

# Análise da Revisão Cochrane: Implantes de Corticóides na Uveíte Não-Infecçiosa Crónica. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD010469



## Analysis of the Cochrane Review: Corticosteroid Implants for Chronic Non-Infectious Uveitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD010469

Inês LEAL<sup>1,2</sup>, David Cordeiro SOUSA<sup>1,2</sup>, João COSTA<sup>3,4</sup>, António VAZ-CARNEIRO<sup>3,4</sup>  
*Acta Med Port* 2018 May;31(5):243-246 • <https://doi.org/10.20344/amp.10660>

### RESUMO

A uveíte não infecciosa inclui várias patologias com elevada morbidade, sendo uma das causas mais importantes de cegueira na população activa de países desenvolvidos. O controlo da inflamação é essencial na prevenção do dano estrutural e funcional às estruturas oculares. Sendo os corticóides fármacos de primeira linha no controlo agudo da inflamação, têm sido usadas formulações intra-oculares destes fármacos, com o objectivo de aumentar a eficácia face ao uso tópico ou periocular e de induzir menos efeitos adversos secundários comparativamente ao uso sistémico. O objectivo desta revisão Cochrane foi sintetizar a evidência existente sobre a eficácia e segurança de implantes de corticóides intravítreos, em comparação com a terapêutica convencional. Devido à heterogeneidade no desenho e medidas de eficácia utilizadas, os autores não conseguiram demonstrar superioridade dos implantes intravítreos de corticóides em comparação com a terapêutica convencional, na uveíte não infecciosa. A análise de segurança sugere que estes possam aumentar a probabilidade de necessidade de cirurgia de catarata e de elevação da pressão intraocular, em comparação com a terapêutica *standard*.

**Palavras-chave:** Corticosteroides/administração e dosagem; Implantes de Medicamento; Revisão sistemática; Uveíte/tratamento

### ABSTRACT

Non-infectious uveitis is a heterogeneous collection of inflammatory eye diseases and is one of the most important causes of blindness among active adults in developed countries. Inflammation control is crucial in the prevention of ocular structural and functional damage. Regarding acute inflammatory control, corticosteroids are the mainstay of treatment. Several types of intra-ocular corticosteroids have been used with the aim of enhanced efficacy compared to their topical or peri-ocular administration, while minimizing its adverse effects associated with the systemic administration. The purpose of this Cochrane review was to synthesize the available evidence regarding the efficacy and safety of corticosteroid implants in comparison with standard treatment. Due to the heterogeneity in the design of the studies and outcome measures assessed, authors could not conclude that implants are superior to traditional systemic therapy in Non-infectious uveitis. The safety analysis suggested increased risks of post-implant surgery for cataract and high intraocular pressure compared with standard-of-care therapy.

**Keywords:** Adrenal Cortex Hormones/administration & dosage; Drug Implants; Randomized Controlled Trials as Topic; Uveitis/drug therapy

### QUESTÃO CLÍNICA

Os implantes de corticóides são eficazes e seguros em doentes com uveíte posterior ou intermédia ou panuveíte não infecciosa crónica?

### OBJECTIVOS

Comparar implantes intravítreos de corticóides com a terapêutica *standard*, em doentes com uveíte posterior, intermédia ou panuveíte não infecciosa crónica, nomeadamente no que respeita a eficácia e ocorrência de efeitos adversos.

### METODOLOGIA

Foram pesquisadas - até novembro de 2015 - as bases de dados CENTRAL, Ovid, MEDLINE, EMBASE, PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database, The metaRegister of Controlled Trials, Clinical-

Trials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, Google Scholar, Scopus, Science Citation Index Expanded database e os arquivos das seguintes reuniões científicas: American Academy of Ophthalmology, American Academy of Optometry, and Association for Research in Vision and Ophthalmology. Não foi utilizada nenhuma restrição de data ou idioma.

Incluíram-se ensaios clínicos aleatorizados comparando implantes intravítreos de corticóides de libertação prolongada (acetonido de fluocinolona ou dexametasona) com terapêutica *standard* (por exemplo: corticóides sistémicos, corticóides intravítreos e imunossuppressores convencionais).

A principal medida de eficácia foi a proporção de participantes com recorrência de uveíte aos seis meses. As medidas de eficácia secundárias avaliadas aos 6 meses foram: i) diferença média na melhor acuidade visual

1. Serviço de Oftalmologia. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

2. Centro de Estudos das Ciências da Visão. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

4. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Leal: [inescardosleal@gmail.com](mailto:inescardosleal@gmail.com)

Recebido: 13 de abril de 2018 - Aceite: 19 de abril de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2018



corrigida, diferença média na qualidade de vida medida em questionários validados. Os efeitos adversos foram avaliados através da proporção de participantes que ao longo dos 24 meses apresentaram: i) evolução de catarata/cirurgia, ii) pressão intraocular (PIO) 10 mmHg acima do valor de base ou com necessidade de terapêutica com fármacos tópicos ou cirurgia, iii) endoftalmite, iv) rasgadura na retina e/ou descolamento e v) efeitos sistémicos adversos relacionados com terapêutica com corticóides ou imunomoduladora.

## RESULTADOS

Dois ensaios cumpriram os critérios de inclusão que comparam implantes de acetonido de fluocinolona (AF) com tratamento *standard*: Pavesio 2010<sup>1</sup> e Kempen 2011<sup>2</sup>. Ambos os estudos incluíram doentes com um diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa e usaram um implante de 0,59 mg de AF no grupo de intervenção com grupos de controlo de terapêutica *standard* semelhantes. Estes ensaios incluíram 401 participantes com seis anos ou mais e seguidos por dois anos. Devido à heterogeneidade no desenho de estudo e medidas de eficácia, não foi possível fazer uma análise de eficácia agregada. Pavesio 2010 foi o único estudo que reportou a medida de eficácia primária, em que o risco de recorrência de uveíte em qualquer momento do estudo ao longo dos 24 meses foi 71% mais baixo no grupo do implante de AF (23 de 61 olhos) vs a terapêutica *standard* (48 de 71 olhos) [*risk ratio* (RR) 0,29, 95% intervalo de confiança (CI) 0,14 - 0,59].

Em ambos os estudos foi considerado existir risco elevado de viés nas categorias '*Masking participants and personnel (performance bias)*' e '*Masking of outcome assessment (detection bias)*' e risco intermédio na categoria '*Incomplete outcome data (attrition bias)*'.

Relativamente à análise agregada dos efeitos adversos, e com evidência de qualidade moderada, identificou-se que: i) o risco de formação/progressão de catarata e de necessidade de cirurgia foi 2,7 (RR 2,71, 95% CI 2,06 - 0,56; 210 olhos;  $I^2 = 80\%$ ) e três vezes superior (RR 2,98, 95% CI 2,33 - 3,79; 371 olhos;  $I^2 = 70\%$ ) no grupo AF, respectivamente. O risco de elevação da PIO foi mais de três vezes superior ao grupo de terapêutica *standard* (RR 3,64; 95% CI; 2,71 to 4,87; 605 olhos;  $I^2 = 25\%$ ). Para as restantes medidas de segurança avaliadas, a evidência encontrada foi baixa. Em relação aos efeitos adversos sistémicos, não avaliados de forma agregada, destaca-se que Kempen 2011<sup>2</sup> reportou que a taxa de infecções com necessidade de terapêutica foi mais baixa no grupo de implante de AF (0,36 vs 0,60 eventos/pessoa-ano;  $p = 0,034$ ), no entanto sem diferente taxa de hospitalizações (0,13 vs 0,17 hospitalizações/pessoa-ano;  $p = 0,35$ ). O risco de hipertensão foi mais baixo no grupo de implante de AF [13% vs 27%; *hazard ratio* (HR) = 0,44,  $p = 0,03$ ], mas a taxa de início de terapêutica anti-hipertensora não foi diferente (5% vs 11%; HR 0,40,  $p = 0,13$ ).

## CONCLUSÕES

Apesar de cada um dos dois estudos incluídos sugerir

que os implantes de corticóides são uma alternativa eficaz à terapêutica *standard*, a impossibilidade de agregar os dados não o permite afirmar com bom grau de evidência. Os dados agregados relativos à ocorrência de efeitos adversos concluíram que no grupo com implante de AF é mais provável a formação/progressão de catarata, cirurgia de catarata, elevação da PIO e necessidade de terapêutica médica/cirúrgica para a mesma.

## COMENTÁRIO

A UNI compreende um grupo heterogéneo de doenças inflamatórias intra-oculares e representa uma das principais causas de cegueira em países desenvolvidos na população activa.<sup>3</sup> As suas complicações incluem catarata, glaucoma, edema macular crónico, podendo até conduzir a um processo involutivo do olho (*pthisis bulbi*), com perda irreversível da sua estrutura e função.<sup>4,5</sup> Os objectivos do tratamento da uveíte são reduzir a inflamação, prevenir dano adicional às estruturas oculares e perda da função visual adicional.<sup>6</sup> Apesar da existência da imunomodulação convencional e biotecnológica, os corticóides são ainda considerados em muitos casos a primeira linha terapêutica na fase aguda. Estes podem ser administrados localmente (via tópica, peri-ocular ou intravítrea) ou de forma sistémica (oral ou endovenosa). Os efeitos adversos relacionados com a sua administração sistémica bem como a incapacidade de controlo de inflamação em casos graves quando administrados via tópica ou local, levaram ao interesse no desenvolvimento de implantes intravítreos.<sup>7</sup> Esta RS avaliou se os corticóides intravítreos seriam superiores e seguros em comparação com a terapêutica sistémica tradicional. No entanto, não foi possível concluir com bom grau de evidência acerca desta superioridade dado o limitado número de estudos incluídos ( $n = 2$ ) e à heterogeneidade entre eles. Em relação aos efeitos adversos, e com evidência de qualidade moderada, sugere-se que os implantes de corticóides intravítreos estejam associados a um maior risco de formação/progressão de catarata, necessidade de cirurgia de catarata, elevação da PIO e necessidade de terapêutica para a mesma em comparação com terapêutica imunomoduladora *standard*.

## IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

1. Com esta revisão sistemática e meta-análise não é possível concluir que a utilização de implantes de corticóides na uveíte não infecciosa é superior à terapêutica *standard*.

2. A colocação de implantes de corticóides intravítreos está associada a necessidade de cirurgia de catarata e a ocorrência de elevação da PIO com eventual necessidade de terapêutica médica e/ou cirúrgica. Assim, a decisão da sua utilização deve ser conjunta entre o doente e médico assistente, tendo consciência de parte a parte dos benefícios e riscos potenciais.

3. O resultado desta meta-análise enfatiza a necessidade de investigação na área de corticoterapia local no tratamento da uveíte não infecciosa.

Tabela 1 - Sumário de resultados, adaptada da versão original

Implante de acetonido de fluocinolona (AF) comparado com terapêutica sistémica standard na uveíte não-infecciosa crónica						
População: Participantes com uveíte crónica não infecciosa Intervenção: Implante de FA Comparação: Terapêutica standard						
Medidas avaliadas	Riscos comparativos ilustrativos* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Número de olhos (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE) <sup>†,‡</sup>	Comentários
	Risco assumido*	Risco correspondente Terapêutica standard**				
Recorrência de uveíte aos 24 meses	676 por 1000	196 por 1000 (95 a 399)	RR 0,29 (0,14 a 0,59)	132 olhos (1 estudo)	Moderada <sup>1</sup>	
Melhor acuidade visual corrigida (MAVC), medida em LogMar	Aos 12 meses, MAVC média no grupo controlo foi 3,23 letras; aos 24 meses, MAVC média no grupo controlo foi 3,23 letras	Aos 12 meses, a MAVC média no grupo controlo foi 1,29 letras mais (IC 95% 2,32-5,01); aos 24 meses, a MAVC média no grupo controlo foi 2,79 letras mais (IC 95% 1,16-6,88)	12 meses: MD 1,29 (-2,32 a 5,01) 24 meses: MD 2,70 (-1,16 a 6,88)	132 olhos (1 estudo)	Moderada <sup>1</sup>	Aos 12 meses, a alteração na MAVC medida em logMar, <i>baseline</i> 4,61 (SD = 1,38) letras no grupo de implante de AF, comparado com 3,33 (SD = 1,23) letras no grupo de terapêutica <i>standard</i> . Número de participantes em cada grupo não foi reportado. Aos 24 meses, a alteração na MAVC medida em logMar, <i>baseline</i> 6,03 (SD = 1,41) letras no grupo de implante de AF, comparado com 3,23 (SD = 1,41) letras no grupo de terapêutica <i>standard</i> . Número de participantes em cada grupo não reportado.
Cirurgia de catarata ao longo dos 24 meses	274 por 1000	817 por 1000 (638 a 1038)	RR 2,98 (2,33 a 3,79)	371 olhos (2 estudos)	Moderada <sup>1</sup>	
Pressão intra-ocular elevada > 10 mmHg acima do <i>baseline</i> ou sob terapêutica (fármacos tópicos antiglaucomatosos ou cirurgia) ao longo dos 24 meses	144 por 1000	817 por 1000 (390 a 701)	RR 3,64 (2,71 a 4,87)	605 olhos (2 estudos)	Moderada <sup>1</sup>	
Endoftalmite ao longo dos 24 meses	0 por 1000	20 por 1000 (8 a 31) ***	RR 7,30 (0,91 a 58,72)	607 olhos (2 estudos)	Muito baixa <sup>1,2</sup>	
Descolamento de retina ao longo de 24 meses	10 por 1000	21 por 1000 (5 to 84)	RR 2,07 (0,51 a 8,40)	606 olhos (2 estudos)	Muito baixa <sup>1,2</sup>	

AF: acetonido de fluocinolona; IC: intervalo de confiança; RR: *risk ratio*.

\* O risco assumido define-se como o risco *baseline* médio dos estudos na meta-análise; o número total de eventos do grupo controlo dividido pelo número total de participantes no grupo controlo em escala de 1000. O risco correspondente (e seu intervalo de confiança 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu intervalo de confiança 95%), mediana do risco dos grupos de controlo. O risco correspondente baseia-se no risco assumido no grupo de comparação e o efeito relativo da intervenção.

\*\* Terapêutica *standard* incluiu: corticóides sistémicos, corticóides intravítreos, fármacos anti-reumáticos modificadores de doença.

\*\*\* O risco correspondente define-se como o risco absoluto (número de eventos dividido pelo número de participantes no grupo intervenção). O intervalo de confiança 95% foi calculado utilizando uma distribuição binomial.

Sistema GRADE:

- Qualidade alta: investigação superior é altamente improvável que altere a confiança na estimativa do efeito.

- Qualidade moderada: investigação superior tem provável impacto na confiança na estimativa do efeito e pode mesmo alterá-la.

- Qualidade baixa: investigação superior tem alta probabilidade de alterar o impacto da confiança na estimativa do efeito e de alterar a própria estimativa do efeito.

- Qualidade muito baixa: grande incerteza na estimativa do resultado.

1 Pela alta probabilidade de viés de financiamento ou limitações no desenho de estudo e implementação de estudos disponíveis (sugerindo alta probabilidade de viés de *performance* e de *deteção*) ou ambos.

2 Imprecisão de resultados (grandes intervalos de confiança).

## REFERÊNCIAS

1. Pavesio C, Zierhut M, Bairi K, Comstock TL, Usner DW. Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2010; 117:567–75.
2. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, Sugar EA, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*. 2011; 118:1916–26.
3. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1159–62.
4. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2016;60:575-89.
5. Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest*. 2010;120:3073–83.
6. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Am Acad Ophthalmol*. 2014;121:785–96.
7. Pavesio C, Zierhut M, Bairi K, Comstock TL, Usner DW. Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2010;117:567–75.

