹⁰¹		Gross et al. 2015 ¹¹¹			Avitabile et al. 2011 ¹⁹⁸			Faghihi et al. 2008 ¹⁹⁹			Bhavsar et al. 2013 ¹⁹⁷		Cho et al. 2010 ^{*116}		
	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
Descolamento retina	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
Descolamento tracional n, (%)	NR	NR	10 (5)	16 (8)	NR	5,6	5,6	NR	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Regmatogênico (%)	NR	NR	1 (<1)	1 (<1)	NR	5,6	0	NR	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Não específico (%)	NR	NR	3 (2)	4 (2)	NR	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Mudanças maculares, n (%)	NR	NR	NR	NR	NA	64,4	23,3	<0,001	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Catarata, n (%)	RR: 0,32 (IC95%, 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
Aumento da pressão intraocular	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															
	Martínez-Zapata et al. 2014 ¹⁰¹		Gross et al. 2015 ¹¹¹		Avitabile et al. 2011 ¹⁹⁸			Faghihi et al. 2008 ¹⁹⁹			Bhavsar et al. 2013 ¹⁹⁷		Cho et al. 2010 ^{*116}			
	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
Endoftalmite, n (%)	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
Inflamação ocular, n (%)	NR	NR	2 (91)	9 (4)	0,02	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Eventos adversos sistêmicos																
AVC	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
IM não fatal, n (%)	NR	NR	3 (3)	2 (2)	p=0,89	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Morte por evento cardiovascular, n (%)	NR	NR	4 (4)	1 (<1)	p=0,22	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Morte, n (%)	NR	NR	6 (6)	4 (4)	p=0,70	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Hospitalização, n (%)	NR	NR	48 (47)	40 (75)	p=0,20	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
EA grave, n (%)	NR	NR	49 (48)	42 (37)	p=0,26	NR	NR	NA	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR

Evento adverso	Autor, Ano															
	Martínez-Zapata et al. 2014 ¹⁰¹		Gross et al. 2015 ¹¹¹			Avitabile et al. 2011 ¹⁹⁸			Faghihi et al. 2008 ¹⁹⁹			Bhavsar et al. 2013 ¹⁹⁷		Cho et al. 2010* ¹¹⁶		
	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.



F. Questão de pesquisa 6

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 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: 2.328 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: 2.394 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^{101,102,210} e um ECR não presente no rol de estudos das revisões sistemáticas incluídas²¹¹.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

As características dos estudos incluídos encontram-se na **Tabela 41**. As características basais estão demonstradas na **Tabela 42**. A **Tabela 43** exhibe os principais desfechos para os estudos incluídos. A **Tabela 44** exhibe os principais desfechos de segurança (eventos adversos) apresentados nos estudos incluídos.

Tabela 41 – Características dos estudos incluídos para a resposta da questão 6

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
Revisões sistemáticas com meta-análise						
Simunovic et al. 2015¹⁰²	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
Martinez-zapata et al. 2014¹⁰¹	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
Zhan et al. 2013²¹⁰	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
Ensaio clínico randomizado						
Manabe et al. 2015²¹¹	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 retinaltraccional; *placebo de procedimentos médicos.

Tabela 42 – 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
Manabe et al. 2015²¹¹	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 43 – 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 intravítrea)	Aplicação endodiatermia, média (DP)	Hemorragia intravítrea precoce (pós-cirurgia), n (%)	Hemorragia intravítrea tardio (pós-cirurgia), n (%)	Perda ≥ 3 Linhas (ETDRS acuidade visual)	Ganho ≥ 3 Linhas (ETDRS acuidade visual)	Acuidade visual, Logmar, média (DP)
Revisões sistemáticas com meta-análise											
Simunovic et al. 2015¹⁰²	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
Martínez-zapata et al. 2014¹⁰¹	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%
Zhan et al. 2013²¹⁰	BIV + VPP vs. VPP	NR	NR		NR	NR	NR	OR: 0,55 (IC95%, 0,25; 1,21), NS; I2=0%	NR	NR	NR
Ensaio clínico randomizado											
Manabe et al. 2015²¹¹	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: OddsRatio 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 44 – Principais desfechos de segurança relatados nos estudos incluídos

Evento adverso	Autor, ano							
	Martinez-zapata et al. 2014 ¹⁰¹		Manabe et al. 2015 ²¹¹			Zhang et al. 2013 ²¹⁰		
	BIV vs. VPP	BIV+VPP	Sham+VPP	Valor p	BIV+VPP	VPP	OR (IC95%)	Valor p
Eventos adversos oculares								
Glaucoma neovascular, n (%)	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
Descolamento de retina, n (%)	RR: 0,56 (IC95%, 0,11; 2,86); NS; I2=0%	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA
Catarata, n (%)	RR: 0,68 (IC95%, 0,38; 1,23); NS; I2=0%	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA
Aumento da pressão intraocular, n (%)	RR: 0,31 (IC95%, 0,01; 7,47); NS	2 (6,3)	6 (17,6)	0,149	NR	NR	NR	NA
Endoftalmite, n (%)	Não estimável	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA
Eventos adversos sistêmicos								
AVC, n (%)	Não estimável	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NA



HAS, n (%)	Não estimável	NR	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NA
------------	---------------	----	----	----	----	----	----	----	----

BIV: bevacizumabe intravítreo; VPP: vitrectomia via pars plana; HAS: hipertensão artéria sistêmica; AVC: acidente vascular cerebral; OR: oddsratio 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.



F. Questão de pesquisa 7

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: 2.328 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: 2.394 referências

Data de acesso: 29/12/2016



1) Estratégia de Busca

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 $<250\ \mu\text{m}$).

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 observacional¹²⁵ foi elegível. Ademais, uma referência encontrada por meio de busca manual foi incluída¹²⁴.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

As características dos estudos incluídos encontram-se na **Tabela 45**. As características basais estão demonstradas na **Tabela 46**. A **Tabela 47** exhibe os principais desfechos para os estudos incluídos.

Tabela 45 – Características dos estudos incluídos para a resposta à questão 7

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
Perente et al. 2014 ¹²⁴	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)
Scott et al. 2009 ¹²⁵	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 46 – 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
Perente et al. 2014 ¹²⁴	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
Scott et al. 2009 ¹²⁵	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 47 – Principais desfechos relatados pelos estudos incluídos

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, Logmar, média (DP)	Espessura central macular (μm), média (DP)
	FPR	Letras (ETDRS): 3 meses: 74 (60-85); p=0,69 (em relação ao basal) 6 meses: 74 (57-85); p=0,86 (em relação ao basal) 12 meses: 74 (55-85); p=0,72 (em relação ao basal)	3 meses: 214 (25); p=0,06 (em relação ao basal); 6 meses: 207 (31); p=0,01 (em relação ao basal); 12 meses: 208 (27); p=0,009 (em relação ao basal).
		Letras (ETDRS): 3 meses: 75 (61-85); p=0,09 (em relação ao basal); 6 meses: 74 (53-84); p=0,04 (em relação ao basal); 12 meses: 72 (37-84); p=0,02.	3 meses - basal (μm): FPR: -9,2 Controle: +1,4; p=0,03 6 meses - basal (μm): FPR: -15,8 Controle: +7,2; p=0,01 12 meses - basal (μm): FPR: -15,2 Controle: +17,2; p<0,001
Perente et al. 2014 ¹²⁴	Controle		
	FPR x controle	12 meses - basal: FPR: +0,4 letras; Controle: -3,3 letras; p=0,03. Não houve diferença significativa em 3 e 6 meses.	
Scott et al. 2009 ¹²⁵	FPR	12 meses - basal (mediana (IQR)): -1 (-5; +2); não existe indicativo de significância estatística	12 meses - basal (mediana (IQR)): -10 (-16; +13); não existe indicativo de significância estatística

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

F. Questão de pesquisa 8

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 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: 2.328 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 acetone'/exp OR 'fluocinolone acetone' OR 'iluvien'/exp OR 'iluvien' OR 'intravitreal fluocinolone acetone' 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: 2.394 referências

2) Seleção das evidências

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 Apêndice; 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^{126,127,133,134,212,213} e três de comparações indiretas^{131,214,215} e 35 referências 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 48**. As características dos pacientes incluídos encontram-se na **Tabela 49** e os dados de desfechos de eficácia na **Tabela 50** e desfechos de segurança nas **tabelas 51 a 53**.

A descrição sumária dos estudos que comparam ranibizumabe intravítreo (RANI) encontram-se na **Tabela 54**. As características dos pacientes incluídos encontram-se na **Tabela 55** e os dados de desfechos de eficácia na **Tabela 56** e desfechos de segurança nas **tabelas 57 e 58**.

A **Tabela 59** apresenta as características dos estudos que compararam o bevacizumabe intravítreo (BEVA) enquanto a **Tabela 60** apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A **Tabela 61** apresenta os desfechos de eficácia e a **Tabela 62** os desfechos de segurança desses estudos.

A descrição sumária dos estudos que compararam aflibercepte intravítreo (AFLIBE) encontra-se na **Tabela 63**. As características dos pacientes incluídos encontram-se na **Tabela 64** e os dados de desfechos de eficácia na **Tabela 65** e desfechos de segurança na **Tabela 66**.

A **Tabela 67** apresenta as características dos estudos comparativos avaliando mais de um esteroide intravítreo enquanto a **Tabela 68** apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A **Tabela 69** apresenta os desfechos de eficácia e a **Tabela 70** os desfechos de segurança desses estudos.

A descrição sumária dos estudos que compararam triancinolona intravítreo (TRI) encontra-se na **Tabela 71**. As características dos pacientes incluídos encontram-se na **Tabela 72** e os dados de desfechos de eficácia na **Tabela 73** e desfechos de segurança na **Tabela 74**.

A **Tabela 75** apresenta as características dos estudos que compararam o implante de fluocinolona intravítreo (FLU) enquanto a **Tabela 76** apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A **Tabela 77** apresenta os desfechos de eficácia e a **Tabela 78** os desfechos de segurança desses estudos.



A descrição sumária dos estudos que compararam o implante de dexametasona intravítreo (DEXA) encontra-se na **Tabela 79**. As características dos pacientes incluídos encontram-se na **Tabela 80** e os dados de desfechos de eficácia na **Tabela 81** e desfechos de segurança na **Tabela 82**.

A **Tabela 83** apresenta as características dos estudos que compararam os diferentes tipos de laser enquanto a **Tabela 84** apresenta as características dos pacientes incluídos nesses estudos. A **Tabela 85** apresenta os desfechos de eficácia e a **Tabela 86** 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 48 - 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
Avery et al. 2016 ¹²⁶	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
Virgili et al. 2014 ¹³³	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
Ford et al. 2012 ²¹⁴	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
Regnier et al. 2014 ¹³¹	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)	AFLIBE	Alto Risco de Viés (comparações indiretas, busca por evidências inadequado)
					RANI 0.5 mg ou AFLIBE 2mg/bimensal	Laser	
					RANI 0.5 mg ou AFLIBE 2mg/bimensal	Injeção de placebo	
Wells et al. 2015 e Wells et al. 2016 (DRCRNet) ^{98,153}	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 ≥ 24 e ≤ 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))
Wells et al. 2016b ²¹⁶	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 ≥ 24 e ≤ 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)	NA	Alto Risco de Viés Análise exploratória, IC 95% largos, Falta de cegamento dos profissionais
					BEVA 1.25 mg (CST ≥ 400 ; AV < 69) (subgrupo 1)		
					BEVA 1.25 mg (CST ≥ 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 0.5 mg (CST ≥ 400 ; AV < 69) (subgrupo 5)		
					RANI 0.5 mg (CST ≥ 400 ; AV 69-78) (subgrupo 6)		
RANI 0.5 mg (CST < 400 ; AV < 69) (subgrupo 7)							

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
					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)		
					AFLIBE2mg (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 49 – 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 ¹²⁶	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 ¹³³	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 ²¹⁴	BEVA	RANI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6-12 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
Regnier et al. 2014 ¹³¹	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) ^{98,153}	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) Escore de letras <69 (20/50 ou pior): BEVA: 56,6 (10,6) AFLIBE: 56,2 (11,1) RANI: 56,5 (9,9) Escore de letras de 78 a 69 (20/32 a 20/40): BEVA: 72,8 (2,9) AFLIBE: 73,5 (2,6) RANI: 73,4 (2,7)	Global: 412 (130) * Escore de letras <69 (20/50 ou pior): BEVA: 467 (155) * AFLIBE: 452 (145) * RANI: 431 (138) * Escore de letras de 78 a 69 (20/32 a 20/40): 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
Wells et al. 2016b (DRCRNet) ²¹⁶	BEVA 1.25 mg (CST≥400; AV <69) (subgrupo 1)	NA (eficácia comparativa entre subgrupos)							Subgrupo 1: 55,6 (10,3)	Subgrupo 1: 558 (130) *	
									Subgrupo 2: 72,4 (2,7)	Subgrupo 2: 471 (75) *	
	BEVA 1.25 mg (CST≥400; AV 78-69) (subgrupo 2)		Subgrupo 3: 59,4 (9,7)	Subgrupo 3: 323 (39) *							
			Subgrupo 4: 73,0 (2,9)	Subgrupo 4: 318 (44) *							
	BEVA 1.25 mg (CST<400; acuidade<69) (subgrupo 3)		Subgrupo 5: 55,5 (10,5)	Subgrupo 5: 540 (106) *							
			Subgrupo 6: 72,8 (2,7)	Subgrupo 6: 479 (68) *							
	BEVA 1.25 mg (CST<400; AV 78-69) (subgrupo 4)		Subgrupo 7: 57,7 (9,1)	Subgrupo 7: 320 (50) *							
			Subgrupo 8: 73,7 (2,7)	Subgrupo 8: 314 (45) *							
	RANI 0.5mg (CST≥400; AV <69) (subgrupo 5)		Subgrupo 9: 54,9 (11)	Subgrupo 9: 534 (128) *							
			Subgrupo 10: 73,2 (2,7)	Subgrupo 10: 499 (103) *							
	RANI 0.5mg (CST≥400; AV 69-78) (subgrupo 6)		Subgrupo 11: 59 (10)	Subgrupo 11: 327 (44) *							
	RANI 0.5mg (CST<400; AV <69) (subgrupo 7)		Subgrupo 12: 73,6 (2,5)	Subgrupo 12: 317 (45) *							

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
	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 50 – 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	Ganho de >3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano RR: 3.6 (IC 95%: 2.7, 4.8); I2= 0%; 10 ECR, 1333 pacientes	<0.00001	Alteração da CMT (µm) entre a linha de base e 1 ano DM: -78.83 (IC 95%: -94.55, -63.12); I2= 68%; 7 ECR, 1215 pacientes	<0.05
			Perda de >3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e A)1 ano e B) 2 anos RR: 0.11 (IC 95%: 0.05, 0.24); I2= 0%; 7 ECR, 1086 pacientes	< 0.00001		
			Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e 1 ano DM: -0.16 (IC 95%: -0.18, -0.14); I2= 59%; 8 ECR, 1292 pacientes	<0.05		
Virgili et al. 2014¹³³ (Revisão Sistemática com meta-análise)	ANTI-VEGF	Placebo	Ganho > 3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e A) 1 ano e B) 2 anos 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		
			Perda > 3 linhas na acuidade visual após 1 ano RR: 0,28 (IC 95%: 0.13, 0.59); I2= NR; 2 ECR, 411 pacientes	A) <0.05		
			Acuidade Visual após 1 ano e B) 2 anos 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		
	ANTI-VEGF + Laser	Laser rápido	Ganho de >3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano RR:2.37 (IC 95%:1.76, 3.21); I2= NR; 4 ECR, 919 pacientes	NR		
	ANTI-VEGF + Laser	Laser retardado	RR:1.88 (IC 95%:1.31, 2.70); I2= NR; 1 ECR, 481 pacientes	NR		
	BEVA	Laser	Ganho de >3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano RR:2.89 (IC 95%: 1.42, 5.91); I2= 0%; 3 ECR, 207 pacientes	0.004	Alteração da CMT (µm) entre a linha de base e 1 ano DM: -43.61 (IC 95%: -82.11, -5.11); I2= NR; 2 ECR, 165 pacientes	<0.05
			Perda de >3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano RR: 0.16 (IC 95%: 0.05, 0.51); I2= 0%; 2 ECR, 167 pacientes	0.002		>0.05
Virgili et al. 2014¹³³ (Revisão Sistemática com meta-análise)	BEVA	Placebo	Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e A) 1 ano e B) 2 anos 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	Alteração da CMT (µm) após 2 anos DM: -18,35 (IC 95%: -62,23, 25,52); I2= NR; 2 ECR, 142 pacientes	
			Acuidade Visual após 1 ano DM: -0,15 (IC 95%: -0,26, -0,04); I2= NR; 1 ECR, 78 pacientes	<0.05		

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
			Ganho > 3 linhas na acuidade visual após 1 ano RR: 0.81 (IC 95%: 0.44, 1.87); I2= NR; 1 ECR, 60 pacientes	<0.05		
	BEVA	RANI	Perda > 3 linhas na acuidade visual após 1 ano RR: 2.64 (IC 95%: 0.11, 62.23); I2= NR; 1 ECR, 60 pacientes	<0.05	Alteração da CMT (µm) entre a linha de base e 1 ano DM: 27.02 (IC 95%:(-5.70, 59.73)); I2= NR; 2 ECR, 160 pacientes	NR
			Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e 1 ano DM: 0.00 (IC 95%: -0.0, 0.05); I2= NR; 2 ECR, 160 pacientes	>0.05		

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
Virgili et al. 2014 ¹³³ (Revisão Sistemática com meta-análise)	RANI	Laser	Ganho de >3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano RR: 3.59 (IC 95%: 2.03, 6.33); I2= 0%; 4 ECR, 465 pacientes	< 0.00001	Alteração da CMT (µm) entre a linha de base e 1 ano DM: -47.94 (IC 95%: -73.15, -22.73); I2= NR; 3 ECR, 390 pacientes	<0.05
			Perda de >3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano RR:0.20 (IC 95%: 0.05, 0.91); I2= 0%; 2 ECR, 258 pacientes	0.04		
			Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e 1 ano DM: -0.12 (IC 95%: -0.15, -0.08); I2= NR; 4 ECR, 466 pacientes	<0.05		
	RANI	Placebo	Ganho > 3 linhas na acuidade visual após 1 ano RR: 3.17 (IC 95%: 1.32, 7.62); I2= NR; 1 ECR, 151 pacientes	<0.05		
			Perda > 3 linhas na acuidade visual após 1 ano RR: 0.14 (IC 95%: 0.04, 0.50); I2= NR; 1 ECR, 151 pacientes	<0.05		
			Acuidade Visual após 1 ano DM: -0.23 (IC 95%: -0.32, -0.15); I2= NR; 1 ECR, 151 pacientes	<0.05		
	RANI (0.5mg)	Placebo	Ganho > 3 linhas na acuidade visual após 1 ano RR: 2.80 (IC 95%: 2.03, 3.86); I2= NR; 1 ECR, 509 pacientes	<0.05		
			Acuidade Visual após 2 anos DM: -0.19 (IC 95%: -0.23, -0.14); I2= NR; 1 ECR, 509 pacientes	<0.05		
	RANI (0.3mg)	Placebo	Ganho > 3 linhas na acuidade visual após 1 ano RR: 2.58 (IC 95%: 1.86, 3.58); I2= NR; 1 ECR, 507 pacientes	<0.05		
			Acuidade Visual após 2 anos DM: -0.20 (IC 95%: -0.24, -0.15); I2= NR; 1 ECR, 507 pacientes	<0.05		
AFLIBE	Laser	Ganho de >3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano RR: 3.81 (IC 95%: 2.61, 5.56); I2= 0%; 2 ECR, 661 pacientes	< 0.00001	Alteração da CMT (µm) entre a linha de base e 1 ano DM: -119.02 (IC 95%: (-142.58, -95.45); I2= NR; 2 ECR, 660 pacientes	<0.05	
		Perda de >3 linhas na acuidade visual entre a linha de base e 1 ano RR: 0.06 (IC 95%: 0.01, 0.23); I2= 0%; 2 ECR, 661 pacientes	< 0.00001			
		Acuidade visual (logMAR) entre a linha de base e 1 ano DM: -0.20 (IC 95%: -0.24, -0.17); I2= NR; 2 ECR, 661 pacientes	<0.05			

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
Ford et al. 2012²¹⁴ (Revisão Sistemática com meta-análise em rede)	BEVA	RANI	Porcentagem de pacientes com ganho de ≥ 2 linhas OR: 0.95 (IC 95% 0.23, 4.32), 4ECR Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (LogMar) DM: -0.08 (IC 95% -0.19, 0.04), 4ECR	> 0.05 > 0.05	Redução média da CMT (μm) DM: -6.9 (IC 95% -88.5, 65.4), 4ECR	>0.05
	BEVA	RANI + Laser rápido	Porcentagem de pacientes com ganho de ≥ 2 linhas OR: 0.80 (IC 95% 0.19, 3.11), 5 ECR Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (LogMar) DM: -0.10 (IC 95% -0.22, 0.00), 5 ECR	> 0.05 > 0.05	Redução média da CMT (μm) DM: 10.9 (IC 95% -62.7, 78.7), 5 ECR	>0.05
	BEVA	RANI + Laser retardado	Porcentagem de pacientes com ganho de ≥ 2 linhas OR: 0.61 (IC 95% 0.12, 2.84), 3 ECR Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (LogMar) DM: -0.10 (IC 95% -0.23, 0.03), 3 ECR	> 0.05 > 0.05	Redução média da CMT (μm) DM: 12.9 (IC 95% -76.0, 95.4), 3 ECR	>0.05
			Melhora da acuidade visual melhor corrigida (ganho de mais de 10 letras) *			
Regnier et al. 2014¹³¹ (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		
			Melhora da acuidade visual melhor corrigida (ganho de mais de 10 letras) *			
	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		

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos de Acuidade Visual	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
Melhora da acuidade visual melhor corrigida (ganho de mais de 10 letras)						
*						
Regnier et al. 2014¹³¹ (Revisão Sistemática com meta-análise em rede)		Laser	OR: 4.05 (IC 95% 2.16, 8.65)	<0.05		
	RANI/ Laser	RANI 0.5 PRN	OR: 0.74 (IC 95% 0.35, 1.46)	>0.05	NR	NR
		AFLIBE	OR: 1.18 (IC 95% 0.45, 3.66)	>0.05		
Melhora da acuidade visual melhor corrigida (ganho de mais de 10 letras)						
*						
		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		
Probabilidade de cada tratamento ser o mais eficaz na rede						
	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%			

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) 98,153	AFLIBE RANI BEVA	NA (eficácia comparativa)	Melhora na acuidade visual entre a linha de base e ao final de A) 1 ano (letras) e B) 2 anos AFLIBE DM: A) +13.3; B) +12.8 RANI DM: A) +11.2; B) +10 BEVA DM: A) +9.7; B) +12.3	A) <0,001 p/ AFLIBE vs. BEVA; 0,03 p/AFLIBE vs. RANI; B) 0,02 p/ AFLIBE vs. BEVA; 0,47 p/AFLIBE vs. RANI; 0,11 p/ RANI vs. BEVA	Redução média da espessura CST (µm) entre a linha de base e após A) 1 ano e B) 2 anos de estudo BVCA na linha de base < 69 (equivalente Snellen: 20/50 ou pior)				
			Alteração média da acuidade visual entre a linha de base e após A) 1 ano e B) 2 anos de estudo BVCA na linha de base < 69 (equivalente Snellen: 20/50 ou pior) AFLIBE DM: A) 11.8 (12.0); B) 13.3 (13.4) RANI DM: A) 14.2 (10.6); B) 16.1 (12.1) BEVA: A) 18.9 (11.5); B) 18.1 (13.8)	NR NR NR	AFLIBE DM: A) -135 (152); B) -185 (158) RANI DM: A) -176 (151); B) -174 (159) BEVA DM: -210 (151); B) -211 (155)	NR NR NR	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - BEVA 1.25 mg: A) -86 (-122, -50); B) -42.1 (-77.2, -7.0)	NR NR NR	A) <0.001 B) 0.01
			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) 0.003; B) 0.18	Δ (IC95%) RANI 0.5mg - BEVA 1.25 mg: A) -67 (-101, -33); B) -22.8 (-52.2, 6.6)	A) <0.001 B) 0.19	A) 0.22 B) 0.19
			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					
			BVCA na linha de base entre 78 a 69 (equivalente Snellen, 20/32 a 20/40) AFLIBE DM: A) 7.5 (7.4); B) 6.8 (8.8) RANI DM: A) 8.3 (6.8); B) 8.6 (7.0) BEVA: A) 8.0 (7.6); B) 7.8 (8.4)	NR NR NR	BVCA na linha de base entre 78 a 69 (equivalente Snellen, 20/32 a 20/40)				
			Δ (IC95%) AFLIBE 2mg - BEVA 1.25 mg: A) 0.7 (-1.3, 2.7); B) 1.1 (-1.1, 3.4)		AFLIBE DM: -67 (65); B) -68 (98)				NR
			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	RANI DM: A) -119 (109); B) -125 (118)				NR
			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	BEVA DM: A) -129 (110); B) -133 (115)				NR
					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) -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) -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) ^{98,153}	BEVA 1.25 subgrupo 1,2,3 e4 RANI 0.5 mg subgrupo 5,6,7,8 AFLIBE 2mg subgrupo 9,10,11 e 12	NA	Ganho médio (DP) da acuidade visual entre a linha de base e após 1 ano		Redução média da CST (µm) (DP) entre a linha de base e após 1 ano	
			BEVA 1.25 mg subgrupo 1 (CST≥400; AV <69): 11.3 (13.2)	NR	BEVA 1.25 mg subgrupo 1: -181 (170)	NR
			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					
Δ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 7- BEVA 1.25 mg subgrupo 3:3.4 (-0.8, 7.6)	<0.05					
Δ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 8- BEVA 1.25 mg subgrupo 4:-0.6 (-3.7, 2.4)	>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) ^{98,153}	BEVA 1.25 subgrupo 1,2,3 e 4 RANI 0.5 mg subgrupo 5,6,7,8 AFLIBE 2mg subgrupo 9,10,11 e 12	NA		>0.05	Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 9- RANI 0.5mg subgrupo 5:-24 (-57, 10)	>0.05
					Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 10- RANI 0.5mg subgrupo 6:-7 (-45, 30)	>0.05
					Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 11- RANI 0.5mg subgrupo 7:-22 (-63, 19))	>0,05
					Δ (IC95%) AFLIBE 2mg subgrupo 12- RANI 0.5mg subgrupo 8:-20 (-51, 11)	>0.05
					Δ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 5- BEVA 1.25 mg subgrupo 1:-99 (-133, -66)	<0.05
					Δ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 6- BEVA 1.25 mg subgrupo 2:-24 (-61, 14)	>0.05
					Δ (IC95%) RANI 0.5mg subgrupo 7- BEVA 1.25 mg subgrupo 3: -90 (-132, -48)	<0.05
					Δ (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; Δ : 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 51 – 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.
2014¹³³**
(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

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

OR: 0.88 (IC 95%: 0.52, 1.47); I2=
0%; 15 ECR, 3562 pacientes; p: NR

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: oddsratio 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 52 – 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 ¹²⁶ (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: 1.97 (IC 95%: 0.63, 6.17); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.25	OR: 1.97 (IC 95%: 0.63, 6.17); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.25	OR: 1.97 (IC 95%: 0.63, 6.17); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.25	OR: 1.97 (IC 95%: 0.63, 6.17); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.25	OR: 1.97 (IC 95%: 0.63, 6.17); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.25
	RANI 0.3 mg	Placebo/ laser	OR: 3.24 (IC 95%: 1.12, 9.36); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.03	OR: 0.75 (IC 95%: 0.17, 3.33); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.71	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
	RANI 0.3 mg/ RANI 0.5 mg	Placebo/ laser	OR: 2.26 (IC 95%: 0.65, 7.90); I2= 0%; 2 ECR, 500 pacientes; p: 0.20	OR: 1.36 (IC 95%: 0.46- 4.00); I2= 0%; 2 ECR, 750 pacientes; p: 0.58	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
	AFLIBE 2.0 mg	Placebo/ laser	OR: 2.42 (IC 95%: 0.96-6.06); I2= 0%; 2 ECR, 750 pacientes; p: 0.06	OR: 2.75 (IC 95%: 0.88, 8.63); I2= 0%; 2 ECR, 578 pacientes; p: 0.04	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
			OR: 2.76 (IC 95%: 1.02, 7.46); I2= 0%; 2 ECR, 578 pacientes; p: 0.05		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: oddsratio 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 53 – 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) ^{98,153}	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. 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 54 – 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
Chen et al. 2014 ¹²⁷	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
Yanagida e Ueta, 2014 ¹³⁴	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

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 ^{93,217}	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
Bressler et al. 2015 ²¹⁸	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	Alto risco de viés (relato seletivo dos desfechos, desfechos incompletos)
Ishibashi et al. 2015 ²¹⁹	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 ≥ 300µm); 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 ⁹⁰	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 ≥ 300µm); alteração visual causada por focal ou difuso DME	220 participantes	RANI 0.5 mg RANI 0.5mg + laser	Laser	Alto risco de viés (deteção, desfecho incompleto)

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Googe et al. 2011 ²²⁰	ECR, DRRCNet	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 $\geq 250\mu\text{m}$ e BCVA ≥ 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 panfotocoagulação	RANI 0.5 mg (na linha de base e 4 semanas) + fotocoagulação focal/grid a laser ou panfotocoagulação TRI 4 mg na linha de base + placebo (na semana 4) + fotocoagulação focal/grid a laser ou panfotocoagulação	Injeção de placebo (na linha de base e em 4 semanas) + fotocoagulação focal/grid a laser ou panfotocoagulação	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 acetona intravítrea.

Tabela 55 – 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
Chen et al. 2014 ¹²⁷	RANI 0.5 mg RANI 0.5mg/ Laser	Laser/ RANI	394 642	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
Yanagida e Ueta, 2014 ¹³⁴	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
Bressler et al. 2016; Elman et al. 2015	RANI 0.5 mg + Laser RANI 0.5 mg tardio* + laser	RANI 0.5mg + laser retardado	124 198	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

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
(DRCRNet) 93,217	TRI + laser + RANI 0.5 mg tardio		125									
Bressler et al. 2015 (DRCRNet) 218	RANI	Placebo	322	260	63 (10)	63 (10)	57 vs. 57	NR	NR	16 (3) vs. 16 (3)	NR	1 e 3 anos
Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) 219	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		61.2 (10.52)		50.8 vs. 57.3	7.4 (1,05) vs. 7.5 (1,10)	58.5 (10.50) vs. 58.4 (10.56)		429.9 (158.25) vs. 394.7 (122.31) **	
Berger et al. 2015⁹⁰ (RESPOND) 90	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		60.8(10.2)		64.4 vs. 59.7	7.7 (1,1)(vs. 7.6 (1,3)	64.8(9.3) vs. 61.9(10.6)		422.1(142.3) vs. 458.0(133.1) *	
Googe et al. 2011 (DRCRNet) 220	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)		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: *EarlyTreatmentDiabeticRetinopathyStudyResearchGroup*; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; NR: não reportado.

Tabela 56 – Desfechos de eficácia de estudos que compararam ranibizumabe (RANI)

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Chen et al. 2014 (Revisão Sistemática com meta-análise) ¹²⁷	RANI 0.5 mg	Laser	Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 6 meses DM: 5.65 (IC 95%: 4.44, 6.87); I2= 0%; 5 ECR, 746 pacientes	< 0.00001	Alteração média da CMT (µm) da linha de base DM: -57.91 (IC 95%: -77.62, -38.20); I2=10%; 4 ECR, 630 pacientes	< 0.00001
			Ganho de ≥15 letras da linha de base RR: 2.94 (IC 95%: 1.82, 4.77); I2= 0%; 3 ECR, 561 pacientes	< 0.00001		
			Perda de ≥15 letras da linha de base RR: 0.21 (IC 95%: 0.06, 0.71); I2= 0%; 2 ECR, 486 pacientes	0.01		
RANI 0.5 mg + laser	Laser	Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 6 meses DM: 5.02 (IC 95%: 3.83, 6.20); I2= 0%; 5 ECR, 1101 pacientes	< 0.00001	Alteração média da CMT (µm) da linha de base DM: -56.63 (IC 95%: -104.81, -8.44); I2=85% (Significante); 4 ECR, 944 pacientes	0.02	
		Ganho de ≥15 letras da linha de base RR: 2.04 (IC 95%: 1.5, 2.78); I2= 0%; 4 ECR, 910 pacientes	< 0.00001			
		Perda de ≥15 letras da linha de base RR: 0.52 (IC 95%: 0.29, 0.95); I2= 0%; 3 ECR, 832 pacientes	0.03			
RANI 0.5 mg + laser	RANI	Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 6 meses DM: -0.96 (IC 95%: -2.09, 0.17); I2= 40%; 4 ECR, 729 pacientes	0.10	Alteração média da CMT (µm) da linha de base DM: -18.11 (IC 95%: -38.91, 2.69); I2=0%; 3 ECR, 614 pacientes	0.09	
		Ganho de ≥15 letras da linha de base RR: 0.89 (IC 95%: 0.64, 1.24); I2= 0%; 3 ECR, 572 pacientes	0.50			
		Perda de ≥15 letras da linha de base 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
			Alteração média da acuidade visual (letras) entre a linha de base e 5 anos		Redução média da CST (µm) entre a linha de base e 5 anos	
Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 (DRCRNet) 93,217	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	
			Risco Relativo de Ganho de ≥ 10 letras na acuidade visual entre a linha de base e 5 anos			
	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		
			Alteração média da acuidade visual (BCVA) entre a linha de base (letras) e A) do mês 1 ao 12; B) 12 meses	A) NR; B) NR A) NR; B) NR A) NR; B) NR	Redução média da CST (µm) entre a linha de base e 12 meses	
Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) 219	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 placebo: -134.6	
			DM (DP) RANI/ Laser: A) +5.7 (7.20); B) 6,4 (10,67)		DM (DP) RANI/ Laser: 171.8	0.0002*
			DM (DP) Laser/injeção de placebo: A) 1.4 (6.49); B) 1,8 (8,27)		DM (DP) Laser/injeção de placebo: -57.2	<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) 90	RANI 0.5 mg	Laser	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		Redução média da CRT (µm) entre a linha de base e os meses A)3; B)6; C)9; D)12	
			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
	RANI 0,5mg + Laser		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	
			Ganho ≥10 letras			
			%: RANI:49,3; RANI/Laser: 32,9; Laser:13,9	NR		
Googe et al. 2011 (DRCRNet) 220	RANI 0.5 mg + laser	Laser + Injeção de placebo	Alteração média (DP) da acuidade visual entre a linha de base (letras) A) 14 semanas B) 56 semanas		Redução média (DP) da CST (µm) entre a linha de base e A)14 semanas e B) 56 semanas	
			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)		
TRI+ injeção de placebo+ laser	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: Oddsratio 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 57 – Desfechos de segurança de revisões sistemáticas com meta-análise de comparações direta que compararam ranibizumabe (RANI)

Eventos Adversos	Autor, ano: Yanagida e Ueta, 2014 ¹³⁴ (Revisão Sistemática com meta-análise) RANI vs. Controle		Autor, ano: Chen et al. 2014 ¹²⁷ (Revisão Sistemática com meta-análise) Monoterapia de RANI/ RANI combinado com laser vs. Laser	
	Valor de p	Valor de p	Valor de p	Valor de p
Acidente vascular cerebral	RR: 0.80 (IC 95% 0.37, 1.73); I2= 0%; 6 ECR, 2456 participantes	0.57	NR	NR
Infarto do Miocárdio	RR: 0.91 (IC 95% 0.46, 1.80); I2= 0%; 6 ECR, 2456 participantes	0.78	NR	NR
Mortalidade Vascular	RR: 1.29 (IC 95% 0.58, 2.86); I2= 0%; 4 ECR, 1718 participantes	0.53	NR	NR
Mortalidade geral	RR: 1.92 (IC 95% 0.78, 4.73); I2= 0%; 4 ECR, 1372 participantes	0.16	NR	NR
Eventos Adversos Cardiovasculares	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 58 – Desfechos de segurança de ensaios clínicos randomizados que compararam ranibizumabe (RANI)

Autor, ano:	Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 (DRCRNet) ^{93,217}	Valor de p	Bressler et al. 2015 (DRCRNet) ²¹⁸	Valor de p	Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) ²¹⁹	Valor de p	Berger et al. 2015 (RESPOND) ⁹⁰	Valor de p	Googe et al. 2011 (DRCRNet) ²²⁰	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	
PIO elevada	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

Autor, ano:	Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 (DRCRNet) ^{93,217}		Bressler et al. 2015 (DRCRNet) ²¹⁸		Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) ²¹⁹		Berger et al. 2015 (RESPOND) ⁹⁰		Googe et al. 2011 (DRCRNet) ²²⁰	
Eventos Adversos	RANI/Laser vs. RANI tardio/laser vs. TRI/RANI tardio/Laser vs. RANI/Laser retardado	Valor de p	RANI vs. Placebo	Valor de p	RANI 0.5 mg vs. RANI 0.5 mg/laser vs. Laser	Valor de p	RANI 0.5 mg vs. RANI 0.5 mg/laser vs. Laser	Valor de p	RANI/ Laser vs. TRI/Placebo/Laser vs. Placebo/Laser	Valor de p
Probabilidade cumulativa de elevação sustentada da PIO ou do aumento da terapia hipotensora ocular aos 3 anos	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
Hemorragia conjuntival	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
Hemorragia vítrea	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
Nasofaringite	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
Descolamento da retina	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
EA oculares sérios	NR	NR	NR	NR	n (%):1 (0.8) vs.6 (4.5) vs. 1 (0.8)	NR	NR	NR	NR	NR
EA não oculares sérios	NR	NR	NR	NR	n (%):14 (10.5) vs. 13 (9.8) vs. 18 (14.1)	NR	NR	NR	NR	NR

Autor, ano:	Bressler et al. 2016 e Elman et al. 2015 (DRCRNet) ^{93,217}	Valor de p	Bressler et al. 2015 (DRCRNet) ²¹⁸	Valor de p	Ishibashi et al. 2015 (REVEAL) ²¹⁹	Valor de p	Berger et al. 2015 (RESPOND) ⁹⁰	Valor de p	Googe et al. 2011 (DRCRNet) ²²⁰	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	
EA oculares	NR	NR	NR	NR	n (%): 43 (32.3) vs. 44 (33.3) vs. 28 (21.9)	NR	NR	NR	NR	NR
EA não oculares	NR	NR	NR	NR	n (%): 69 (51.9) vs. 70 (53.0) vs. 69 (53.9)	NR	NR	NR	NR	NR
Participantes com pelo menos 1 EA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%): 53 (70.7) vs. 49 (67.1) vs. 44 (59.5)	NR	NR	NR
Eventos adversos sistêmicos totais	NR	NR	NR	NR	n (%): 16 (12.0) vs. 12 (9.1) vs. 14 (10.9)	NR	NR	NR	NR	NR
Hipertensão	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
Infarto do Miocárdio	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
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: hazardratio; DP: desvio padrão; NR: não reportado.

3. 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 59 – 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
Jin et al. 2015 ²¹³ (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
Scott et al. 2007 ¹²⁵	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 μ 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) 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)	5) fotocoagulação focal na linha de base	Risco de Viés Alto (Desfecho incompleto)

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 60 – 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 (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
Jin et al. 2015 ²¹³	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) *	
Scott et al. 2007 (DRCRNet) ¹²⁵	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: *EarlyTreatmentDiabeticRetinopathyStudyResearchGroup*; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; NR: não reportado.

Tabela 61 – 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 ²¹³	BEVA	BEVA/TRI	Alteração média da acuidade visual (letras) entre a linha de base e A) 3 meses e B) 6 meses 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	0.03 0.87	Alteração da CMT (µm) entre a linha de base e A) 3 meses e B) 6 meses 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	<0.00001 0.97

Scott et al. 2007 (DRCRNet) 125	1) BEVA 1.25 mg 0, 6 semanas	2) BEVA 2.5 mg 0, 6 semanas	3) BEVA 1.25 mg, basal	4) BEVA 1.25mg 0, 6 semanas + Laser	5) Fotocoagulação focal	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	Redução média da CST (µm) entre a linha de base entre a linha de base e as semanas A)3; B) 6; C) 9; D)12	0,009 e <0,001 respectivamente para grupos 1 e 2 em relação ao basal, em 3 semanas
						1)Mediana (IQR): A) 5 (-1, 8); B)5 (-2, 12); C)7 (2, 10); D)5 (1, 12) 2)Mediana (IQR): A) 6 (1, 9); B) 6 (2, 11); C) 8 (3, 12); D) 7 (4, 11) 3)Mediana (IQR): A) 2 (0, 7); B)3 (-2, 6); C)1 (-3, 5); D) 4 (-3, 7) 4)Mediana (IQR): A) 0 (-6, 6); B) 0 (-4, 6); C) -2 (-5, 11); D) 0 (-5, 8) 5)Mediana (IQR): A) -2 (-7, 3); B) 1 (-6, 6); C) 3 (-5, 6); D) -1 (-6, 5)	1)Mediana (IQR): A) -35 (-155, 6); B) -35 (-112, 6); C) -74 (-113, -31); D) -56 (-120, -6) 2)Mediana (IQR): A) -86 (-131, -11); B) -42 (-127, -10); C) -56 (-127, -20); D) -47 (-125, -16) 3)Mediana (IQR): A) -3 (-49, 7); B) -17 (-58, 25); C) 5 (-34, 53); D) -5 (-41, 53) 4)Mediana (IQR): A) -13 (-104, 26); B) -20 (-73, 35); C) -48 (-128, 33); D) -40 (-103, 33) 5)Mediana (IQR): A) 21 (-62, 79); B) -40 (-105, 73); C) -53 (-115, 53); D) -40 (-146, 85)	<0,05 para os grupos 1 e 2 em relação ao basal, em 3 e 12 semanas

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 62 – Desfechos de segurança dos estudos que compararam bevacizumabe (BEVA)

Autor, ano:	Jin et al. 2015 ²¹³ (Revisão Sistemática com meta-análise)	Valor de p	Scott et al. 2007 (DRCRNet) ¹²⁵	Valor de p
Eventos Adversos	BEVA vs. BEVA/TRI		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	
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 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 63 – 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
Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵	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	Alto Risco de Viés (comparações indiretas, não foi fornecido o valor de I ² , métrica utilizada para analisar a heterogeneidade estatística)
Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 ^{87,130}	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)
DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) ^{128,129}	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 ≥ 250µm)	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 64 - 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
Korobelnik et al. 2015 215	AFLIBE 2q8	RANI 0.5 mg PRN DEXA 0.7mg	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11-12 meses
	AFLIBE 2q8										
1) ECR: VISTA											
Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 ^{87,130}	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) **	
2) ECR: VIVID											
DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) 128,129	AFLIBE 2q4	Laser	136	132	62.6 (8.6)	63.9 (8.6)	61 vs. 59.1	7.8 (1,5) vs. 7.7 (1,3)	60.8 (10.7) vs. 60.8 (10.6)	502 (144) vs. 540 (152) **	100 e 148 semanas
	AFLIBE 2q8		135		64.2 (7.8)		65.2 vs. 59.1	7.7 (1,4) vs. 7.7 (1,3)	58.8 (11.2) vs. 60.8 (10.6)	518 (147) vs. 540 (152) **	
	AFLIBE 0.5q4 + laser placebo		44		62.3 (10.7)		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) *	
	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	Laser + injeção de placebo	42	44	62.5 (11.5)	64.0 (8.1)	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) *	24 e 52 semanas
	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: *EarlyTreatmentDiabeticRetinopathyStudyResearchGroup*; 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 65 – Desfechos de eficácia dos estudos que compararam aflibercepte (AFLIBE)

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
			<u>Meta-análise de comparação direta</u>		NR	NR
			Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 12 meses			
Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (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		
			<u>Meta-análise de comparação indireta</u>			
			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			
			Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 12 meses			
	AFLIBE 2q8	RANI 0.5 mg PRN	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		
			Ganho ≥ 10 letras após 12 meses			
			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;		

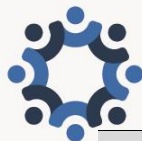
Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos	Valor de p
Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)			Perda ≥ 10 letras após 12 meses		NR	NR
			1) A) RR: 0.27 (IC 95% 0.07, 0.90); I2= NR; 6 ECR, 2810 participantes OR: 0.27 (IC 95% 0.07, 0.90);	A) <0.05;<0.05;		
			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;		
			Ganho ≥ 15 letras após 12 meses			
			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;		
			Perda ≥ 15 letras após 12 meses			
			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, 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 ^{87,130}	2q4	Laser	Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e as semanas A) 100 e B) 148 1) ECR: VISTA; 2) ECR: VIVID 1) 2q4 DM (DP): A) 11.5 (13.8); B) 10.4 (14.2) 1) 2q8 DM (DP): A) 11.1 (10.7); B) 10.5 (12.7) 1) Laser DM (DP): A) 0.9 (13.9); B) 1.4 (14.5)	1) A) <0.0001; B) <0.0001 ▲	Alteração média da CST (µm) entre a linha de base e a semana A) 100 e B) 148 1) ECR: VISTA; 2) ECR: VIVID 1) 2q4: A) -191.4 (180.0); B) -200.4 1) 2q8: A) -191.1 (160.7); B) -190.1 1) Laser: A) -83.9 (179.3); B) -109.8	1) A) <0.0001; B) <0.0001 ▲
	2q8		2) 2q4 DM (DP): A) 11.4 (11.2); B) 10.3 (12.5) 2) 2q8 DM (DP): A) 9.4 (10.5); B) 11.7 (10.1) 2) Laser DM (DP): A) 0.7 (11.8); B) 1.6 (12.7)	2) A) <0.0001; B) <0.0001 ▲	2) 2q4: A) -211.8 (150.9); B) -215.2 2) 2q8: A) -195.8 (141.7); B) -202.8 2) Laser: A) -85.7 (145.8); B) -122.6	2) A) <0.0001; B) <0.0001 ▲
(VISTA/VIVID)			Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras na semana A) 100 e B) 148 1) 2q4 %: A) 38.3; B) 42.9 1) 2q8 %: A) 33.1; B) 35.8 1) Laser %: A) 13.0; B) 13.6 2) 2q4 %: A) 38.2; B) 41.2 2) 2q8 %: A) 31.1; B) 42.2 2) Laser %: A) 12.1; B) 18.9	1) A) <0.001; B) <0.0001 ▲ 2) A) ≤0.0001; B) <0.0001 ▲		
DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) ^{128,129}	0.5q4	Laser + injeção de placebo	Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida entre a linha de base (letras) e A) 24, B) 52 semanas 0.5q4: A) 8.6; B) 11.0 2q4: A) 11.4; B) 13.1 2q8: A) 8.5; B) 9.7 2PRN: A) 10.3; B) 12.0	A) ≤ 0.0085; B) ≤ 0.0001 ▲	Média da redução da CRT (µm) entre a linha de base e A) 24 e B) 52 semanas 0.5q4: A) -144.6; B) -165.4 2q4: A) -194.5; B) -227.4 2q8: A) -127.3; B) -187.8 2PRN: A) -153.3; B) -180.3	A) <0.0001; B) <0.0002 ▲
	2q4		Laser/ injeção de placebo: A) 2.5; B) -1.3		Laser/ injeção de placebo: A) -67.9 B) -58.4	
	2q8		Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras entre a linha de base (letras) e A) 24, B) 52 semanas 0.5q4 %: A:34; B:40.9 2q4 %: A:32; B: 45.5 2q8%: A:17; B: 23.8 2PRN %: A:27; B:42.2	A) NR; B)0.0031 ▲ A) NR; B)0.0007 ▲ A) NR; B)0.1608 ▲ A) NR; B)0.0016 ▲		
	2PRN		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 "headtohead" 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 66 – Desfechos de segurança dos estudos que compararam aflibercepte (AFLIBE)

Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (Revisão Sistemática com meta-análise indireta) AFLIBE 2q8 vs. RANI 05.mg PRN (Método MTC) *	Valor de p	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (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) ^{87,130} 2q4 vs. 2q8 vs. laser	Valor de p	DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) ^{128,129} 0.5q4 vs. 2q4 vs.2q8 vs. 2PRN vs. laser	Valor de p
Eventos Adversos totais	A) RR: 0.79 (IC 95% 0.55,1.10); I ² = 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
Eventos Adversos totais	A) RR: 0.76 (IC 95% 0.47, 1.26); I ² = 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
Eventos Adversos oculares sérios totais	A) RR: 0.28 (IC 95%0.06, 1.24); I ² = 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
Eventos Adversos não oculares sérios totais	A) RR: 0.60 (IC 95% 0.32, 1.14); I ² = NR; 4 ECR, 1343 participantes; OR:0.53 (IC 95% 0.24,1.17); B) RR: 0.67 (IC 95% 0.29, 1.66); OR:0.53 (IC 95% 0.12, 2.11)	A) >0.05; >0.05; B) >0.05; >0.05	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)	Valor de p	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)	Valor de p	Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (VISTA/ VIVID) ^{87,130}	Valor de p	DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) ^{128,129}	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	
Eventos Adversos oculares totais	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
Eventos Adversos não oculares totais	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
EA tromboembólicos definidos pela Colaboração dos participantes de ensaios clínicos	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
Participantes com pelo menos um EA sistêmico sério	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Em 52 semanas: n (%): 14 (31.8) vs. 13 (29.5) vs. 6 (13.3) vs. 10 (22.7)	NR
Dor nos olhos	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

Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (Revisão Sistemática com meta-análise indireta) AFLIBE 2q8 vs. RANI 05.mg PRN (Método MTC) *	Valor de p	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (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) ^{87,130} 2q4 vs. 2q8 vs. laser	Valor de p	DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) ^{128,129} 0.5q4 vs. 2q4 vs.2q8 vs. 2PRN vs. laser	Valor de p
Catarata	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
Hipertensão	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
Mortalidade por todas as causas	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
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

Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)		Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)		Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (VISTA/ VIVID) ^{87,130}		DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) ^{128,129}	
	AFLIBE 2q8 vs. RANI 05.mg PRN (Método MTC) *	Valor de p	AFLIBE 2q8 vs. DEXA 0.7 mg (Método de Bucher) **	Valor de p	2q4 vs. 2q8 vs. laser	Valor de p	0.5q4 vs. 2q4 vs.2q8 vs. 2PRN vs. laser	Valor de p
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); B) RR: 0.13 (IC 95% 0.01, 1.79); OR: 0.11 (IC 95% 0.01, 1.54)	A) <0.05; <0.05; B) >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
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

Eventos Adversos	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)	Valor de p	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵ (Revisão Sistemática com meta-análise indireta)	Valor de p	Brown et al. 2015 e Heier et al. 2016 (VISTA/ VIVID) ^{87,130}	Valor de p	DO et al. 2012 e DO et al. 2011 (DA VINCI) ^{128,129}	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	
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 “headtohead” 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: *oddsratio* 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 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 67 – 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
Grover e Chong, 2008 ²¹²	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 intravítrea; FLU: implante de acetonido de fluocinolona intravítrea; DEXA: implante de dexametasona intravítrea.

Tabela 68 – 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
------------	-------------	----------	-------------------------	----------------------	------------------------------	---------------------------	---	--	--	---	---------------------

Grover e Chong, 2008 ²¹²	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; ETRDS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group; Masc.: masculino; HbA1c: hemoglobina glicada; DP: desvio padrão; NR: não reportado.

Tabela 69 – 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 ²¹² (Revisão Sistemática com Meta-análise)	TRI	Outros tratamentos	Alteração na acuidade visual (logMAR) em A) 3 meses; B) 6 meses; C) 9 meses e D) 24 meses.		Alteração na espessura da retina (µm) em A) 3 meses; B) 6 meses; C) 9 meses e D) 24 meses	
			A) DM: -0.15 (IC 95%: -0.21, -0.09); I ² = 71% (Significativo); 3 ECR, NR pacientes	<0.00001	A) DM: -131.97 (IC 95%: -169.08, -94.86); I ² = 49%; 2 ECR, NR pacientes	<0.00001
			B) DM: -0.23 (IC 95%: -0.33, -0.13); I ² = 0%; 2 ECR, NR pacientes	<0.00001	B) DM: -135.0 (IC 95%: -194.50, -75.50); I ² = NA; 1 ECR, NR pacientes	<0.00001
			C) DM: -0.29 (IC 95%: -0.47, -0.11); I ² = NA; 1 ECR, NR pacientes	0.0016	C) DM: -133.0 (IC 95%: -199.86, -66.14); I ² = NA; 1 ECR, NR pacientes	0.000097
			D) DM: -0.11 (IC 95%: -0.20, -0.03); I ² = NA; 1 ECR, NR pacientes	0.0086	D) DM: -59.0 (IC 95%: -103.50, -14.50); I ² = NA; 1 ECR, NR pacientes	0.0094
			Ganho ≥1 linhas na acuidade visual aos A) 3 meses; B) 6 meses e C) 24 meses			
			A) RR: 2.85 (IC 95%: 1.59, 5.10); I ² = 0%; 2 ECR, 105 pacientes	0.00043		
			B) RR: 1.25 (IC 95%: 0.66, 2.38); I ² = NA%; 1 ECR, 32 pacientes	0.49		
			C) RR: 2.17 (IC 95%: 1.15, 4.11); I ² = NA; 1 ECR, 69 pacientes	0.017		
			Ganho ≥3 linhas na acuidade visual aos A) 3 meses e B) 24 meses			

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
			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	Ganho ≥ 3 linhas na acuidade visual aos A) 12 meses e B) 36 meses			
			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		
	DEXA	Outros tratamentos	Melhoria de >2 linhas na acuidade visual aos 3 meses 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 70 – Desfechos de segurança dos estudos incluídos na revisão sistemática de Grover e Chong, 2008²¹² 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	
EA sérios oculares	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
IOP elevada	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

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	
Progressão de catarata	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
Redução na Acuidade Visual	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
Hemorragia Vítrea	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 43 (24%) de 201 vs. 0 (0%)	<0.001
Hemorragia Conjuntival	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	n (%) total: 23 (11.4%) de 201 vs. 0	<0.001
Flocos Vítreos	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
Dor nos olhos	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
Irritação nos olhos	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
Olhos avermelhados	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
Glaucoma	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 intravítrea; FLU: implante de acetonido de fluocinolona intravítrea; DEXA: implante de dexametasona intravítrea; NR: não reportado.

5.2 Grupo Intervenção: Injeção de triancinolona intravítrea (TRI) versus Grupo Controle: laser ou placebo
Tabela 71 – 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 ^{221,222}	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 μ 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 ^{223,224}	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 μ 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 ²²⁵	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 μ 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 ²²⁶	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 μ 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: EarlyTreatmentDiabeticRetinopathyStudyResearchGroup.

Tabela 72 – Características da linha de base dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que analisaram injeção de triancinolona acetona 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 ETRDS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina (µm) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
Gillies et al. 2010 e Gillies et al. 2011 ^{221,222}	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 ^{223,224}	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 (6,8; 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 ²²⁵	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 ²²⁶	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 73 – 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 ^{221,222}	TRI + laser	Injeção de placebo + laser	Ganho médio da acuidade visual (letras) aos A) 6 meses B) 24 meses DM TRI/Laser: A)1.55; B) 0.76 DM injeção de placebo/Laser: A)1.78; B) -1.46	A)0.909 B)0.439	Redução média da CMT (µm) entre a linha de base e A) 6 meses B) 24 meses DM TRI/Laser: A) 98.5; B)137.1 DM injeção de placebo/Laser: A) 45.8; B)109.6	A)0.016 B)0.349
			Porcentagem de pacientes com ganho de ≥5 letras na acuidade visual aos 6 meses (BCVA) TRI/Laser %: 43; Injeção de placebo/ Laser %:38	0.807		
			Ganho (OddsRatio) de >10 letras na acuidade visual aos 24 meses OR (IC 95%): 2.79 (1.01-7.67)	0.047		
Beck et al. 2009 e DRCRNet, 2008 ^{223,224}	TRI 4 mg TRI 1 mg	Laser	Alteração média da acuidade visual (letras) entre a linha de base e A) 2 anos e B) 3 anos DM (DP) TRI 4mg: A) -3 (22); B)0 (21) DM (DP) TRI 1mg: -2 (18); B) 0 (16) DM (DP) Laser: A) 1 (17); B) 5 (17) Δ (IC 95%) TRI 4mg - Laser: A) 4.5 (1.4, 10.3); B) 4.7 (0.0, 9.5) Δ (IC 95%) TRI 1mg - Laser: A) 4.4 (0.2, 9.0); B) 5.6 (0.8, 10.4) Δ (IC 95%) TRI 4mg - TRI 1mg: B) -0.8 (-6.0,4.3) Melhora ≥ 15 letras, em A) 2 anos e B) 3 anos (%): TRI 4 mg: A)17; B)21 TRI 1 mg: A)14; B)20 Laser: A)18; B)26	A)0.49**(TRI 4 vs.1mg) A)0.002*; B) >0.05* A) 0.02*; B) <0.05*** A) <0.05; B) >0.05 A) >0.05; B) >0.05 B) >0.05 A)0,82**(TRI 4 vs.1mg) A)0.01* B) NR A)0.03*; B) NR NR	Mudança na CST (µm) entre a linha de base e A) 2 anos B) 3 anos DM (DP) TRI 4mg: A) -77 (160); B) -126 (159) DM (DP) TRI 1mg: -86 (167); B) -124 (184) DM (DP) Laser: A) -139 (148); B) -175 (149)	A)0,91**(TRI 4 vs.1mg) A) <0,001*; B) NR A) <0,001*; B) NR

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Chew et al. 2007²²⁵ (DRCRNet)	1) sub-Tenoniana posterior TRI 40 mg	5) Fotocoagulação focal	Alteração média da acuidade visual (letras) entre a linha de base e A) 4 B) 8, C) 17 e D) 34 semanas 1) DM (DP):DM (DP): A) 1 (4); B) 0 (7); C) -1 (6); D) -4 (11) 2) DM (DP):A) -1 (4); B) -1 (6); C) -2 (5); D) -1 (5)	0,94 (comparando os 5 grupos vs. Fotocoagulação focal)	Redução média da CST (µm) entre a linha de base e A) 4, B) 8, C) 17 e D) 34 semanas 1)DM (DP): A) -47 (51); B) -29 (62); C) - 24 (91); D) - 31 (113) 2)DM (DP): A) -27 (36); B) - 38 (44); C) - 50 (49); D) - 45 (56) 3)DM (DP): A) - 16 (60); B) -25 (55); C) -52 (45); D) - 45 (70) 4)DM (DP): A) -37 (66); B) - 44 (64); C) - 49 (79); D) - 68 (60) 5) DM (DP): A) -10 (53); B) - 27 (49); C) -30 (60); D) - 54 (62)	D) 0,46 (comparando os 5 grupos vs. Fotocoagulação focal)
	2) sub-Tenoniana anterior TRI 20 mg	3)DM (DP): A) -2 (6); B)0 (4); C) -1 (7); D) -3 (15) 4)DM (DP): A) -1 (5); B) 0 (6); C) -1 (7); D) -1 (7)				
	3) sub-Tenoniana posterior TRI 40 mg + laser	5)A) -1 (5); B) -1 (5); C) -2 (5) ; D)-2 (12)				
	4) sub-Tenoniana anterior TRI 20 mg + laser					
Lam et al. 2007²²⁶	TRI	Laser grid	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 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) 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) 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)	A) 0.53 B)0.096 C)0.10 D)0.91 E) 0.93 (Diferença entre os grupos)	Redução média da CRT (%) (DP) entre a linha de base e as semanas A)2; B) 4; C) 9; D)17; E)26 DM (DP) TRI: A) 43 (34); B) 52 (42); C) 46 (44); D) 20 (56); E) 22 (51) 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)12 (39); B) -7 (54); C) -3 (63); D) 18 (58); E)17 (78)	A) <0.001 B) <0.001 C) <0.001 D) 0.001 E)0.070 (Diferença entre os grupos)
	TRI + laser grid					

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: Oddsratio ou razão de chances; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança; DP: desvio padrão.

Tabela 74 – 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 ^{221,222}	Valor de p	Beck et al. 2009 e DRCRNet, 2008 ^{223,224}	Valor de p	Chew et al. 2007 (DRCRNet) ²²⁵	Valor de p	Lam et al. 2007 ²²⁶	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	
PIO elevada	n (%) total (>22mmHg): 25 (60%) de 42 vs. 15 (36%) de 42 *	0.029	(≥10mmHg) em A ♦ e B ♦♦: n (%): A) 85 (33); %: B) 33 vs. n (%): 41 (16); %: B) 18 vs. n (%): A) 12 (4); %: B) 4	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
	(≥5mmHg): 29 (69%) de 42 vs. 17 (40%) de 42 *	0.009	(≥ 30mmHg) em A) ♦: n (%)=53 (21) vs. 22 (9) vs. 3 (1)					
Progressão de catarata	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
Ptose palpebral	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
HbA1c aumentou 0.5% ou mais	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 acetonida intravítrea; NR: não reportado

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

Tabela 75 – 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
Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012^{227,228}	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)

Pearson et al. 2011²²⁹

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 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 76 – 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 ETRDS (DP) (Intervenção vs. Controle)	Espessura da retina CRT (µm), média (DP) (Intervenção vs. Controle)	Tempo de Seguimento
Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (FAME) ^{227,228}	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)	
Pearson, 2011 ²²⁹	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 77 – 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
Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 ^{227,228} (FAME)	FLU 0.5µg/dia	Injeção de placebo	Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras aos A) 24 meses e B) 36 meses (Intervenção vs. Controle) A) %: 28.6 vs. 16.0 B) %: 27.8 vs. 18.9	A) 0.002* B) 0.018*	Espessura da fóvea (µm): valor em A) 24 meses e (B) 36 meses (Intervenção vs. Controle) A: 308 vs.340 B: 300 vs.340	A) <0.001* B) >0.05*
			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) A) FLU: DM: +5.4; Injeção de placebo: DM: +1.7 B) FLU: DM: +5.3; Injeção de placebo: DM: +2.0	A) 0.017* B) ≤0.018*		

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p FLU vs. Injeção de placebo	Desfechos Anatômicos:	Valor de p FLU vs. Injeção de placebo
	FLU 0.2µg/dia	Injeção de placebo	Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras aos A) 24 meses e B) 36 meses (Intervenção vs. Controle) A) %: 28.7 vs. 16.0 B) %: 28.7 vs. 18.9 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) 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	Espessura da fóvea (µm): valor em A) 24 meses e (B) 36 meses (Intervenção vs. Controle) A: 293 vs.309 B: 280 vs.309	A) 0.005* B) >0.05*
Pearson et al. 2011 ²²⁹	FLU 0.59 mg	Tratamento padrão	Ganho de ≥15 letras (≥3 linhas) na acuidade visual (ETDRS) em A) 6 meses; B) 1 ano; C) 2 anos e D) 3 anos % 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 Perda de ≥15 letras na acuidade visual (ETDRS) % FLU: 17 % tratamento padrão: 14	A) 0.0012* B) 0.1191* C) 0.016* D)0.1566* >0.05*	Mudança média da CMT (µm) entre a linha de base e 36 meses: 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 78 – Resultados de segurança de ensaios clínicos randomizados que analisaram fluocinolona intravítrea (FLU)

Eventos Adversos	Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (FAME) <small>227,228</small>	Valor de p	Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (FAME) <small>227,228</small>	Valor de p	Pearson et al. 2011 <small>229</small>	Valor de p
	FLU 0.5µg/dia vs. Injeção de placebo		FLU 0.2µg/dia vs. Injeção de placebo		FLU 0.59 mg vs. Tratamentopadrão	
EA oculares	NR	NR	NR	NR	%: 100 vs. 88.4	NR
Glaucoma	n (%): 9 (2.3) vs. 1 (0.5)*	NR	n (%): 6 (1.6) vs. 1 (0.5) *	NR	%: 69.3 vs. 11.6	NR
Catarata	88.7 % de 265 vs. 50.4% de 121 ◊▲	NR	81.7% de 235 vs. vs. 50.4% de 121 ◊▲	NR	%: 55.9 vs. 21.7	NR
Progressão de catarata	NR	NR	NR	NR	n (%): 71 (55.9) vs. 15 (21.7)	NR
PIO elevada	n (%): 13 (3.3) vs. 0 (0) *▲	NR	n (%): 12 (3.2) vs. vs. 0 (0) *▲	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	37.1% de 375 vs. 11.95% de 185 ◊▲	NR	NR	NR
Hemorragia vítrea	NR	NR	NR	NR	n (%): 51 (40.2) vs. 13 (18.8)	NR

Eventos Adversos	Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (FAME) <small>227,228</small>		Campochiaro et al. 2011 e Campochiaro et al. 2012 (FAME) <small>227,228</small>		Pearson et al. 2011 <small>229</small>	
	FLU 0.5µg/dia vs. Injeção de placebo	Valor de p	FLU 0.2µg/dia vs. Injeção de placebo	Valor de p	FLU 0.59 mg vs. Tratamentopadrão	Valor de p
Sensação anormal no olho	NR	NR	NR	NR	n (%): 47 (37.0) vs. 8 (11.6)	NR
Edema macular	NR	NR	NR	NR	n (%): 44 (34.6) vs. 25 (36.2)	NR
Acuidade visual reduzida	NR	NR	NR	NR	n (%): 29 (22.8) vs. 16 (23.2)	NR
Irritação nos olhos	NR	NR	NR	NR	n (%): 28 (22.0) vs. 7 (10.1)	NR
Aumento da lacrimação	NR	NR	NR	NR	n (%): 28 (22.0) vs. 6 (8.7)	NR
Visão borrada	NR	NR	NR	NR	27 (21.3) vs. 11 (15.9)	NR
Flocos vítreos	NR	NR	NR	NR	27 (21.3) vs. 6 (8.7)	NR
Fotofobia	NR	NR	NR	NR	27 (21.3) vs. 15 (21.7)	NR
EA cardiovasculares sérios	%: 13.2 vs. 10.3 *	NR	%: 12 vs. 10.3 *	NR	NR	NR
Infarto do miocárdio	%: 4 vs. 1.1 *	0.0347	%: 2.8 vs. 1.1 *	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 79 – 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 ²³⁰	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 ≥ 300 µm envolvendo 1mm)	363 participantes	DEXA 0.7 mg (Deximpant)	RANI 0.5 mg	Baixo risco de viés

Autor (es)	Desenho de estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de participantes	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Danis et al. 2016; Maturi et al. 2016; Boyer et al. 2014 231-233	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 μ m)	1048 pacientes tratados previamente com laser ou com tratamento medicamentos	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 234	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 μ m)	508 participantes previamente tratados	DEXA 0.7 mg (DEX implant)	Placebo	Alto risco de viés (viés de seleção)
Ramu et al. 2015 235	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 μ 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 235	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 μ m)	80 participantes	DEXA 0.7 mg (Ozurdex) + laser macular	Monoterapia de laser macular	Baixo risco de viés
Gillies et al. 2014 19	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
Callanan et al. 2013 237	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 μ 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 80 – 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
Callanan et al. 2016 ²³⁰	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
Augustin et al. 2015 (MEAD) ²³⁴	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
Danis et al. 2016; Maturi et al. 2016; Boyer et al. 2014 ²³¹⁻²³³	DEXA 0.7 mg DEXA 0.35 mg	Placebo	351 347	350	62.5 (8.3) 62.3 (9.2)	62.5 (9.5)	60.7 vs. 62.0 59.4 vs. 62.0	NR	56.1 (9.9) vs. 56.9 (8.7) 55.5 (9.7) vs. 56.9 (8.7)	463.0 (157.1) vs. 460.9 (132.6) * Pacientes com PIO ≥10 mmHg: 469 (171) 466.8 (159.5) vs. 460.9 (132.6) * Pacientes sem PIO ≥10 mmHg: 462 (152)	3 anos
Ramu et al. 2015 (OZDRY) ²³⁵	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
Heng et al. 2015 (OZLASE) ²³⁶	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
Gillies et al. 2014 (BEVORDEX) ¹⁹	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
Callanan et al. 2013 (Ozurdex PLACID) ²³⁷	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 81 – 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 230	DEXA	RANI	<p>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e aos 12 meses 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>Redução média da CRT (µm) entre a linha de base e aos 12 meses (Intervenção vs. Controle) DMDEXA: -173.9; DM RANI: -163.5</p> <p>Redução média da área total de vazamento pela Angiografia de Fluoresceína aos 12 meses DMDEXA: -12.0; DM RANI: -16.1</p>	NR <0.001*
			<p>Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida da linha de base (letras) entre a linha de base e 12 meses DMDEXA 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 – enviesado) (IC 95%)de efeito: - 0,97 (-4,01; 5,95) DM ITT (per protocolo): -0,28 (-4,72; 5,27)</p>			
Ramu et al. 2015 (OZDRY) 235	DEXA doses fixas	DEXA pro-re-nata	<p>Melhora na acuidade visual, letras (ETDRS), n (%): A) ≥10 letras; B) ≥15 letras; C) ≥5 letras<15: 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>Piora na acuidade visual, letras (ETDRS), n (%): A) ≥5 letras<15; B) ≥15 letras: 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>	NR	<p>Redução média da CST (µm) entre a linha de base e 12 meses DM (DP) DEXA doses fixas: - 179.9 (172.4); DM (DP) DEXA pro-re-nata: - 90.1 (96.2) Δ (IC 95%) intervenção - controle: - 71.34 (-117.33, - 25.34)</p>	NR

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Augustin et al. 2015 (MEAD) 234	DEXA (n=61)	Placebo (n=57)	Porcentagem de pacientes com ganho de ≥ 15 letras aos 3 anos de estudo (%)			
			1) Pacientes com DME previamente tratados DEXA: 21.5%; Placebo: 11.1%	0.002*		
			2) Pacientes com DME previamente tratados com A) Esteroide; B) Anti-VEGF; C) LASER 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	NR	Redução média da CRT (μm) entre a linha de base e 3 anos	
			3) Pacientes com DME previamente tratados com pelo menos dois tratamentos DEXA: 26.2%; Placebo: 8.8% Δ (IC 95%) DEXA - Placebo: 17.5 (4.2, 30.7)	NR	1) Pacientes com DME previamente tratados DM DEXA: -126 (131) DM Placebo: -39 (121)	<0.001
			Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 3 anos		2) Pacientes com DME previamente tratados com A) Esteroide; B) Anti-VEGF; C) LASER DM DEXA: A) -121 (150); B) -130 (95); C) -123 (130) DM Placebo: A) -30 (135); B) -42 (123); C) -39 (121)	NR
			1) Pacientes com DME previamente tratados DM DEXA: 3.2 (8.7) DM Placebo: 1.5 (7.5)	0.024*	3) Pacientes com DME previamente tratados com pelo menos dois tratamentos DM DEXA: -108; Placebo: DM= -26 Δ (IC 95%) DEXA - Placebo: -111 (-154, -69)	NR
			2) Pacientes com DME previamente tratados com A) Esteroide; B) Anti-VEGF ; C) LASER 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)	NR		
			3) Pacientes com DME previamente tratados com pelo menos dois tratamentos DM DEXA: 4.0; DM Placebo : -0.3 Δ (IC 95%) DEXA - Placebo: 3.8 (1.1, 6.5)	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) 231-233	DEXA 0.7 mg DEXA 0.35 mg	Placebo	Porcentagem de pacientes com ganho de ≥15 letras aos 3 anos, n (%): DEXA 0.7 mg: 22.2% de 351 DEXA 0.35 mg: 18.4% de 347 Placebo: 12.0% de 350	<0.001* ≤ 0.018*	Redução média da CRT (µm) entre a linha de base e 3 anos, DM (DP): DEXA 0.7 mg: - 111.6 (134.1) DEXA 0.35 mg: -107.9 (135.8) Placebo: - 41.9 (116.0)	<0.001* <0.001*
			Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (letras) entre a linha de base e 3 anos, DM (DP): DEXA 0.7 mg: 3.5 (8.4) DEXA 0.35 mg: 3.6 (8.1) Placebo: 2.0 (8.0)	0.023* 0.019*	Mudança média (DP) do volume macular^{mm3} DM (DP) DEXA 0.7 mg: -1.06 (2.22) DM (DP) DEXA 0.35 mg: -1.14 (1.75) DM (DP) Placebo: -0.31 (1.62)	<0.001* <0.001*
			Ganho de ≥15 letras entre a linha de base e três anos n total (%): DEXA 0.7 mg pacientes com PIO elevada (≥10 mmHg):21 de 96 (21.9%) DEXA 0.7 mg pacientes sem PIO elevada (≥10 mmHg):57 de 255 (22.4%) DEXA 0.35 mg pacientes com PIO elevada (≥10 mmHg):22 de 85 (25.9%) DEXA 0.35 mg pacientes sem PIO elevada (≥10 mmHg):42 de 262 (16.0%)	NR NR NR NR	Mudança média (DP) do espessamento central da retina (área do disco) DM (DP) DEXA 0.7 mg: -2.75 (4.46) DM (DP) DEXA 0.35 mg: -2.93 (4.03) DM (DP) Placebo: -1.49 (3.74)	<0.001* <0.001*
					Redução média da CRT (µm) entre a linha de base e 3 anos, DM (DP): DEXA 0.7 mg pacientes (n=96) com PIO elevada (≥10 mmHg):-126.7 DEXA 0.7 mg pacientes (n=252) sem PIO elevada (≥10 mmHg):-105.8 DEXA 0.35 mg pacientes (n=85) com PIO elevada (≥10 mmHg):-128.4 DEXA 0.35 mg pacientes (n=259) sem PIO elevada (≥10 mmHg):-101.2	NR NR NR NR

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos visuais	Valor de p	Desfechos Anatômicos:	Valor de p
Heng et al. 2015 (OZLASE) <small>236</small>	DEXA/ laser macular	Monoterapia de laser macular	<p>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 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) Δ (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>Melhora na acuidade visual em 56 semanas, letras (ETDRS), n (%): A) \geq10 letras E B) \geq15 letras: DEXA/ laser: A) 7 (18,4); B) 6 (15,8) Laser: A) 8 (20, 5); B) 2 (5,1) Δ (IC 95%) DEXA/Laser - Laser: A)1,14 (0,37, 3,54); B) 0,29 (0,05, 1,53)</p> <p>Perda de A) <15 e B) \geq30 letras (ETDRS) em 56 semanas, n (%): DEXA/ laser: A) 35 (92,1); B) 1 (2,6) Laser: A) 35 (89,7); B) 0</p>	NR	Redução média da CST (μm) entre a linha de base e 56 semanas DM (IQR)DEXA/ laser: -113 (-218, -64) DM (IQR) Laser: -17 (-128, 12)	<0,001
Gillies et al. 2014 (BEVORDEX) <small>19</small>	DEXA	BEVA 1.25mg	<p>Porcentagem de pacientes com ganho de A) >10 letras e B) \geq15 letras aos 12 meses, n (%): DEXA: A) (19) 41; B) 10 (22) BEVA: A) (17) 40; B) 13 (31)</p> <p>Sem mudança (ganho ou perda < 5 letras), n (%) DEXA: 13 (28); BEVA: 16 (38)</p> <p>Perda \geq15 letras, n (%): DEXA: 4 (9); BEVA: 0</p> <p>Ganho médio de letras em BCVA, n (DP) DEXA: 5,6 (16,3); BEVA: 8,9 (8,8)</p>	A)0,99* B) NR	Redução média da CMT (μm) entre a linha de base e 12 meses DMDEXA: -187 DM BEVA: -122	0,015*
Callanan et al. 2013 (Ozurdex PLACID) <small>237</small>	DEXA 0,7 mg + laser	Sham+ Laser	<p>Porcentagem de pacientes com ganho de \geq10 letras entre a linha de base e A) 6 meses B) 12 meses, %: DEXA/laser: A)22,2; B) 27,8 Sham/laser: A)17,3; B) 23,6</p> <p>Máximo aumento médio de letras (BCVA), 7 meses DEXA/laser: 7,9 Sham/laser: 2,3</p>	0,24 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: *EarlyTreatmentDiabeticRetinopathyStudyResearchGroup*; ITT: análise de intenção de tratar; OR: Oddsratio ou razão de chances; Δ : diferença; DM: diferença de médias; NR: não reportado; IC 95%: intervalo de confiança; DP: desvio padrão.

Tabela 82 – Resultados de segurança de ensaios clínicos randomizados que analisaram implante de dexametasona (DEXA)

Autor, ano:	Callanan et al. 2016 ²³⁰	Valor de p	Augustin et al. 2015 (MEAD) ²³⁴	Valor de p	Ramu et al. 2015 (OZDRY) ²³⁵	Valor de p	Heng et al. 2015 (OZLASE) ²³⁶	Valor de p	Gillies et al. 2014 (BEVORDEX) ¹⁹	Valor de p	Danis et al. 2016; Maturi et al. 2016; Boyer et al. 2014 (MEAD) ²³¹⁻²³³	Valor de p	Callanan et al. 2013 (Ozurdex PLACID) ²³⁷	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	
PIO elevada	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
Catarata	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
Catarata subcapsular	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
Catarata nuclear	n (%): 8 (4.4) vs. 0 (0)	0.004	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipertensão ocular	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
Flocos vítreos	n (%): 9 (5.0) vs. 1 (0.5)	0.011	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hemorragia conjuntival	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
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

Autor, ano:	Callanan et al. 2016 ²³⁰	Valor de p	Augustin et al. 2015 (MEAD) ²³⁴	Valor de p	Ramu et al. 2015 (OZDRY) ²³⁵	Valor de p	Heng et al. 2015 (OZLASE) ²³⁶	Valor de p	Gillies et al. 2014 (BEVORDEX) ¹⁹	Valor de p	Danis et al. 2016; Maturi et al. 2016; Boyer et al. 2014 (MEAD) ²³¹⁻²³³	Valor de p	Callanan et al. 2013 (Ozurdex PLACID) ²³⁷	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	
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 83 – 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 ¹³⁶	ECR	Avaliar e comparar as alterações morfológicas da retina e da coróide 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)

Autor (es)	Desenho de estudo	Objetivo	Tipo de edema macular diabético	Número de participantes	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Lavinsky et al. 2011 ¹³⁵	ECR	Comparar a fotocoagulação a laser focal/grid <i>modifiedEarlyTreatmentDiabeticRetinopathy Study</i> (mETDRS) VS. fotocoagulaçãomicropulso 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	Fotocoagulaçãomicropulso 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) ¹²³	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: Fotocoagulaçãomicropulso laser-diode com sublimiars de normal densidade; HD-SDM: Fotocoagulaçãomicropulso laser-diode com sublimiars de alta densidade; mETDRS: fotocoagulação grid/ direta ETDRS modificado; MMG: fotocoagulação moderada macular grid; ETRDS: EarlyTreatmentDiabeticRetinopathyStudyResearchGroup; CST: espessura do subcampo central; CMT: espessura macular central; DRCRNet: DiabeticRetinopathyClinicalResearch Network.

Tabela 84 – 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
Vujosevic et al. 2015 ¹³⁶	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
Lavinsky et al. 2011 ¹³⁵	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) **	

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
Fong et al. 2007 (DRCRNet) 123	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 85 – 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 ¹³⁶	Y-MPL	IR-MPL	Alteração média da acuidade visual de melhor corrigida (DP) entre a linha de base e aos A) 3 meses B) 6 meses 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**	CRT média (µm) entre a linha de base e aos B) 6 meses 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 ¹³⁵	HD-SDM ND-SDM	mETDRS	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 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 **	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 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) ¹²³	MMG	mETDRS	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 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	Redução média da CST (µm) (DP) entre a linha de base e 12 meses 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 sublimiáres de normal densidade; HD-SDM:

Tabela 86 – Desfechos de segurança de ensaios clínicos randomizados que compararam diferentes tipos de laser

Autor, ano: Eventos Adversos	Vujosevic et al. 2015 ¹³⁶		Lavinsky et al. 2011 ¹³⁵		Fong et al. 2007 (DRCRNet) ¹²³	
	Y-MPL vs. IR-MPL	Valor de p	HD-SDM vs. ND-SDM vs. mETDRS	Valor de p	MMG vs. mETDRS	Valor de p
EA Sério relacionados ao tratamento	NR	NR	0 vs. 0 vs. 0	>0.05	NR	NR
Lesões coroides ou da retina visíveis	0 vs. 0	>0.05	NR	NR	NR	NR
Alteração da integridade e da refletividade na retina externa	0 vs. 0	>0.05	NR	NR	NR	NR
Deslocamento neurossensorial	NR	NR	NR	NR	1 vs. 0	>0.05

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; EA: eventos adversos; NR: não reportado.



G. Questão de pesquisa 9

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 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

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-análise¹⁴⁴, um ECR¹⁴⁶ e três estudos observacionais^{142,143,237}.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

As características dos estudos incluídos encontram-se na **Tabela 87**. As características basais estão demonstradas na **Tabela 88**. A **Tabela 89** exibe os principais desfechos para os estudos incluídos. Na **Tabela 90** são exibidos os principais eventos adversos relatados.

Tabela 87 – Características dos estudos incluídos para a resposta à questão 9

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle	Risco de viés
Revisão sistemática com meta-análise						
Simunovic et al. 2014 144	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
Ensaio clínico randomizado						
Raizada et al. 2015 ¹⁴⁶	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
Estudo de comparação não-randomizado						
Park et al. 2009 ²³⁸	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)
Série de casos						
Haller et al. 2010; Flaxel et al. 2010 142,143	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 Haller et al. 2010) 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 88 – 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 (score de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm), média (DP)	Seguimento
Raizada et al. 2015 ¹⁴⁶	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
Haller et al. 2010; Flaxel et al. 2010 ^{142,143}	214 participantes (87 avaliados em Haller et al. 2010)		Mediana (IQR): ¹ 66 (60;72); ² 65 (28; 88)		¹ 55%; ² 50%		¹ 7,1 (6,7; 7,9); ² 7,3 (6,6; 8,1)	Letras ETDRS e Snellen eq. (IQR): ¹ 52 (41, 58); ² 57 (45, 66).	Mediana (IQR): ¹ 491 (356, 586); ² 412 (337, 540)	12 meses
Park et al. 2009 ²³⁸	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 89 – Principais resultados para os estudos incluídos

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, Logmar, média (DP)	Espessura central macular (μm), 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):
	VPP vs. observação (6 meses)	<p>Probabilidade de atingir melhora ≥ 2 linhas: OR = 4,44 (IC95%, 1,15; 17,13), $p=0,03$, I$^2=26\%$; (favorece VPP)</p> <p>Probabilidade de atingir perda ≥ 2 linhas: OR = 0,38 (IC95%, 0,12; 1,20), $p=0,10$, I$^2=5\%$</p>	DMP: 1,16 (IC95%, 0,67; 1,65); $p<0,001$; I $^2=0\%$ (Favorece VPP)	NR	NR	NR
Simunovic et al. 2014¹⁴⁴	VPP vs. laser (6 meses)	Probabilidade de atingir melhora ≥ 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 ≥ 2 linhas: OR = 1,69 (IC95%, 0,34; 8,49), $P=0,86$, I $^2=0\%$		NR	NR	NR
	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
Raizada et al. 2015¹⁴⁶	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 (μm), 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 ^{142,143}	VPP	<p>3 meses: Melhora ≥ 10 letras: 22%; Piora ≥ 10 letras: 23%;</p> <p>6 meses: Melhora ≥ 10 letras: 38% (95% IC, 28%–49%); Piora ≥ 10 letras: 22% (95% IC, 13%–31%).</p> <p>12 meses* (mediana (IQR)): 20/80 (20/50 –20/160); Melhora ≥ 10 letras: 30 (38%); Piora ≥ 10 letras: 20 (26%) (95% IC, 13%–31%).</p>	<p>3 meses em relação ao basal (redução mediana): Redução $\geq 50\mu\text{m}$: 82% Redução $\geq 100\mu\text{m}$: 68% Aumento $\geq 50\mu\text{m}$: 3 (4%)</p> <p>6 meses em relação ao basal (redução mediana): Redução $\geq 50\mu\text{m}$: 82% Redução $\geq 100\mu\text{m}$: 66% Redução $p < 250\mu\text{m}$: 33 (43%)</p> <p>Olhos com maior espessura macular no basal, melhoraram mais ($p < 0,001$) (dados não mostrados).</p> <p>3 e 6 meses em relação ao basal: mediana: $-160\mu\text{m}$ ($p < 0,001$);</p> <p>12 meses*: Mediana (IQR): 256 (205–340); Δ 12 meses basal: 153 (286–61). Redução $p < 250\mu\text{m}$: 33 (47%)</p>	NR	NR	NR

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, Logmar, média (DP)	Espessura central macular (μm), 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 ¹⁴³	VPP	6 meses: Mediana (IQR): 57 (44; 69); Snellen eq: 20/80 (20/40 a 20/125) Melhora ≥ 10 letras: 26% (IC95%, 20-32%) Piora ≥ 10 letras: 22% (IC95%, 17-27%);	Seis meses: Mediana (IQR): 278 μm (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 (μm) central; $p = 0,001$: < 300 : -2 (-52 a +46); 300 a < 400 : -84 (-128 a -38); ≥ 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 vitreoretinais; $p = 0,006$: Sem evidência: -85 (-167 a +1); Questionável ou definido: -104 (-201 a -39)

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual, Logmar, média (DP)	Espessura central macular (μm), 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 ²³⁸	VPP	<p>1 semana: 1,17 (0,51); p=0,278 em relação ao basal;</p> <p>4 semanas: 0,61 (0,36); p<0,001 em relação ao basal;</p> <p>12 semanas: 0,47 (0,34); p<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<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: 1 semana: Com edema persistente: 2,67 \pm 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<0,001 em relação ao basal</p>	<p>12 semanas: 220,4 (25,4); p<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: Oddsratio ou razão de chances; DM: diferença de média; IC 95%: intervalo de confiança 95%; NS: Não significante; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.

Tabela 90 – Principais resultados de segurança para o estudo incluído

Evento adverso	Autor, ano
	Haller et al. 2010 ¹⁴²
	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.

G. Questão de pesquisa 10

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 acetone'/exp OR 'fluocinolone acetone' OR 'iluvien'/exp OR 'iluvien' OR 'intravitreal fluocinolone acetone' 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^{134,214} e seis ensaios clínicos randomizados^{128,129,149,238-240}.

3) Descrição dos estudos e seus resultados

As características dos estudos incluídos encontram-se na **Tabela 91** abaixo. As características basais estão demonstradas na **Tabela 92**. A **Tabela 93** exhibe os principais desfechos para os estudos incluídos. Nas **tabelas 94 e 95** são exibidos os principais eventos adversos relatados.

Tabela 91 – Características dos estudos incluídos para a resposta à questão 10

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Controle/comparador	Risco de viés
Revisões sistemáticas com meta-análises						
Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵	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
Yanagida e Ueta, 2014 ¹³⁴	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
Ensaio clínico randomizado						
Payne et al. 2017 ²³⁹ (TREX-DME)	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 (TREX)	RIV quatro injeções mensais e depois tratar e estender + laser (GILA)	Baixo
Prunte et al. 2015 ²⁴⁰ (RETAIN)	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 melittus 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*
Gonzalez et al 2015; Do et al. 2012; Do et al. 2011 ^{128,129,241} (DA VINCI)	ECR fase II	Avaliar a eficácia de diferentes doses e regimes de aflibercepte em pacientes com edema macular envolvendo o centro da fóvea	Gonzalez et al. 2005: 46 pacientes (37 completaram 12 meses de seguimento) com diabetes mellitus tipos I e II e EMCS; Do et al. 2011 e Do et al. 2012: 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
Lang, 2013 ¹⁵⁰ (RESTORE)	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 92 – 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 (escore de letra), Logmar	Espessura central da retina (µm), média (DP)	Sensibilidade da retina (dB), média (DP)	Seguimento
Payne et al. 2017 ²³⁹ (TRES-DME)	Mensal: 30 olhos TRES: 60 olhos GILA: 60 olhos		Mensal: 58,7 TRES: 59,4 GILA: 59,9		Mensal: 47% TRES: 47% GILA: 60%		NR	MAVC (letras ETDRS (eq, Snellen)): Mensal: 65,1 (20/60); TRES: 64,1 (20/70) GILA: 65,1 (20/60)	Mensal: 434 TRES: 475 GILA: 480	NR	12 meses
Prunte et al. 2015 ²⁴⁰ (RETAIN)	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)	Escore de letras (DP): 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

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
Gonzalez et al. 2015 ²⁴¹	0,5q4: 10;		64,7 (7,9);		6 (60,0);			Letras ETDRS (DP): 0,5q4: 57,0 (15,1);		OCT central: 0,5q4: 6,14 (4,90);	12 meses
	2q4: 7;	Laser: 11	57,7 (5,4);	65,0 (6,7)	3 (42,9);	9 (81,8)	NR	2q4: 60,4 (13,6);	NR	2q4: 8,79 (5,68);	
	2q8: 8;		57,5 (11,9);		3 (37,5);			2q8: 63,6 (9,8);		2q8: 4,25 (3,77);	
	2PRN: 10		58,8 (10,2),		6 (60,0),			2PRN: 66,3 (10,9), Laser: 60,2 (7,8)		2PRN: 7,93 (5,14), Laser: 5,65 (5,18)	
Lang et al. 2013 ¹⁵⁰	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	Escore de letra: 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
Do et al. 2012; Do et al. 2011 ^{128,129}	0,5q4: 44;		0,5q4: 62,3 (10,7);		0,5q4: 54,5;		0,5q4: 8,10 (1,91);	Letras ETDRS: 0,5q4: 59,3 (11,2);	0,5q4: 426,1 (128,3);		6 meses e 12 meses
	2q4: 44;	Laser: 44	2q4: 62,1 (10,5);	64,0 (8,1)	2q4: 61,4;	61,4	2q4: 8,08 (1,94);	2q4: 59,9 (10,1);	2q4: 456,6 (135,0);	NR	
	2q8: 42;		2q8: 62,5 (11,5);		2q8: 52,8;		2q8: 7,85 (1,72);	2q8: 58,8 (12,2);	2q8: 434,8 (111,8);		
	2PRN: 45		2PRN: 60,7 (8,7)		2PRN: 64,4		2PRN: 7,97 (1,71) Laser: 7,93 (1,84)	2PRN: 59,6 (11,1) Laser: 57,6 (12,5)	2PRN: 426,6 (152,4) 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 93 – 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)
Revisão sistemática com meta-análise					
Método MTC:					
		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)			
Korobelnik et al. 2015²¹⁵	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)			
Método Bucher:					
		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]; (NS) EA: RR = 1,00 [0,60–1,66]; OR = 1,32 [0,65–2,68].			

Autor, ano	Grupo	Acuidade visual	Nº médio de injeções (DP)	Sensibilidade da retina	Espessura central macular (µm), média (DP)
		(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)			
Ensaios clínicos randomizados					
12 meses:					
Payne et al. 2017²³⁹	Mensal/TREX/GILA	Mensal: +8,6 letras; TREX: +9,6 letras; GILA: +9,5 letras. p=0,80 (entre grupos)	Mensal: 13,2 TREX: 10,7 GILA: 10,1 p<0,001 p/TREX vs. mensal e GILA vs. mensal. P = 0,246 p/GILA vs. TREXMáx.	NR	12 meses: Mensal: -123 TREX: -143 GILA: -166; p=0,47 (entre grupos)
		Ganho ≥ 10 letras: Mensal: 12 (41%) TREX: 21 (40%) GILA: 25 (45%)	Intervalo (sem aplicação): TREX: 8,1 semanas GILA: 9,2 semanas p<0,001 para as duas coortes se comparadas à mensal		
		Ganho ≥ 15 letras: Mensal: 7 (24%) TREX: 14 (27%) GILA: 18 (32%)			
		Perda ≥ 10 letras: TREX: 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. 2015²⁴⁰	RIV TE LA**	Diferença média MAVC			% mudança 12 meses (DP): -27,09 (22,992)
		Avaliação da não inferioridade ^y x RIV PRN (basal - 1 a 12 meses): 0,39 (IC95%, -1,03; 1,81) p<0,001	12,4 (3,8)	NR	% 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 mudança 12 meses (DP): 6,79 (6,999) mudança 24 meses (DP): 8,30 (8,129)			Teste de superioridade x RIV PRN (basal - 1a 12 meses): 0,82 (IC95%, -4,6; 8,2), p = 0,218 Teste de superioridade x RIV PRN (basal - 1a 24 meses): 3,01 (IC95%, -3,26; 9,29), p = 0,0467
	RIV TE**	Diferença média MAVC			% mudança 12 meses (DP): -24,35 (22,027)%
		Avaliação da não inferioridade ^y x RIV PRN (basal - 1 a 12 meses): 0,19 (IC95%, -1,21; 1,59) p<0,001	12,8 (3,7)	NR	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 Mudança 12 meses: 6,80 (8,726) Mudança 24 meses: 6,49 (10,854)			Teste de superioridade x RIV PRN (basal - 1 a 12 meses): -0,02 (IC95%, -5,25; 5,22), p = 0,738 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. 2015²⁴¹	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) Melhora Sign. 24 semanas em relação ao basal vs. laser	NR
	AIV agregado	Semana 24: 2,5 a 13,1 letras semana 52: 5,4 a 16,3 letras	NR	Melhora sign. 24 e 52 semanas em relação ao basal (valores não mostrados); melhora Sign. 24 semanas em relação ao basal vs. laser	NR
	Laser	Semana 24: 0,9 letras; semana 52: 3,3 letras.	NA	NR	
		MAVC letras (DP):			
	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
		MAVC letras (DP):			
Lang et al. 2013¹⁵⁰	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
		MAVC letras:			
	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 *128,129	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)
Faixa de melhora BCVA:					
	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: oddsratio; 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 94 – Eventos adversos mais frequentes relatados pelas revisões sistemáticas incluídas

Evento Adverso	Autor, ano					
	Korobelnik et al. 2015 ²¹⁵		Yanagida e Ueta, 2014 ¹³⁴ (Rate ratio (IC95%))			
	AIV (fixo) vs. RIV (PRN) método MTC [interv. Credibilidade]	Valor p	READ-2	RESTORE	RISE e RIDE	Total
Eventos adversos gerais						
Todos eventos adversos, n (%)	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
Eventos adversos graves	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
Eventos adversos oculares graves	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
Eventos adversos não oculares graves	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
Todos eventos oculares	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
Todos eventos não oculares	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
Eventos adversos oculares						
Dor ocular, n (%)	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
Catarata, n (%)	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
Eventos adversos sistêmicos						
HAS	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
Todas as causas de morte, n (%)	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 95 – Eventos adversos mais frequentes relatados pelos ensaios clínicos randomizados inclusos

Evento Adverso	Autor, ano													
	Gonzalez et al. 2015 ¹ ; Do et al. 2012; Do et al. 2011 ² *128,129,240					Lang et al. 2013 ¹⁴⁹			Payne et al. 2017 ²³⁸			Prunte et al. 2015 ²³⁹		
	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
Eventos adversos gerais														
Todos eventos adversos, n (%)	7 (63) ¹	9 (90) ¹	NR	NR	6 (60) ¹	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Eventos adversos graves	1 (9) ¹	1 (10) ¹	1 (63) ¹	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Todos eventos oculares	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)
Todos eventos não oculares	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)
Eventos adversos oculares														
Dor ocular, n (%)	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)
Hemorragia conjuntiva, n (%)	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)
Olho seco, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6 (4.8)	3 (2.4)	4 (3.4)
Hemorragia retina, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (1.6)	3 (2.4)	0
Hemorragia vítrea, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	4 (7)	1 (2)	8 (6.3)	2 (1.6)	0
Hiperemia conjuntiva, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	8 (9.6)	6 (7.2)	6 (8.1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Conjuntivite, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6 (4.8)	2 (1.6)	0 (0.0)
Ceratite, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0.8)	3 (2.4)	0
Catarata, n (%)	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)

Evento Adverso	Autor, ano													
	Gonzalez et al. 2015 ⁵ ; Do et al. 2012; Do et al. 2011 ^{*128,129,240}					Lang et al. 2013 ¹⁴⁹			Payne et al. 2017 ²³⁸			Prunte et al. 2015 ²³⁹		
	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
Elevação pressão ocular, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (7)	1 (2)	3 (5)	2 (1.6)	7 (5.6)	5 (4.2)
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
Eventos adversos sistêmicos														
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)

Evento Adverso	Autor, ano													
	Gonzalez et al. 2015 ⁵ ; Do et al. 2012; Do et al. 2011 ^{*128,129,240}					Lang et al. 2013 ¹⁴⁹			Payne et al. 2017 ²³⁸			Prunte et al. 2015 ²³⁹		
	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
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)
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

Evento Adverso	Autor, ano													
	Gonzalez et al. 2015 ¹ Do et al. 2012; Do et al. 2011 ^{*128,129,240}					Lang et al. 2013 ¹⁴⁹			Payne et al. 2017 ²³⁸			Prunte et al. 2015 ²³⁹		
	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
AVC, n (%)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (4,5)	0	0	NR	NR	NR	0	0	3 (5)	NR	NR	NR
Artralgia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	6 (7.2)	0 (0.0)	3 (4.1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Influenza, n (%)	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)
Fratura, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	4 (7)	NR	NR	NR
Paralisia nervo cranial, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1 (2)	3 (5)	NR	NR	NR
Dor lombar, n (%)	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)
Queda, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	5 (6.0)	2 (2.4)	3 (4.1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Edema periférico, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7 (5.6)	5 (4.0)	3 (2.5)
Dor nas extremidades, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Insuf. Renal, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (3)	0	6 (10)	NR	NR	NR
Cefaleia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	3 (3.6)	4 (4.8)	4 (5.4)	7 (23)	10 (17)	9 (15)	NR	NR	NR
Tosse, n (%)	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.



4. RECOMENDAÇÕES

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

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*)¹⁵⁹, de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os metodologistas mediarão as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE.

A seguir são apresentadas as principais recomendações contidas no documento.

Número	Recomendação
1	<p>Recomenda-se, em pacientes portadores de DM1 e DM2, o controle da hemoglobina glicada (HbA1c) à níveis <7% por ser capaz de reduzir o risco de progressão e incidência da RD e edema macular diabético (EMD). É recomendada a manutenção da pressão sistólica abaixo de 130mmHg, bem como a manutenção dos níveis de proteinúria <30 mg/dL/24h, para a redução de progressão e incidência de RD e EMD^{13-15,20,21}.</p> <p>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.</p>
2	<p>Os métodos apresentam boa acurácia diagnóstica.</p> <p>É recomendado o uso dos métodos oftalmoscopia binocular indireta e biomicroscopia de fundo, com a possibilidade de se associara fotografia estereoscópica (retinografia).</p>
3	<p>Recomenda-se a angiofluoresceinografia, em periodicidade não menor que seis meses ou a critério médico a depender da gravidade, em caráter complementar para o diagnóstico de EMD e para auxiliar no tratamento com fotocoagulação a laser.</p>
4	<p>Recomenda-se o uso do exame de OCT para o diagnóstico de EMD e sempre que a avaliação clínica oftalmológica for insuficiente para se definir o tratamento ou</p>

Número	Recomendação
	<p>retratamento ou quando o oftalmologista julgar necessário para melhor compreensão do caso.</p>
5	<p>DM sem retinopatia ou com RD até grau moderado sem Edema:</p> <p>Recomenda-se adequação do controle glicêmico com manutenção da HbA1c < 7%, o acompanhamento a cada 12 meses ou de acordo com critérios clínicos.</p> <p>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:</p> <p>Recomenda-se a panfotocoagulação de acordo com protocolos institucionais e considerando a gravidade caso a caso.</p> <p>Não se recomenda o tratamento medicamentoso com anti-VEGF e nem corticosteroides intravítreo.</p> <p>Retinopatia diabética proliferativa (RDP) de alto risco sem edema macular:</p> <p>Recomenda-se a panfotocoagulação de acordo com protocolos institucionais e considerando a gravidade caso a caso.</p> <p>Não se recomenda o tratamento medicamentoso com anti-VEGF e nem corticosteroides intravítreo.</p> <p>Recomenda-se vitrectomia 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 <i>rubeosis iridis</i>.</p> <p>Edema macular diabético que não envolve o centro da fóvea:</p> <p>Recomenda-se a panfotocoagulação de acordo com protocolos institucionais e considerando a gravidade caso a caso.</p> <p>Não se recomenda o tratamento medicamentoso com anti-VEGF e nem corticosteroides intravítreo.</p>

Número	Recomendação
	<p>Edema macular diabético que envolve o centro da fóvea:</p> <p>Recomenda-se a panfotocoagulação de acordo com protocolos institucionais e considerando a gravidade caso a caso.</p> <p>Recomenda-se o uso do aflibercepte ou ranibizumabe associado ou não a panfotocoagulação (avaliar caso a caso a necessidade de associação) como primeira opção de tratamento para pacientes com EMD.</p> <p>Não se recomenda o tratamento medicamentoso com corticosteroides intravítreo.</p> <p>Recomenda-se vitrectomia via pars plana como uma opção a ser utilizada após a falha do tratamento farmacológico com Anti-VEGF, exceto em caso de contraindicação.</p>



REFERÊNCIAS (APÊNDICE METODOLÓGICO)

1. Cavallerano JD, Schlossman DK, Hamam RN, et al. 17 Ophthalmic Complications in Older Adults with Diabetes. *Geriatric Diabetes*. 2007;221.
2. BRM L, MC S. *Diabetic Retinopath*. In: Lumbroso B. RM, Savastano M.C., editor. *Diabetic Retinopathy*. India: Jaypee Brothers medical Publishers; 2015:2015.
3. Organization WH. Global prevalence of diabetes mellitus and its complications. *Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation Geneva: WHO*. 2006:7-8.
4. Control D, Group CTR. 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):968-983.
5. Alva M, Gray A, Mihaylova B, et al. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: new results from the UKPDS (UKPDS 84). *Diabetic Medicine*. 2015;32(4):459-466.
6. Control D, Interventions CTED, Group CR. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(6):381-389.
7. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2004;122(11):1631.
8. Aiello LP, Group DER. 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.
9. Genuth S, Sun W, Cleary P, 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):3103-3111.
10. Hletala K, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(6):1315-1319.
11. Jin P, Peng J, Zou H, et al. The 5-year onset and regression of diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetes patients. *PLoS One*. 2014;9(11):e113359.
12. Jin P, Peng J, Zou H, 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.
13. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. 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):1801-1815.
14. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. 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):1859-1868.
15. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. 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.
16. Liu Y, Wang M, Morris AD, 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):3979-3984.
17. Pan J, Li Q, Zhang L, et al. Serum glycated albumin predicts the progression of diabetic retinopathy--a five year retrospective longitudinal study. *J Diabetes Complications*. 2014;28(6):772-778.
18. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, 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):156-163.
19. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2473-2481.
20. Rani PK, Raman R, Gupta A, et al. 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.



21. Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, 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):2026-2031.
22. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7464-7469.
23. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(11):2883-2892.
24. Wong T, Aiello L, Ferris F, et al. Updated 2017 ICO guidelines for diabetic eye care. *Int Coun Ophthalmol*. 2017:1-33.
25. Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, et al. The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2205-2209.
26. Ahsan S, Basit A, Ahmed KR, et al. Diagnostic accuracy of direct ophthalmoscopy for detection of diabetic retinopathy using fundus photographs as a reference standard. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2014;8(2):96-101.
27. Aptel F, Denis P, Rouberol F, et al. Screening of diabetic retinopathy: effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital fundus photography. *Diabetes Metab*. 2008;34(3):290-293.
28. Boucher MC, Gresset JA, Angioi K, et al. Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydriatic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. *Can J Ophthalmol*. 2003;38(7):557-568.
29. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, 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):572-585.
30. Chia DS, Yap EY. Comparison of the effectiveness of detecting diabetic eye disease: diabetic retinal photography versus ophthalmic consultation. *Singapore Med J*. 2004;45(6):276-279.
31. Chun DW, Bauer RM, Ward TP, et al. Evaluation of digital fundus images as a diagnostic method for surveillance of diabetic retinopathy. *Military medicine*. 2007;172(4):405-410.
32. Emanuele N, Klein R, Moritz T, et al. Comparison of dilated fundus examinations with seven-field stereo fundus photographs in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*. 2009;23(5):323-329.
33. Gresset J, Boucher M, Angioi-Duprez K, et al. Comparison of Two, Three and Four 45-degree Image Fields with the Topcon CRW6 Non-mydriatic Camera for the Screening of Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(13):3954-3954.
34. Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, et al. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *BMJ*. 1995;311(7013):1131-1135.
35. Herbert H, Jordan K, Flanagan D. Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? *Eye*. 2003;17(4):497-500.
36. 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):546-553.
37. Kerr D, Cavan DA, Jennings B, et al. Beyond retinal screening: digital imaging in the assessment and follow-up of patients with diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 1998;15(10):878-882.
38. Kinyoun JL, Martin DC, Fujimoto WY, et al. Ophthalmoscopy versus fundus photographs for detecting and grading diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(6):1888-1893.
39. Klein R, Klein BE, Neider MW, et al. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology*. 1985;92(4):485-491.
40. Kleinstein RN, Roseman JM, Herman WH, et al. Detection of diabetic retinopathy by optometrists. *J Am Optom Assoc*. 1987;58(11):879-882.
41. Kuo H-K, Hsieh H-H, Liu R-T. Screening for diabetic retinopathy by one-field, non-mydriatic, 45 digital photography is inadequate. *Ophthalmologica*. 2005;219(5):292-296.
42. 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.



43. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, et al. 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. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):204-213.
44. Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2007;24(4):403-407.
45. Maberley D, Cruess AF, Barile G, et al. Digital photographic screening for diabetic retinopathy in the James Bay Cree. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9(3):169-178.
46. Massin P, Erginay A, Ben Mehidi A, et al. Evaluation of a new non-mydriatic digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2003;20(8):635-641.
47. Møller F, Hansen M, Sjølie AK. Is one 60° fundus photograph sufficient for screening of proliferative diabetic retinopathy? *Diabetes Care.* 2001;24(12):2083-2085.
48. Moss SE, Klein R, Kessler SD, et al. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1985;92(1):62-67.
49. Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(7):920-924.
50. Neubauer AS, Kernt M, Haritoglou C, et al. Nonmydriatic screening for diabetic retinopathy by ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(2):229-235.
51. Newsom R, Moate B, Casswell T. Screening for diabetic retinopathy using digital colour photography and oral fluorescein angiography. *Eye.* 2000;14(4):579-582.
52. Olson JA, Strachan FM, Hipwell JH, et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2003;20(7):528-534.
53. Owens D, Gibbins R, Lewis P, et al. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners: ophthalmoscopy or retinal photography as 35 mm colour transparencies? *Diabetic medicine.* 1998;15(2):170-175.
54. Penman AD, Saaddine JB, Hegazy M, et al. Screening for diabetic retinopathy: the utility of nonmydriatic retinal photography in Egyptian adults. *Diabet Med.* 1998;15(9):783-787.
55. Phiri R, Keeffe JE, Harper CA, et al. Comparative study of the polaroid and digital non-mydriatic cameras in the detection of referable diabetic retinopathy in Australia. *Diabet Med.* 2006;23(8):867-872.
56. Pugh JA, Jacobson JM, Van Heuven WA, et al. Screening for diabetic retinopathy. The wide-angle retinal camera. *Diabetes Care.* 1993;16(6):889-895.
57. Ruamviboonsuk P, Wongcumchang N, Surawongsin P, et al. Screening for diabetic retinopathy in rural area using single-field, digital fundus images. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(2):176-180.
58. Rudnisky CJ, Hinz BJ, Tennant MT, et al. High-resolution stereoscopic digital fundus photography versus contact lens biomicroscopy for the detection of clinically significant macular edema. *Ophthalmology.* 2002;109(2):267-274.
59. Saari JM, Summanen P, Kivela T, et al. Sensitivity and specificity of digital retinal images in grading diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(2):126-130.
60. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood R, et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *British journal of ophthalmology.* 2003;87(10):1258-1263.
61. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med.* 2003;20(6):467-474.
62. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al. Comparison of diabetic retinopathy detection by clinical examinations and photograph gradings. Barbados (West Indies) Eye Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(8):1064-1070.
63. Sculpher MJ, Buxton MJ, Ferguson BA, et al. Screening for diabetic retinopathy: a relative cost-effectiveness analysis of alternative modalities and strategies. *Health Econ.* 1992;1(1):39-51.
64. Siu SC, Ko TC, Wong KW, et al. Effectiveness of non-mydriatic retinal photography and direct ophthalmoscopy in detecting diabetic retinopathy. *Hong Kong Med J.* 1998;4(4):367-370.
65. de Sonnaville JJ, van der Feltz van der Sloot D, Ernst L, et al. Retinopathy screening in type 2 diabetes: reliability of wide angle fundus photography. *Diabet Med.* 1996;13(5):482-486.



66. 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):2086-2090.
67. Stellingwerf C, Hardus P, Hooymans J. Assessing diabetic retinopathy using two-field digital photography and the influence of JPEG-compression. *Documenta ophthalmologica*. 2004;108(3):203-209.
68. Tanterdtham J, Singalavanija A, Namatra C, et al. Nonmydriatic digital retinal images for determining diabetic retinopathy. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(3):508-512.
69. Taylor D, Fisher J, Jacob J, et al. The use of digital cameras in a mobile retinal screening environment. *Diabetic medicine*. 1999;16(8):680-686.
70. Williams R, Nussey S, Humphry R, et al. Assessment of non-mydratic fundus photography in detection of diabetic retinopathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6555):1140-1142.
71. Wilson PJ, Ellis JD, MacEwen CJ, et al. Screening for diabetic retinopathy: a comparative trial of photography and scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmologica*. 2010;224(4):251-257.
72. 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.
73. 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):741-746.
74. Group ETDRSR. 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.
75. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-1682.
76. Group ETDRSR. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5):766-785.
77. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology*. 1986;93(7):989-997.
78. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625.
79. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
80. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-2254.
81. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(6):688-693.
82. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):405-412.
83. Panozzo G, Mercanti A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(10):1455-1460.
84. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806.
85. Kylstra JA, Brown JC, Jaffe GJ, et al. The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2068-2073.
86. Razvi F, Kritzing E, Tsaloumas M, et al. Use of oral fluorescein angiography in the diagnosis of macular oedema within a diabetic retinopathy screening programme. *Diabetic medicine*. 2001;18(12):1003-1006.
87. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-2052.
88. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, 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):2013-2022.
89. Virgili G, Menchini F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD008081.
90. Berger A, Sheidow T, Cruess AF, et al. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(3):209-216.

91. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol.* 2014;157(5):960-970.
92. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1064-1077 e1035.
93. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2015;122(2):375-381.
94. Massin P, Bandello F, Garweg JG, 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):2399-2405.
95. Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2008;246(4):483-489.
96. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, 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):972-979.
97. Ghasemi Falavarjani K, Wang K, Khadamy J, et al. Ultra-wide-field imaging in diabetic retinopathy; an overview. *J Curr Ophthalmol.* 2016;28(2):57-60.
98. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193-1203.
99. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1996;94:505.
100. Japanese Society of Ophthalmic Diabetology SotSoDRT, Sato Y, Kojimahara N, et al. Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(1):52-59.
101. Martinez-Zapata MJ, Marti-Carvajal AJ, Sola I, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11):CD008721.
102. Simunovic MP, Maberley DA. ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina.* 2015;35(10):1931-1942.
103. Group DR. Diabetes control and complications trial (DCCT): update. *Diabetes Care.* 1990;13(4):427-433.
104. Group DRSR. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology.* 1981;88(7):583-600.
105. Group DRSR. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. *International Ophthalmology Clinics.* 1987;27(4):239-253.
106. Weng CY, Lim JI, Bhagat P, et al. *Panretinal Photocoagulation: EyeWiki.* American Academy of Ophthalmology; 2020 [cited 2020]. https://eyewiki.aao.org/Panretinal_Photocoagulation
107. Abu El-Asrar AM. Evolving strategies in the management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20(4):273-282.
108. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11):CD011234.
109. Kozak I, Luttrull JK. Modern retinal laser therapy. *Saudi J Ophthalmol.* 2015;29(2):137-146.
110. Saxena S, Jalali S, Meredith TA, et al. Management of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2000;48(4):321-330.
111. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(20):2137-2146.
112. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, 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):2193-2203.



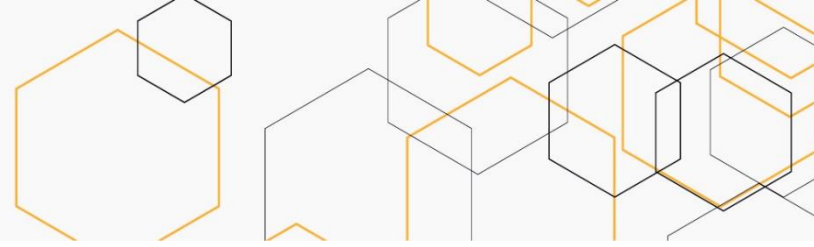
113. Desapriya E, Khoshpouri P, Al-Isa A. Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Patient-Centered Outcomes From a Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:232-233.
114. Filho JA, Messias A, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(7):e567-572.
115. Messias A, Ramos Filho JA, Messias K, et al. Electroretinographic findings associated with panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab treatment for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2012;124(3):225-236.
116. Cho WB, Moon JW, Kim HC. Intravitreal triamcinolone and bevacizumab as adjunctive treatments to panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;94(7):858-863.
117. Shimura M, Yasuda K, Shiono T. Posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide prevents panretinal photocoagulation-induced visual dysfunction in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 2006;113(3):381-387.
118. Unoki N, Nishijima K, Kita M, et al. Randomised controlled trial of posterior sub-Tenon triamcinolone as adjunct to panretinal photocoagulation for treatment of diabetic retinopathy. *British journal of ophthalmology*. 2009;93(6):765-770.
119. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(11):1644-1652.
120. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1307-1320.
121. 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. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1321-1334.
122. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(7):958-964.
123. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Fong DS, Strauber SF, 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):469-480.
124. Perente I, Alkin Z, Ozkaya A, et al. Focal laser photocoagulation in non-center involved diabetic macular edema. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014;3(1):9-16.
125. Scott IU, Danis RP, Bressler SB, et al. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. *Retina*. 2009;29(5):613-617.
126. 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 Ophthalmol*. 2016;134(1):21-29.
127. Chen G, Li W, Tzekov R, et al. 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.
128. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1658-1665.
129. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819-1826.
130. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-2385.
131. Régnier S, Malcolm W, Allen F, et al. 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.
132. Network DRCR. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-1867. e1867.
133. Virgili G, Parravano M, Menchini F, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD007419.



134. Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. *Retina*. 2014;34(4):629-635.
135. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA, Jr., et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4314-4323.
136. Vujosevic S, Martini F, Longhin E, et al. SUBTHRESHOLD MICROPULSE YELLOW LASER VERSUS SUBTHRESHOLD MICROPULSE INFRARED LASER IN CENTER-INVOLVING DIABETIC MACULAR EDEMA: Morphologic and Functional Safety. *Retina*. 2015;35(8):1594-1603.
137. 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.
138. BRASIL. 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. Ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD). Relatório N°549 de 2020. In: DGITIS, editor.: Ministério da Saúde; 2020.
139. 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.
140. McDonald HR, Johnson RN, Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1397-1402; discussion 1403.
141. 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(1-2):3-8.
142. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing C, Haller JA, Qin H, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087-1093 e1083.
143. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, et al. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina*. 2010;30(9):1488-1495.
144. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(2):188-195.
145. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(2):214-219.
146. Raizada S, Al Kandari J, Al Diab F, et al. Pars plana vitrectomy versus three intravitreal injections of bevacizumab for nontractional diabetic macular edema. A prospective, randomized comparative study. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(6):504-510.
147. Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, 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):71-78.
148. Eylia. Aflibercepte. Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº 16532. Bula de remédio; Data da última atualização: 31/08/2019.
149. Sun JK, Wang PW, Taylor S, Haskova Z. Durability of Diabetic Retinopathy Improvement with As-Needed Ranibizumab: Open-Label Extension of RIDE and RISE Studies. *Ophthalmology* 2019 May;126(5):712-720.
150. Lang GE, Berta A, Eldem BM, 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):2004-2012.
151. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-1053.
152. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2504-2513 e2501.



153. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359.
154. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina*. 2015;35(8):1489-1506.
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. Brasília 2009.
156. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358:j4008.
157. Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:ED000142.
158. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000.
159. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-536.
160. Falck-Ytter Y, Guyatt G, Vist G, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-926.
161. Channa R, Sophie R, Khwaja A, et al. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye*. 2014;28(3):269-278.
162. Association AD. 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):1289-1298.
163. Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, 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):946-953.
164. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA*. 1988;260(19):2864-2871.
165. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Archives of internal medicine*. 1989;149(11):2427-2432.
166. Klein R, Meuer SM, Moss SE, et al. The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1995;107(12):1780-1785.
167. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy--a systematic review. *Diabet Med*. 2000;17(7):495-506.
168. Ibáñez J, Cristóbal J, Faure E, et al. Use of retinal photography in the diagnosis of diabetic macular edema. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2013;88(7):250-254.
169. Vujosevic S, Trento B, Bottega E, et al. Scanning laser ophthalmoscopy in the retromode in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(5):e374-380.
170. Waldstein SM, Hickey D, Mahmud I, et al. Two-wavelength fundus autofluorescence and macular pigment optical density imaging in diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2012;26(8):1078-1085.
171. 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.
172. Neubauer AS, Welge-Lussen UC, Thiel MJ, et al. Tele-screening for diabetic retinopathy with the retinal thickness analyzer. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2890-2897.
173. Barteselli G, Chhablani J, Lee SN, et al. Safety and efficacy of oral fluorescein angiography in detecting macular edema in comparison with spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2013;33(8):1574-1583.
174. Khalaf SS, Al-Bdour MD, Al-Till MI. Clinical biomicroscopy versus fluorescein angiography: effectiveness and sensitivity in detecting diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(1):84-88.
175. Control D, Group CTR. Color photography vs. fluorescein angiography in the detection of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:1344-1351.
176. Virgili G, Menchini F, Murro V, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):CD008081.

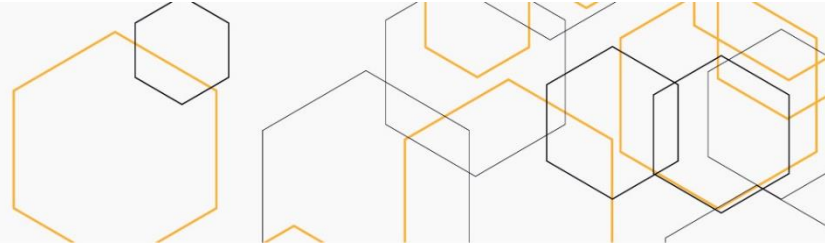


177. Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, et al. Select Features of Diabetic Retinopathy on Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography Compared With Fluorescein Angiography and Normal Eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(6):644-650.
178. Azrak C, Baeza-Díaz MV, Palazón-Bru A, et al. Validity of optical coherence tomography as a diagnostic method for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Medicine*. 2015;94(38).
179. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina*. 2002;22(6):759-767.
180. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, et al. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(5):1588-1594.
181. Azad R, Sain S, Sharma YR, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal triamcinolone acetonide, and macular grid augmentation in refractory diffuse diabetic macular edema: A prospective, randomized study. *Oman J Ophthalmol*. 2012;5(3):166-170.
182. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, 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):1078-1086 e1072.
183. Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, Esposti SD, 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.
184. Bressler SB, Qin H, Beck RW, 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):1153-1161.
185. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Qin H, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-2318.
186. Bressler SB, Qin H, Melia M, et al. Exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(8):1033-1040.
187. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, 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):609-614.
188. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):502-510 e502.
189. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(2):139-145.
190. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146-2151.
191. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, 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):2175-2181 e2171.
192. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, et al. 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):314-321.
193. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1142-1150.
194. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, 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):1187-1195.
195. Royle P, Mistry H, Auguste P, 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 Technol Assess*. 2015;19(51):v-xxviii, 1-247.
196. Tewari H, Ravindranath H, Kumar A, et al. Diode laser scatter photocoagulation in diabetic retinopathy. *Annals of ophthalmology*. 2000;32(2):110-112.

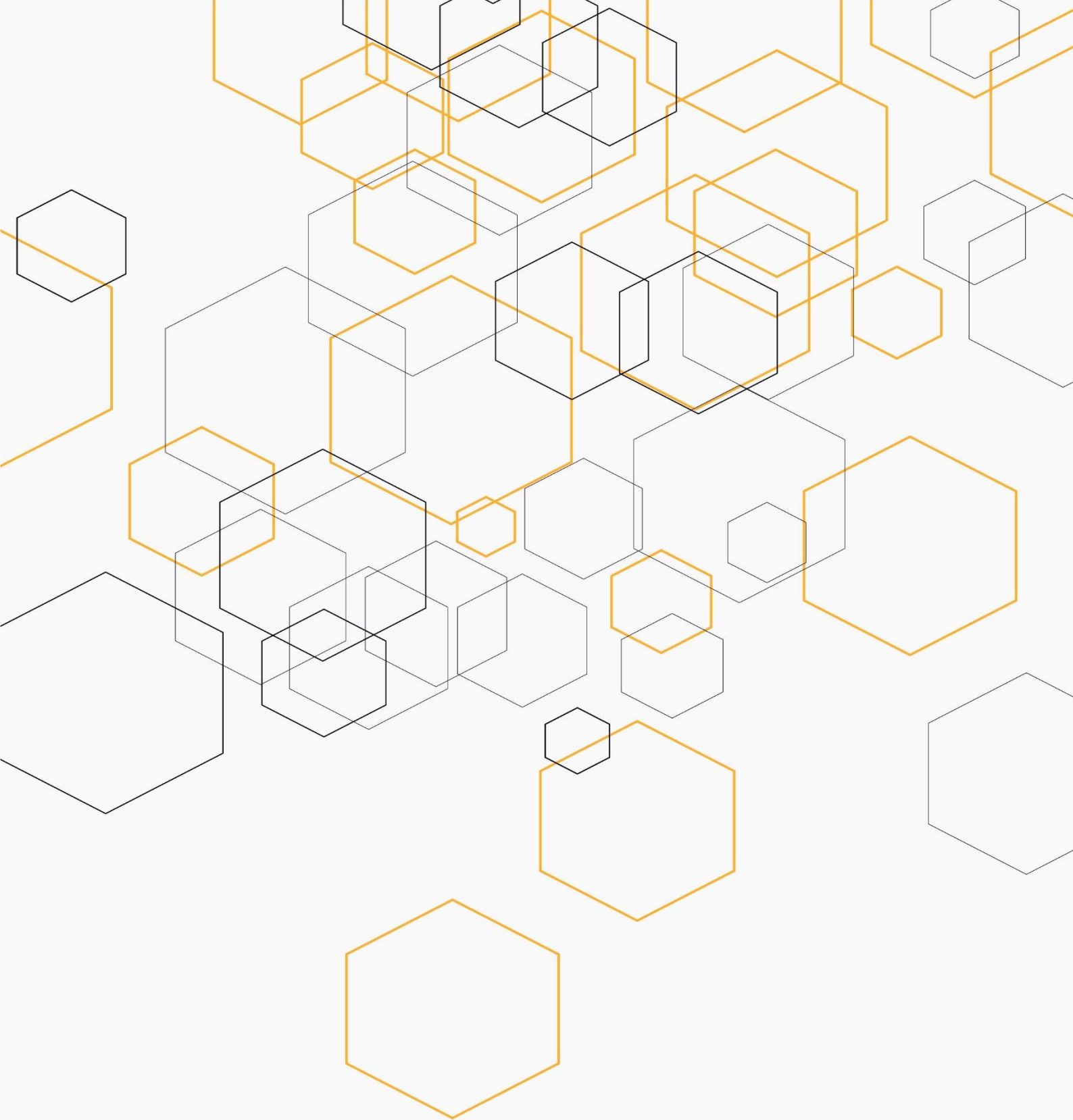
197. Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(3):283-293.
198. Avitabile T, Bonfiglio V, Castiglione F, et al. Severe proliferative diabetic retinopathy treated with vitrectomy or panretinal photocoagulation: a monocenter randomized controlled clinical trial. *Can J Ophthalmol.* 2011;46(4):345-351.
199. Faghihi H, Taheri A, Farahvash MS, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection at the end of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: a randomized, clinical trial. *Retina.* 2008;28(9):1241-1246.
200. Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, 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):525-533.
201. Muqit MM, Young LB, McKenzie R, 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):220-227.
202. Muraly P, Limbad P, Srinivasan K, et al. Single session of Pascal versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a comparative study. *Retina.* 2011;31(7):1359-1365.
203. 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):452-458.
204. Salman AG. Pascal laser versus conventional laser for treatment of diabetic retinopathy. *Saudi journal of ophthalmology.* 2011;25(2):175-179.
205. Al-Hussainy S, Dodson PM, Gibson JM. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye (Lond).* 2008;22(1):96-99.
206. Bandello F, Brancato R, Menchini U, et al. Light panretinal photocoagulation (LPRP) versus classic panretinal photocoagulation (CPRP) in proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol.* 2001;16(1):12-18.
207. Mirshahi A, Lashay A, Roozbahani 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):1103-1107.
208. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology.* 2003;110(12):2386-2394.
209. Suto C, Hori S, Kato S. Management of type 2 diabetics requiring panretinal photocoagulation and cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(6):1001-1006.
210. Zhang Y, Ma J, Meng N, et al. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. *Curr Eye Res.* 2013;38(5):578-587.
211. Manabe A, Shimada H, Hattori T, et al. Randomized controlled study of intravitreal bevacizumab 0.16 mg injected one day before surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2015;35(9):1800-1807.
212. Grover D, Li TJ, Chong CC. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD005656.
213. Jin E, Luo L, Bai Y, et al. Comparative effectiveness of intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for treatment of diabetic macular edema. *Annals of Pharmacotherapy.* 2015;49(4):387-397.
214. Ford JA, Elders A, Shyangdan D, et al. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ.* 2012;345:e5182.
215. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmol.* 2015;15:52.
216. Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, et al. Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness With 1-Year Efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):127-134.



217. Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T, et al. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:57-68.
218. Bressler SB, Almkhatar T, Bhorade A, 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 Ophthalmol*. 2015;133(5):589-597.
219. Ishibashi T, Li X, Koh A, 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):1402-1415.
220. Network DRCR. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema following focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2011;31(6):1009.
221. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al. Pretreatment with intravitreal triamcinolone before laser for diabetic macular edema: 6-month results of a randomized, placebo-controlled trial. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(5):2322-2328.
222. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2011;118(5):866-872.
223. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Beck RW, Edwards 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):245-251.
224. Diabetic Retinopathy Clinical Research N. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-1449, 1449 e1441-1410.
225. Network DRCR. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1190-1196. e1193.
226. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, 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):2162-2167.
227. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-635 e622.
228. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, 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):2125-2132.
229. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1580-1587.
230. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, 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*. 2017;255(3):463-473.
231. Danis RP, Sadda S, Li XY, et al. Anatomical effects of dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular oedema: a pooled analysis of 3-year phase III trials. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):796-801.
232. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, 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):1143-1152.
233. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-1914.
234. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:150.
235. Ramu J, Yang Y, Menon G, et al. A randomized clinical trial comparing fixed vs pro-re-nata dosing of Ozurdex in refractory diabetic macular oedema (OZDRY study). *Eye (Lond)*. 2015;29(12):1603-1612.



236. Heng LZ, Sivaprasad S, Crosby-Nwaobi R, 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*. 2016;100(6):802-807.
237. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843-1851.
238. Park JH, Woo SJ, Ha YJ, et al. Effect of vitrectomy on macular microcirculation in patients with diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(8):1009-1017.
239. Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, et al. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser for diabetic macular edema: TREX-DME 1 year outcomes. *Ophthalmology*. 2017;124(1):74-81.
240. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(6):787-795.
241. Gonzalez VH, Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, 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):687-694.



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

