

Bruno Harfuch

**Eficácia e segurança da ceratoplastia endotelial no
tratamento da ceratopatia bolhosa pseudofácica e
afácica: revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Bases Gerais da
Cirurgia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Regina Paolucci El Dib

Coorientadora: Prof^a Dr^a Amélia Kamegasawa

BOTUCATU

2015

*“O tempo é muito lento para os que esperam
Muito rápido para os que têm medo
Muito longo para os que lamentam
Muito curto para os que festejam
Mas, para os que amam, o tempo é eterno”.*

Henry Van Dike

À minha amada esposa Larissa, pelo incentivo desmedido, compreensão nos momentos de ausência e dificuldades e principalmente por ser meu combustível inesgotável que me faz desejar viver e buscar cada vez mais ser um ser humano melhor.

Às minhas lindas e amáveis filhas Bruna e Bianca, por quem possuo amor infinito, que eu possa dar bons exemplos e assim, minhas eternas meninas possam seguir sempre o caminho do bem, do crescimento intelectual e espiritual.

Agradecimento Especial

“O homem não é nada além daquilo que a educação faz dele”

Immanuel Kant

*À professora Dra Regina El Dīb,
pela paciência, alegria de ensinar, competência e
entusiasmo pela ciência.*

Aos meus pais, Rihad e Maria Célia, por terem me dado a vida e educação.

Aos meus sogros, Célio e Nadir, pelo exemplo de paixão pela cultura e artes, incentivando-me a traçar rotas em direção à intelectualidade.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Amélia Kamegasawa, pelo acolhimento, instrução e envio de artigos.

Ao amigo Fábio, por ter apresentado a UNESP a mim.

Ao colega de profissão Victor Andrighetti Coronado Antunes, pelos vídeos de cirurgias.

Harfuch B. Eficácia e segurança da ceratoplastia endotelial no tratamento da ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica: revisão sistemática e metanálise. Botucatu. 2015. 95p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu. UNESP-Univ. Estadual Paulista.

RESUMO

Introdução: A córnea é uma túnica transparente responsável por 60% do poder refrativo do olho. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), doenças que afetam a transparência da córnea são responsáveis por 5,1% do total de cerca de 45 milhões de cegos. O Brasil é o país que mais realiza transplantes de córnea na América Latina. A taxa de perda endotelial gira em torno de 0,6%/ano em pessoas normais. Essa taxa é acelerada após cirurgias oculares ou glaucoma. Essa perda, após o transplante penetrante devido trauma inicial, reação imune, glaucoma secundário, interação celular entre o doador e receptor, seria de 7,8%/ano nos primeiros cinco anos e 4,2%/ano após 10 anos. Alguns estudos sugerem perda endotelial maior no *Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty*/Ceratoplastia endotelial automatizada "*stripping*" de *Descemet* (DSAEK) (34% após seis meses) do que no transplante penetrante (11%) enquanto outros mostram que a perda endotelial após um ano é maior no transplante penetrante. A sobrevida do enxerto em ambas as técnicas foram semelhantes e o resultado óptico superior na técnica DSAEK. Há quase um século o transplante penetrante tem sido a técnica cirúrgica de escolha no manejo de alterações corneais. Apesar das vantagens de procedimentos lamelares, como menor risco de complicações intra-oculares e rejeição do enxerto, o transplante penetrante ainda mostra ser a técnica de preferência da maioria dos transplantadores mundiais. Entretanto, nos últimos anos, várias técnicas de ceratoplastia lamelar têm sido desenvolvidas, modificadas ou melhoradas, principalmente técnicas para substituição da porção posterior para correção da ceratopatia bolhosa. A escolha de ceratopatia bolhosa pós facectomia foi por esta ser a principal causa de transplantes relacionados a disfunções endoteliais. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança da ceratoplastia endotelial quando comparada ao transplante penetrante na melhora da acuidade visual, contagem de células, perda endotelial, rejeição, complicações e qualidade de vida na ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica. **Métodos:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou quase-randomizados que avaliaram ceratoplastia endotelial versus transplante penetrante em adultos diagnosticados com ceratopatia

bolhosa pseudofácica ou afácica . Consideramos também estudos controlados e coortes históricos em virtude da probabilidade da ausência de ECRs e quase -ECRs. Não houve restrições de idiomas . Os estudos foram obtidos das seguintes fontes: *PubMed*, *EMBASE*, *LILACS* e *CENTRAL*. A data da última busca foi em 25 de Fevereiro de 2014. Dois revisores independentemente selecionaram os estudos e extraíram os dados dos mesmos. **Resultados:** 10 estudos foram incluídos nesta revisão: um ensaio clínico ; três estudos controlados ; e seis coortes. Estes estudos envolveram o total de 21.118 participantes (21.146 olhos). Houve uma diferença estatisticamente significativa a favor do *DSEK* quando comparado ao transplante penetrante em relação à subcategoria cilindro manifesta (DM -1.92 [IC 95% -2.68, -1.16], um estudo). Houve também uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o *DSEK* quando comparado ao transplante penetrante em relação à ocorrência de rejeição em 24 meses (RR 0.03 [IC 95% 0.02, 0.06], um estudo). Além disso, houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica *DSAEK* quando comparada ao transplante penetrante em relação ao desfecho perda endotelial um ano após transplante (RR -5.55 [IC 95% (-10.90, -0.20)], [p = 0.04, I² = 0%]). Houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica *DSAEK* quando comparada ao transplante penetrante em relação ao desfecho acuidade visual não corrigida (MD -0.25 [IC 95% -0.39, -0.11], p = 0.0004, I²=35%). Porém, em relação ao desfecho acuidade visual corrigida, não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas, apesar de haver uma tendência favorável ao *DSAEK* [MD -0.23 [IC 95% 0.55, 0.08]]. Houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica *DSAEK* quando comparada ao transplante penetrante em relação ao desfecho refração equivalente esférico manifesta (MD 1.16 [IC 95% 0.56, 1.77], p = 0.0002, I² = 0%). Na representação de metanálise de Ang et al .31 houve diferença estatisticamente significativa em relação à refração esférico (MD 0.72 [IC 95% 0.16, 1.27]). **Conclusões:** Há algumas evidências demonstrando que a ceratoplastia endotelial é mais eficaz e segura quando comparada ao transplante penetrante para a melhora da acuidade visual; rejeição e contagem endotelial corneal na ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica.

Palavras-chave: Ceratoplastia endotelial; Ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica; Revisão Sistemática; Ensaios clínicos

Harfuch B. Efficacy and safety of endothelial keratoplasty in the treatment of bullous keratopathy pseudophakic and aphakic: systematic review and meta-analysis. Botucatu. 2015. 95p. Dissertation for Master's. Botucatu Medical School. UNESP-Univ. Estadual Paulista.

ABSTRACT

Introduction: The cornea is a transparent organ responsible for 60% of the refractive power of the eye. According to the World Health Organization (WHO), diseases affecting the transparency of the cornea are responsible for 5.1% of total of about 45 million blind. Brazil is the country that performs corneal transplants in Latin America. Endothelial loss rate is around 0.6 / year in normal people. This rate is accelerated after eye surgery or glaucoma. This loss after penetrating keratoplasty because initial trauma, immune reaction, secondary glaucoma, cell interaction between donor and recipient, it would be 7.8% / year in the first five years and 4.2% / year after 10 years. Some studies suggest a greater endothelial cell loss in DSAEK (34% after six months) than in penetrating keratoplasty (11%) while others show that endothelial cell loss after one year is higher in penetrating keratoplasty. Graft survival in both techniques were similar and higher optical result in DSAEK technique. For nearly a century the penetrating keratoplasty has been surgical technique of choice in the management of corneal changes. Despite the advantages of lamellar procedures such as intraocular lower risk of complications and graft rejection further shows penetrating keratoplasty is the preferred technique of most of the world transplant. However, in recent years, several lamellar keratoplasty techniques have been developed, modified or improved, especially techniques for replacement of the posterior portion for correction of bullous keratopathy. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety in endothelial keratoplasty when compared to penetrating keratoplasty for the improvement of visual acuity in aphakic and pseudophakic bullous keratopathy. **Methods:** Systematic review of randomized controlled trials (RCTs) and / or quasi-randomized studies that assessed endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty in adults diagnosed with aphakic or pseudophakic bullous keratopathy. We also controlled studies and historical cohorts due to the likelihood of non-RCTs and quasi-RCTs. There were no language restrictions. Studies were obtained from the following sources: PubMed, EMBASE, LILACS and CENTRAL. The date of the last search was on 25 February 2014. Two reviewers independently selected studies and extracted data from them. **Results:** 10 studies were included in this review: a clinical

Abstract

trial; three controlled studies; six cohorts. These studies involved a total of 21 118 participants (21 146 eyes). There was statistically significant in favor of DSEK difference when compared to penetrating keratoplasty for cylinder subcategory manifest (MD -1.92 [95% CI -2.68, -1.16], a study). There was also a statistically significant difference favoring the DSEK when compared to penetrating keratoplasty for episodic of rejection at 24 months (RR 0:03 [95% CI 00:02, 00:06], a study). In addition, a statistically significant difference in favor of DSAEK technique when compared to penetrating keratoplasty in relation to the outcome endothelial cell loss one year after transplantation (RR -5.55 [95% (-10.90, -0.20)], [p = 0:04, I² = 0%]). There was statistically significant in favor of DSAEK technique when compared to penetrating keratoplasty in relation to the outcome uncorrected visual acuity difference (MD -0.25 [95% CI -0.39, -0.11], p = 0.0004, I² = 35%). However, in relation to the outcome corrected visual acuity, there was no statistically significant difference between the techniques, although there is a tendency in favor of DSAEK [MD -0.23 [95% CI 0:55, 0:08]]. There was a statistically significant difference in favor of DSAEK technique when compared to penetrating keratoplasty in relation to the outcome spherical equivalent manifest refraction (MD 1.16 95% CI [0:56, 1.77], p = 0.0002, I² = 0%). In the representation of meta-analysis of Ang et al.³¹ was no statistically significant difference from the spherical refractive (MD 0.72 95% CI [0.16, 1.27]).

Conclusions: There is moderate evidence demonstrating that endothelial keratoplasty is more effective and safe when compared to penetrating keratoplasty for the improvement of visual acuity; rejection and corneal endothelial cell count in keratopathy and pseudophakic bullous aphakic.

Keywords: Endothelial keratoplasty; Bullous keratopathy pseudophakic and aphakic; Systematic review; Clinical trial

Lista de Figuras e Quadro

Figura 1	Esquema de transplante penetrante.....	17
Figura 2	Esquema da ceratoplastia endotelial (<i>DSEK</i> e <i>DMEK</i>) e de transplante penetrante (<i>PK</i>).....	18
Figura 3	Esquema de <i>DLEK</i>	19
Figura 4	Esquema de <i>DSEK</i>	20
Figura 5	Esquema de <i>DSAEK</i>	21
Figura 6	Esquema de <i>DMEK</i>	22
Figura 7	Fluxograma de estudos extraídos nas bases de dados.....	32
Figura 8	Risco de viés para cada domínio de cada estudo coorte histórico incluído.....	39
Figura 9	Risco de viés para cada domínio referente ao único ensaio clínico randomizado e aos três estudos controlados incluídos...	40
Figura 10	Contagem de células endoteliais. Representação de metanálise.....	43
Figura 11	Perda endotelial em percentagem. Representação de metanálise.....	43
Figura 12	Acuidade visual (LogMAR). Representação de metanálise.....	44
Figura 13	Refração. Representação de metanálise.....	44
Figura 14	Ocorrência de complicações. Representação de metanálise.....	45
Figura 15	Rejeição aguda. Representação de metanálise.....	45
Figura 16	Contagem de células endoteliais. Representação de metanálise.....	46
Figura 17	Perda endotelial em percentagem. Representação de metanálise.....	46
Figura 18	Acuidade visual (LogMAR). Representação de metanálise.....	46
Figura 19	Refração. Representação de metanálise.....	47
Figura 20	Ocorrência de complicações. Representação de metanálise.....	47
Figura 21	Ocorrência de rejeição. Metanálise.....	48
Figura 22	Acuidade visual (<i>Snellen</i>). Representação de metanálise.....	49
Figura 23	Contagem de células endoteliais um ano após transplante. Metanálise.....	49
Figura 24	Perda endotelial um ano após transplante. Metanálise.....	50
Figura 25	Acuidade visual (LogMAR). Metanálise.....	50
Figura 26	Refração. Metanálise	51
Figura 27	Ocorrência de complicações. Metanálise	52
Figura 28	Rejeição entre três anos. Metanálise.....	53
Figura 29	Perda endotelial. Representação de metanálise.....	53

Figura 30	Porcentagem de mudança na acuidade visual. Representação de metanálise.....	54
Figura 31	Contagem de células endoteliais. Representação de metanálise	54
Figura 32	Perda endotelial em percentagem. Representação de metanálise	54
Figura 33	Acuidade visual (LogMAR). Representação de metanálise.....	55
Figura 34	Refração. Representação de metanálise.....	55
Figura 35	Complicações. Representação de metanálise.....	56
Figura 36	Rejeição aguda. Representação de metanálise.....	56
Figura 37	Contagem endotelial. Representação de metanálise.....	57
Figura 38	Perda endotelial em percentagem. Representação de metanálise.....	57
Figura 39	Acuidade visual. Representação de metanálise.....	58
Figura 40	Refração. Representação de metanálise.....	58
Figura 41	Complicações. Representação de metanálise.....	59
Figura 42	Rejeição aguda. Representação de metanálise.....	59
Figura 43	Contagem de células endoteliais. Representação de metanálise.....	60
Figura 44	Perda endotelial em porcentagem. Representação de metanálise.....	60
Figura 45	Acuidade visual. Representação de metanálise.....	61
Figura 46	Refração. Representação de metanálise.....	61
Figura 47	Complicações. Representação de metanálise.....	62
Figura 48	Rejeição aguda. Representação de metanálise.....	62
Figura 49	Rejeição. Representação de metanálise.....	63
Figura 50	Rejeição. Representação de metanálise.....	63
Figura 51	Rejeição. Representação de metan.....	64
Figura 52	Acuidade visual e alívio da dor. Representação de metanálise..	64
Quadro 1	Características dos estudos excluídos.....	33

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Transplantes de córnea penetrante.....	17
1.2 Transplante endotelial.....	18
2 OBJETIVO.....	23
2.1 Pergunta.....	23
2.2 Hipótese nula H_0	23
2.3 Hipótese alternativa H_1	23
3 MÉTODOS.....	24
3.1 Grupos de Estudo.....	24
3.2 Local.....	24
3.3 Tamanho da amostra.....	24
3.4 Critérios de inclusão.....	25
3.4.1 Tipos de estudos incluídos.....	25
3.4.2 Tipos de participantes.....	25
3.4.3 Tipos de intervenções.....	25
3.5 Tipos de medidas de resultados.....	26
3.5.1 Desfechos primários.....	26
3.5.2 Desfechos secundários.....	26
3.6 Métodos de busca para identificação dos estudos.....	26
3.6.1 Pesquisas em bases de dados eletrônicas.....	26
3.7 Buscando outros recursos.....	27
3.8 Coleta de dados e análise.....	27
3.8.1 Seleção dos estudos.....	27
3.8.2 Extração de dados.....	27
3.9 Avaliação do risco de viés de estudos incluídos.....	28
3.10 Medidas do efeito do tratamento.....	29
3.10.1 Desfechos dicotômicos.....	29
3.10.2 Desfechos contínuos.....	29
3.10.3 Controle de dados incompletos verificados (atrito, desistências e perdas).....	29
3.10.4 Avaliação da heterogeneidade.....	29
3.10.5 Análise de subgrupo e investigação da heterogeneidade....	30
3.10.6 Análise de sensibilidade.....	30
4 RESULTADOS.....	31
4.1 Descrição dos estudos incluídos.....	31
4.1.1 Seleção dos estudos.....	31
4.1.2 Estudos incluídos.....	33
4.1.3 Desenho dos estudos.....	33
4.1.4 Participantes e duração dos ensaios clínicos.....	34
4.1.5 Tipos de intervenções.....	37
4.1.6 Tipos de desfechos analisados.....	38

4.1.7 Qualidade metodológica.....	39
4.1.8 Efeitos das intervenções.....	43
1) Ceratoplastia endotelial lamelar profunda (DLEK) <i>versus</i> transplante penetrante.....	43
2) Ceratoplastia endotelial DSEK <i>versus</i> transplante penetrante.....	46
3) Ceratoplastia endotelial DSAEK <i>versus</i> transplante penetrante.....	49
4) Ceratoplastia endotelial DLEK <i>versus</i> DSEK.....	54
5) Ceratoplastia endotelial DLEK <i>versus</i> DSAEK.....	57
6) Ceratoplastia endotelial DSEK <i>versus</i> DSAEK.....	60
7) Ceratoplastia endotelial DSEK e DELEK <i>versus</i> transplante penetrante.....	63
8) Ceratoplastia endotelial DMEK <i>versus</i> transplante penetrante.....	63
9) Ceratoplastia endotelial DMEK <i>versus</i> DSEK.....	64
10) Ceratoplastia endotelial (todas) <i>versus</i> transplante penetrante.....	64
5 DISCUSSÃO.....	65
6 CONCLUSÃO.....	70
6.1 Implicação para a prática clínica.....	70
6.2 Implicação para a pesquisa científica.....	71
7 REFERÊNCIAS.....	72
APÊNDICE – Características dos Estudos Incluídos.....	75
ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	95

Lista de Abreviaturas

AK	Amélia Kamesawa
BH	Bruno Harfuch
CB	Ceratopatia bolhosa
CH	Coorte histórico
DALK	<i>Deep anterior lamellar keratoplasty</i> /Ceroplastia lamelar anterior profunda
Df	<i>Degree of freedom</i> /grau de liberdade
DLEK	<i>Deep lamellar endothelial keratoplasty</i> /Ceroplastia lamelar endotelial profunda
DM	Diferença de média
DMEK	<i>Descemet's membrane endothelial keratoplasty</i> /Ceroplastia endotelial de membrana de Descemet
DSAEK	<i>Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty</i> /Ceroplastia endotelial com retirada automatizada da Descemet
DSEK	<i>Descemet's stripping endothelial keratoplasty</i> / Ceroplastia endotelial com retirada da Descemet
ECR	Ensaio clínico randomizado
EK	<i>Endothelial keratoplasty</i> / Ceroplastia endotelial
EUA	Estados Unidos da América
IC	intervalo de confiança
ITT	<i>Intention-to-treat analysis</i> /Análise por intenção de tratar
N/A	não se aplica
NNT	Numero necessário para tratar
NR	Não reportado
OD	<i>Odds ratio</i> /razão de chances
OMS	Organização Mundial da Saúde
PK	<i>Penetrating keratoplasty</i> / Transplante penetrante
RED	Regina El Dib
RR	Risco relativo
THPK	<i>Top Hat Penetrating Keratoplasty</i> /Transplante penetrante “em chapéu”

1 INTRODUÇÃO

A córnea é composta por cinco camadas a considerar: epitélio, membrana de *Bowman*, estroma, membrana de *Descemet* e endotélio. O epitélio com 50 a 60 micras de espessura é constituído de células escamosas estratificadas não queratinizadas, enquanto que a membrana de *Bowman* é acelular. O estroma constitui 90% da espessura corneal e, fundamentalmente, de fibras de colágenos, células do estroma e substância fundamental. A membrana de *Descemet* é acelular e forra a porção posterior do estroma, com 10 micra de espessura. A membrana de *Descemet*, diferentemente da membrana de Bowman, é mais elástica e facilmente destacada do estroma e, por fim, o endotélio é composto de camada unicelular hexagonal¹.

A córnea é um órgão transparente responsável por 60% do poder refrativo do olho². Sua transparência se deve à constituição especial na sua estrutura como a ausência de vasos sanguíneos, uma distribuição regular das fibras de colágeno que é mantida pela proporção entre proteínas, água, eletrólitos, dentre outros. O endotélio tem papel fundamental na manutenção da transparência da córnea, pois é responsável pela sua deturgescência, atuando como barreira seletiva que permite o vazamento de solutos e nutrientes do humor aquoso para a córnea avascular e também através das bombas de $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$, localizadas na membrana basolateral que faz o transporte de fluidos para fora da córnea em direção ao humor aquoso^{3,4}, mantendo-a num estado de relativa desidratação. Suas células hexagonais são processadas até a fase G1 do ciclo celular, por isso não é submetida à mitose celular e sua perda não pode ser repostas⁵.

Qualquer fator que comprometa a função da camada endotelial, seja injúria traumática (cirurgias, tumores de câmara anterior como mixoma), distrofias endoteliais, alterações congênitas como micro córnea e ice-síndrome, glaucomas agudos e neovascular, ou endotelite herpética^{4,6,7,8}, causará uma diminuição do número ou da função das células endoteliais. Isso levará a um desequilíbrio na proporção dos componentes do estroma, resultando em excesso de líquidos que extravasa formando bolhas subepiteliais e epiteliais

gerando queda na transparência da córnea e levando à baixa na acuidade visual, além de sintomas como dor, sensação de corpo estranho e fotofobia que irão comprometer a qualidade de vida do paciente⁴. Essa condição patológica da córnea é conhecida como ceratopatia bolhosa (CB) e sua principal etiologia é a perda das células endoteliais, sendo uma das principais complicações pós-cirurgia de catarata e distrofia de *Fuchs*³.

A CB constitui uma das principais causas de transplantes de córnea⁴. O tratamento clínico da CB é paliativo e o transplante de córnea é hoje o tratamento definitivo dessa condição. O transplante de córnea consiste na substituição da córnea opaca ou doente por uma córnea doadora sadia. Essa troca de tecido pode ser de espessura total (penetrante) ou parcial (lamelar anterior, lamelar posterior, ou da camada endotelial).

Sua finalidade pode variar e ser classificado em óptico, quando o objetivo é melhorar a acuidade visual; tectônico, quando se pretendem restaurar ou preservar a anatomia corneal em olhos com graves alterações estruturais; terapêutico, quando necessitamos remover o tecido corneal inflamado ou infectado que não responda à terapia convencional; e, por fim, cosmético, para melhorar a aparência do olho⁹.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), doenças que afetam a transparência da córnea são responsáveis por 5,1% do total de cerca de 45 milhões de cegos¹⁰. Mais de 50% dos transplantes de córnea realizados nos EUA são feitos primariamente para tratar disfunções endoteliais¹¹.

O Brasil é o país que mais realiza transplantes de córnea na América Latina. No ano de 2011, 14.696 olhos foram transplantados¹². As principais indicações de transplantes de córnea variam de países e serviços de referência. Nos EUA, o ceratocone e os retransplantes eram considerados as principais indicações, porém com o advento do grande número de cirurgias de catarata, a CB passou a ser a indicação mais frequente¹³. Nos diversos estudos brasileiros o ceratocone ainda desponta como a primeira indicação, e a CB desponta em 3º lugar⁹. A taxa de perda endotelial gira em torno de 0,6/ano em pessoas normais. Essa taxa é acelerada após cirurgias oculares ou glaucoma¹⁴. Essa perda, após o transplante penetrante devido ao trauma

inicial, reação imune, glaucoma secundário, interação celular entre o doador e receptor, seria de 7,8%/ano nos primeiros cinco anos e 4,2%/ano após 10anos¹⁵.

Alguns estudos sugerem perda endotelial maior no *DSAEK* (34% após seis meses) do que no transplante penetrante (11%)¹⁶, enquanto outros mostram que a perda endotelial após um ano é maior no transplante penetrante. A sobrevida do enxerto em ambas as técnicas foram semelhantes e o resultado óptico superior na técnica *DSAEK*³³.

Em revisão sistemática que comparou ceratoplastia endotelial (EK) *versus* transplante penetrante (PK) no tratamento da distrofia endotelial de *Fuchs*, que incluiu somente um estudo clínico randomizado (ECR), cinco estudos controlados e 34 estudos coortes, os autores concluíram que não há evidências de alta qualidade confirmando os efeitos da EK na acuidade visual quando comparada a PK. O único ECR demonstrou que a aberração de alta ordem foi menor com a modalidade de transplante EK, além disso, estudo com baixa evidência também sugeriu que o astigmatismo regular e o episódio de rejeição endotelial foram menores com a EK quando comparada à PK¹⁷.

Há quase um século o transplante penetrante tem sido a técnica cirúrgica de escolha no manejo de alterações corneais. Apesar das vantagens dos procedimentos lamelares, como menor risco de complicações intra-oculares e rejeição do enxerto, o transplante penetrante ainda mostra ser a técnica de preferência da maioria dos transplantadores mundiais. Entretanto, nos últimos anos, várias técnicas de ceratoplastia lamelar têm sido desenvolvidas, modificadas ou melhoradas, principalmente técnicas para substituição da porção posterior para correção da ceratopatia bolhosa. Desta forma, este projeto visa sumarizar as evidências sobre os efeitos da ceratoplastia endotelial na CB pseudofácica e afácica.

1.1 Transplantes de córnea penetrante

O transplante de córnea penetrante é realizado com sucesso há mais de 100 anos e, até hoje, a maioria dos procedimentos realizados no mundo são nessa modalidade, pela facilidade da técnica. Entretanto, este pode apresentar graves complicações como rejeição, inflamação intraocular e glaucoma, além de sacrificar a topografia da superfície anterior⁴.



Fonte: focalpointvision.com

Figura 1. Esquema de transplante penetrante.

1.2 Transplante endotelial

Desde 1998, têm sido desenvolvidas técnicas de transplantes endoteliais que possuem características de produzir baixo astigmatismo pós-operatório, rápida recuperação e menor risco de rejeição³⁸.

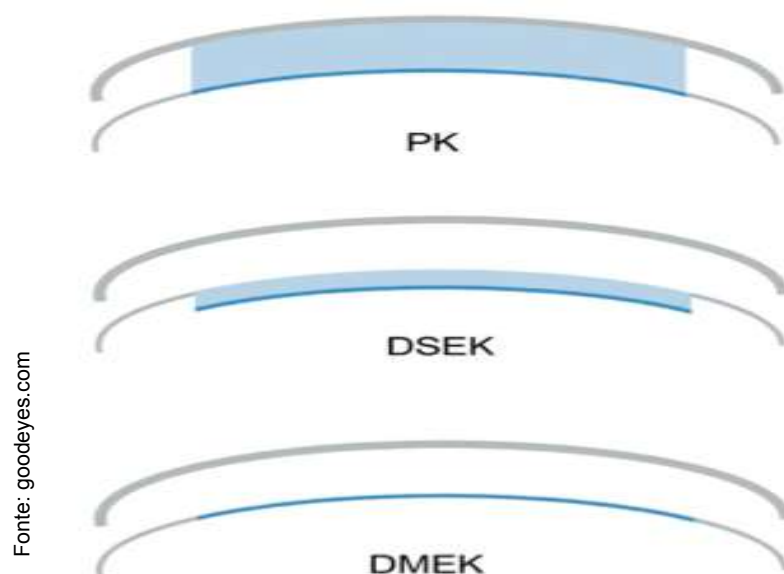


Figura 2. Esquema da ceratoplastia endotelial (*DSEK* e *DMEK*) e da transplante penetrante (*PK*).

PK: penetrate keratoplasty

DSEK: descemet stripping endothelial keroplasty

DMEK: descemet membrane endothelial keroplasty

As técnicas de transplante endotelial mais utilizadas na atualidade são:

- *DLEK* (ceratoplastia endotelial lamelar profunda), técnica descrita por *Mark Terry*, 2007, em que é feita uma incisão límbica de cinco milímetros e dissecação do estroma posterior tanto na córnea doadora quanto na receptora¹⁸.

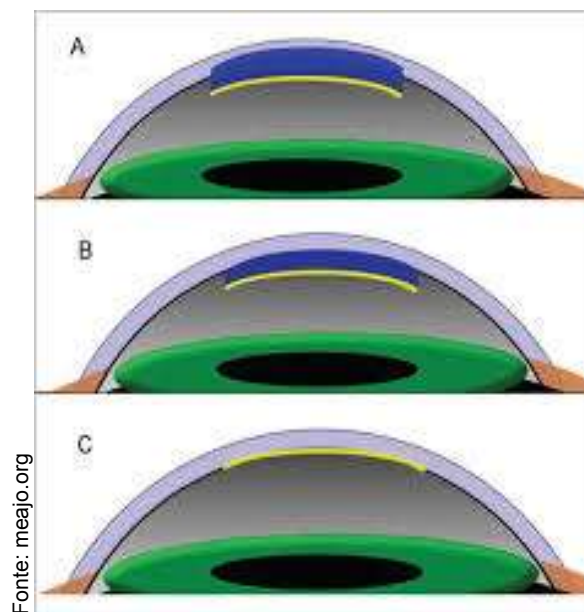


Figura 3. Esquema de DLEK.

- *DSEK* (ceratoplastia endotelial), idealizada por *Melles*, em 2004, e nomeada por *Frank Price*, consiste na remoção seletiva da membrana de *Descemet* com colocação do enxerto doador diretamente na superfície posterior do receptor. É uma técnica mais fácil e rápida que ganhou boa aceitação¹⁸.

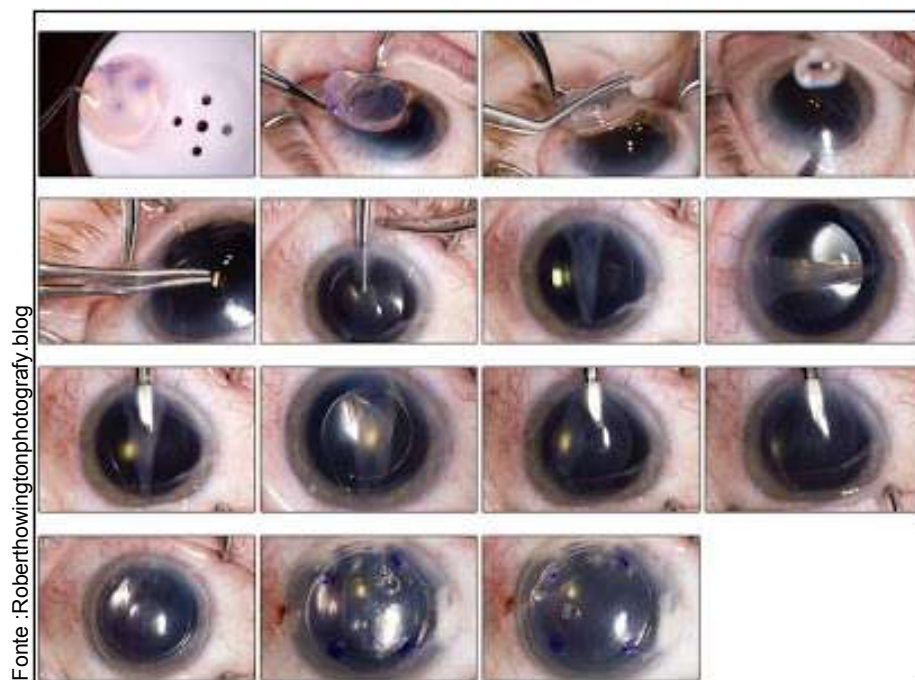


Figura 4. Esquema de *DSEK*.

- *DSAEK* (ceratoplastia endotelial automatizada), popularizada por Mark Gorovoy, da Flórida, que utilizou o microcerátomo para preparar o leito doador e eliminou a necessidade de dissecação manual¹⁸.

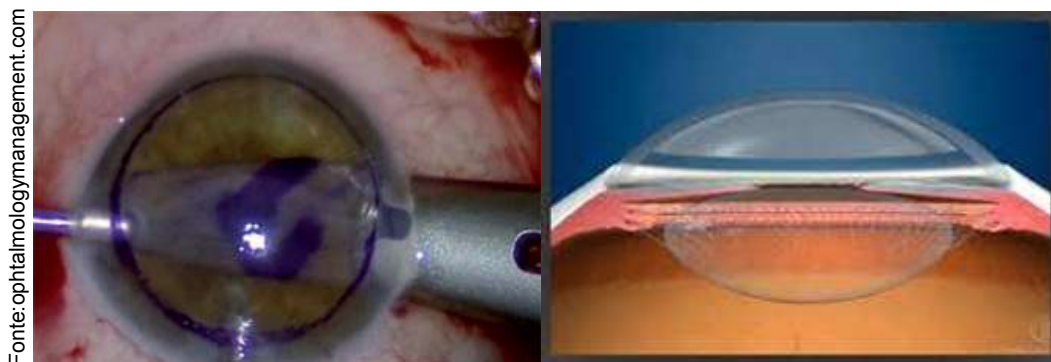


Figura 5. Esquema de *DSAEK*.

Combinação de *DSEK/DSAEK* tem como vantagens a diminuição do astigmatismo pós-operatório e ausência de suturas. Como desvantagem, encontra-se a dificuldade da técnica e também presença de restos estromais de tecido corneal que interfere no resultado visual. Em 60% dos casos, observou-se acuidade visual maior ou igual a 0,5 após seis meses de pós-operatório¹⁸.

- *DMEK* (ceratoplastia endotelial membrana Descemet), *Melles* experimentou em laboratório a técnica descemetorexe seguida de transplante puro da membrana de Descemet¹⁸. Com isso observam-se melhores resultados ópticos por eliminar a interface no estroma, porém é mais difícil de extrair a membrana devido à espessura ser mais fina. A acuidade visual é maior ou igual a 0,5 em 95% dos casos em três meses de pós-operatório¹⁹.

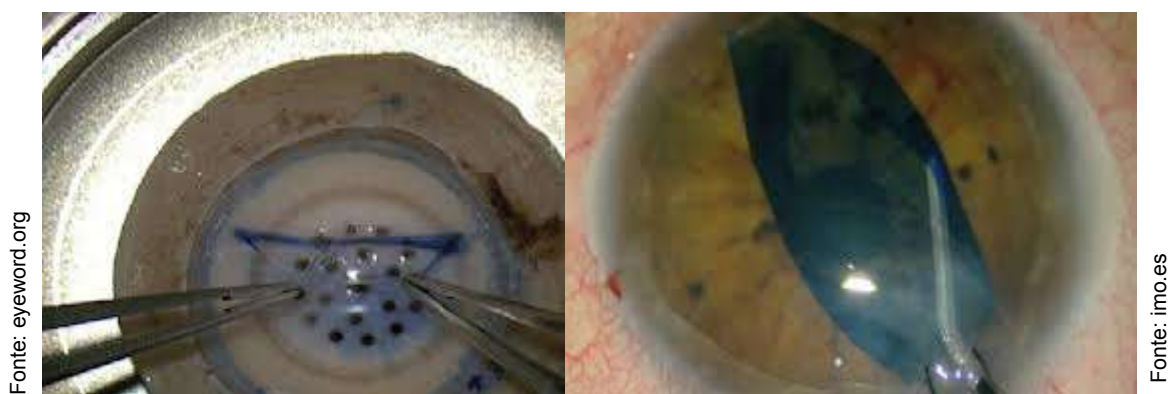


Figura 6. Esquema de DMEK.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia e segurança na ceratoplastia endotelial quando comparada ao transplante penetrante para a melhora da acuidade visual na ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica.

2.1 Pergunta

A ceratoplastia endotelial é mais eficaz e segura quando comparada ao transplante penetrante para a melhora da acuidade visual e também da contagem endotelial corneal na ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica?

2.2 Hipótese nula- H_0

Não há diferença entre a eficácia e segurança da ceratoplastia endotelial e do transplante penetrante em relação à melhora da acuidade visual e também da contagem endotelial corneal na ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica.

2.3 Hipótese alternativa - H_1

A ceratoplastia endotelial é mais eficaz e segura quando comparada ao transplante penetrante para a melhora da acuidade visual e também da contagem endotelial corneal na ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica.

3 MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp). O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (Higgins, 2011)²⁰.

3.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou quase-randomizados. Consideramos também estudos controlados e coortes históricos em virtude da probabilidade da ausência de ECRs e quase-ECRs.

3.2 Local

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Medicina Baseada em Evidências da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp registrado no CNPq e, na Disciplina de Oftalmologia do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.

3.3 Tamanho da amostra

Amostras de conveniência, sendo incluídos todos os estudos encontrados que preencheram os critérios de inclusão descritos abaixo.

3.4 Critérios de inclusão

3.4.1 Tipo de estudos incluídos

Ensaio clínico controlado randomizado (ECRs) e quase-ECRs nos quais a alocação ao tratamento foi obtida pela alternância, uso de registros médicos alternativos, data de nascimento, ou de outros métodos (previsível) serão incluídos na revisão sistemática. Consideramos, também, estudos controlados e estudos coortes por antecipar a ausência de ECRs ou quase-ECRs na literatura sobre o assunto.

3.4.2 Tipos de participantes

Pacientes adultos (>18 anos) de ambos os sexos, sem restrição de raça, diagnosticados pelo exame oftalmológico e que precisavam de cirurgia para correção da ceratopatia bolhosa pseudofácica ou afácica.

Foram excluídos pacientes com distrofia de *Fuchs* por já existir uma revisão sistemática publicada na Biblioteca *Cochrane*¹⁶. Excluímos também causas inflamatórias; trauma e hipertensão ocular.

3.4.3 Tipos de intervenções

A. Grupo de intervenção: ceratoplastia endotelial (e.g., transplante lamelar endotelial profundo, transplante endotelial com retirada da membrana de *Descemet*).

B. Grupo controle: transplante penetrante e suas respectivas modalidades como, por exemplo, o *Top Hat Penetrating Keratoplasty (THPK)*.

Consideramos também a avaliação da comparação entre diferentes tipos de ceratoplastia endotelial como, por exemplo, transplante endotelial lamelar profundo *versus* transplante endotelial com retirada da membrana de *Descemet*.

Excluímos estudos que comparavam variações de uma mesma técnica, como diversas técnicas incisionais para a ceratoplastia lamelar posterior.

3.5 Tipos de medidas de resultado

3.5.1 Desfechos primários

- Acuidade visual mensurada por exames subjetivos como, por exemplo, teste de acuidade visual e refração;
- contagem de células endoteliais mensurada por microscopia especular de córnea;
- perda endotelial em percentagem.

3.5.2 Desfechos secundários

- Rejeição definida como agressão imunológica ao epitélio, estroma ou endotélio;
- complicações (e.g., deslocamento do botão, aumento da pressão intraocular, edema macular cistoide, infecção da córnea);
- qualidade de vida.

3.6 Métodos de busca para identificação dos estudos

3.6.1 Pesquisas em bases de dados eletrônicos

Não houve restrições de idiomas. Os estudos foram obtidos das seguintes fontes: Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados (*CENTRAL*), *MEDLINE* (1966 até 25 de Fevereiro de 2014), *EMBASE* (1980 até 25 de Fevereiro de 2014) e *LILACS* (1982 até 25 de Fevereiro de 2014), para identificar estudos que avaliaram a ceratoplastia endotelial no tratamento da ceratopatia bolhosa.

As estratégias de tipo de estudo para cada base de dados, *MEDLINE*, *EMBASE* e *LILACS* para a identificação dos estudos (Dickersin, 1994)²¹ foram combinadas com a seguinte estratégia para a situação clínica e intervenção:

(keratoplasty OR (lamellar keratoplasty) OR (deep lamellar keratoplasty) OR (deep anterior lamellar keratoplasty) OR (posterior lamellar keratoplasty) OR (deep posterior lamellar keratoplasty) OR (endothelial keratoplasty) OR (endothelial lamellar keratoplasty) OR (deep lamellar endothelial keratoplasty) OR (descemet stripping endothelial keratoplasty) OR (descemet stripping automated endothelial keratoplasty) OR (descemet membrane endothelial keratoplasty) OR DSEK OR DLEK OR DMEK OR DSAEK OR (femtosecond laser) OR (enzymatic descemetlamellarkeratoplasty) AND (penetrating keratoplasty) OR (Penetrating Keratoplasties))

3.7 Buscando outros recursos

- **Listas de Referências**

Referências bibliográficas dos estudos relevantes identificados pela busca eletrônica foram analisadas para citações adicionais.

- **Contato pessoal**

Especialistas na área e os principais autores dos estudos incluídos foram contatados para informações sobre estudos não publicados.

3.8 Coleta de dados e análise

3.8.1 Seleção dos estudos

Dois revisores (BH e AK), independentemente, selecionaram os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Foram resolvidas divergências através da consulta a outros autores (RED) da revisão com intuito de garantir a qualidade dos processos.

3.8.2 Extração de dados

Dois revisores (BH e AK) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão

e consenso com um terceiro revisor (RED). Foi utilizado um formulário padrão de extração de dados para extrair as seguintes informações dos estudos: características do estudo (desenho, métodos de geração e alocação da randomização, mascaramento, etc.), participantes (N, sexo, idade, etc), intervenções (duração, sessões, etc.), desfechos avaliados (tipos de medidas de resultados, eventos adversos, etc.).

3.9 Avaliação do risco de viés de estudos incluídos

Foi utilizado, para a avaliação da qualidade do estudo, o risco de viés para revisões *Cochrane* (Higgins, 2011)²⁰. Consideramos os seis seguintes critérios para os ensaios clínicos randomizados e estudos controlados:

- Geração da alocação;
- ocultação da alocação;
- mascaramento (participantes, investigadores e avaliadores). Consideramos mascaramento dos avaliadores, independente do desenho de estudo, nos seguintes desfechos: acuidade visual e qualidade de vida;
- dados dos desfechos incompletos;
- relato seletivo de desfechos;
- outros vieses, como conflito de interesse.

Consideramos os ensaios clínicos classificados como “baixo risco de viés” em todas as categorias referentes à geração da alocação, ocultação da alocação, mascaramento, controle de dados dos resultados incompletos e livre de relato seletivo de desfechos.

Para estudos coortes históricos, consideramos apenas três itens do risco de viés Higgins, 2011²⁰:

- mascaramento avaliadores de desfechos;
- relato seletivo de desfechos;
- outros vieses, como conflito de interesse.

Inserimos essa informação para cada estudo incluído na tabela de risco de viés do RevMan 5 (Review Manager, 2008)²² e apresentamos os resultados como figuras.

3.10 Medidas do efeito do tratamento

3.10.1 Desfechos dicotômicos

Para dados dicotômicos, utilizamos o risco relativo (RR) como medida de efeito para os ensaios clínicos e estudos controlados, com intervalo de confiança de 95% (IC).

3.10.2 Desfechos contínuos

Para dados contínuos, apresentamos os resultados como diferença de média (DM), com IC de 95%.

3.10.3 Controle de dados incompletos verificados (atrito, desistências e perdas)

Análise por intenção de tratar (ITT) é a forma em que todos os participantes em um ensaio clínico são analisados de acordo com a intervenção a que foram alocados, tendo eles recebido ou não a intervenção. Assumimos os participantes que desistiram do estudo como a ocorrência de desfecho negativo. Se os participantes foram excluídos após a randomização, independentemente das razões, relatamos todos os detalhes fornecidos na íntegra.

3.10.4 Avaliação da heterogeneidade

Quantificamos inconsistências entre as estimativas dos estudos agrupados em metanálise por meio da estatística I^2 , o que ilustra a percentagem da variabilidade nas estimativas de efeito resultante da heterogeneidade ao invés de erro de amostragem (Higgins, 2003; 2011)^{20,23}. $I^2 = [(Q - df) / Q] \times 100\%$, onde Q é a estatística χ^2 , e df o grau de liberdade.

Avaliamos a heterogeneidade entre os ensaios clínicos por meio de exame visual dos gráficos de metanálises para verificar superposição dos intervalos de confiança, utilizando o teste do χ^2 para homogeneidade com um nível de significância de 10%, e considerando a estatística I^2 . Um valor de I^2 menor que 25% corresponde a uma heterogeneidade baixa; 50% ou maior, heterogeneidade significativa; e 75% ou maior, heterogeneidade substancial.

3.10.5 Análise de subgrupo e investigação da heterogeneidade

No caso da heterogeneidade clínica significativa ($I^2 > 50\%$) usamos a análise de subgrupo para plotar os resultados dos ensaios clínicos. As análises de subgrupo são análises secundárias, nas quais os participantes são divididos em grupos de acordo com as características comuns e os desfechos analisados são realizados para determinar se algum efeito significativo do tratamento ocorre de acordo com essa característica. Nesta revisão, a análise de subgrupo foi planejada no seguinte caso:

- diferentes tipos de transplantes endoteliais.

3.10.6 Análise de sensibilidade

Planejamos realizar uma análise de sensibilidade para explorar as causas de heterogeneidade e a robustez dos resultados, entretanto não houve estudos suficientes para tal análise. Em futuras atualizações incluiremos os seguintes fatores na análise de sensibilidade, separando os estudos de acordo com:

1. ensaios com baixo risco de viés *versus* aqueles com alto risco de viés.
2. taxas de desistências e perdas para cada desfecho avaliado ($< 20\%$ *versus* $\geq 20\%$ e / ou igual a 20%).

4 RESULTADOS

4.1 Descrição dos estudos incluídos

4.1.1 Seleção dos estudos

Identificamos 937 citações a partir das buscas nas bases de dados (Figura 7). Após rastrear por título e resumo, obtivemos cópias completas de 44 artigos em potencial para inclusão na revisão. Deste total, 33 artigos foram excluídos, pois se tratavam de série de casos (Quadro 1); 11 estudos foram incluídos nesta revisão: um ensaio clínico com duas publicações (Al-Fayez, 2002, 2003)^{24,25} três estudos controlados (Bahar et al., 2008; Yokogawa et al., 2012; Price et al., 2013)²⁶⁻²⁸; e seis coortes (Allan et al., 2007; Coster et al., 2014; van Dooren et al., 2011; Ang et al., 2012a, 2012b; Anshu et al., 2012)²⁹⁻

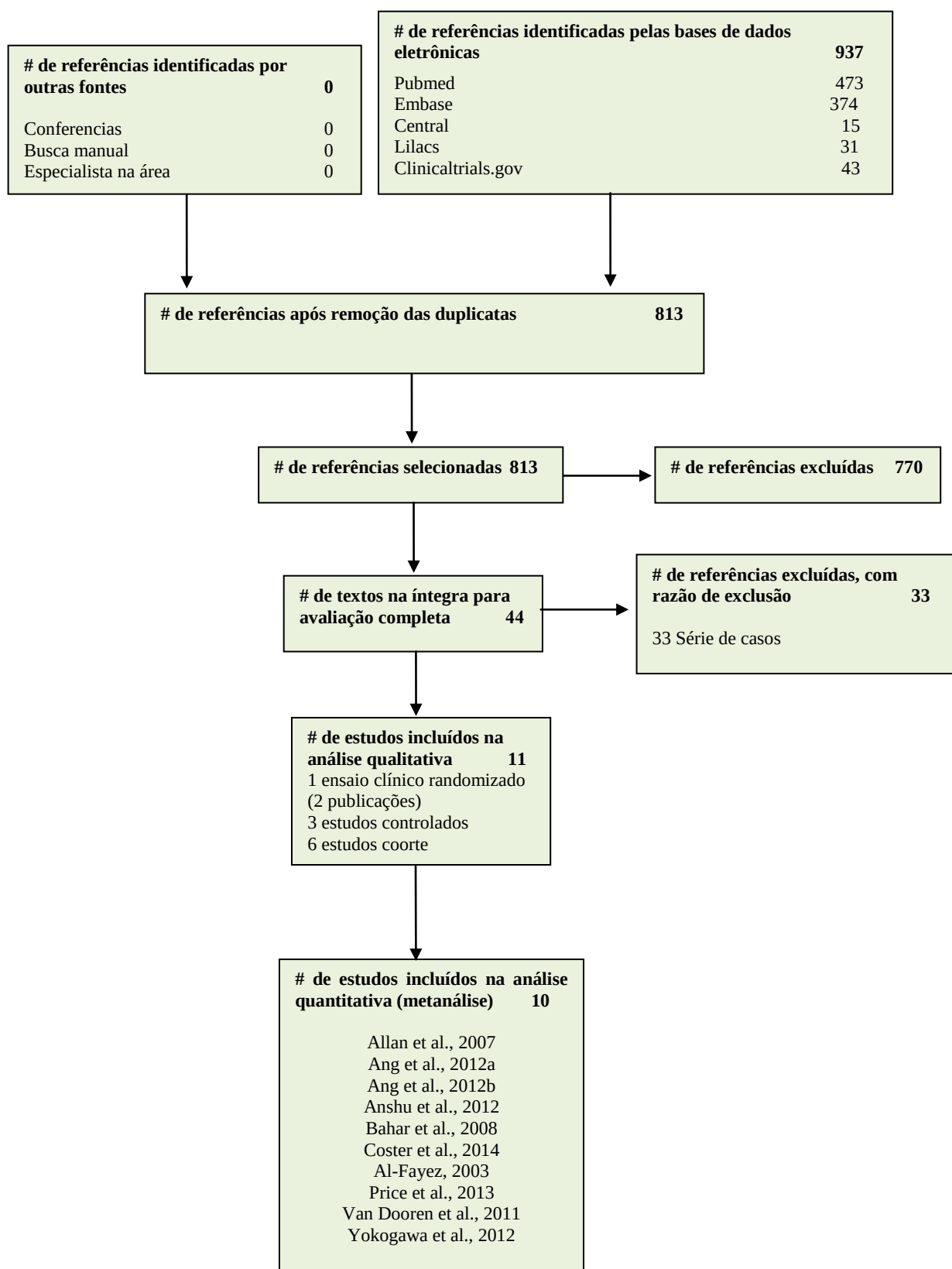


Figura 7. Fluxograma da revisão sistemática.

Identificação do estudo	Razão de exclusão
Price, 1990; Price, 1991; Dantas, 1997; Schraepen, 2003; Dooren, 2004; Sharma, 2012	Série de casos comparativo.
Hashemi, 2012; Terry, 2005; Huang, 2009; Yepes, 2007; Hyams, 2007; Stephen, 1981; Olson, 1979; Jing, 2010; Price 2005; Schanzlin 1984; Cohen 1988; Meyer, 1980; Augenhelkd, 2009; Huang, 2009; Agrawal, 1994; Mendes, 2003; Gupta, 2010; Agrawal, 1994; Busin, 2000; Polack, 1979; Terry, 2005; Kanellopoulos, 2004; Ratanasit, 2011; Koenig, 2006; Reimer, 2012; Hashemi, 2012; Hsu, 2013.	Série de casos não comparativo.

Quadro 1. Características dos estudos excluídos.

4.1.2 Estudos incluídos

Incluimos nesta revisão dez estudos^{24;26-34} com uma publicação adicional do estudo do Al-Fayez²⁵. Estes estudos envolveram o total de 21.127 participantes (21.146 olhos), sendo que Coster et al.³⁰ foi o estudo que avaliou mais participantes (n=17.065) enquanto que Al-Fayez²⁴, foi o estudo que investigou o menor número de pacientes (n=32). As características dos estudos incluídos encontram-se resumidas no Apêndice 1.

4.1.3 Desenho dos estudos

Al-Fayez^{24,25} foi o único ensaio clínico randomizado identificado na literatura, entretanto apenas disponível em formato de resumo. Bahar et al.²⁶ e

Price et al.²⁸ foram classificados como estudos controlados conduzidos em *Toronto Western Hospital*, Toronto, Canadá e *Gorovoy Eye Specialists Price Vision Group* Indianapolis, EUA, respectivamente, sendo que Bahar et al.²⁶ é um estudo em andamento com publicação parcial dos resultados. Yokogawa et al.²⁷, também foi classificado como sendo um estudo controlado conduzido no Departamento de Oftalmologia da Escola de Medicina de Kanazawa, no Japão. Allan et al.²⁸, Coster et al.²⁹, van Dooren et al.³⁰, Ang et al.^{31,32} e Anshu et al.³³ foram classificados como estudos coorte históricos.

4.1.4 Participantes e duração dos ensaios clínicos

Al-Fayez^{24,25} analisou 32 pacientes (não reportou a quantidade de olhos analisados). A idade média, sexo e critérios de inclusão e exclusão dos participantes não foram reportados, bem como o seguimento do estudo.

Bahar et al.²⁶, em estudo realizado no *Toronto Western Hospital* (Canadá), analisaram 161 homens (177 olhos). A idade média por grupo foi: a) PK, 73,7 anos; b) DLEK, 76,4 anos; c) DSEK, 71,1 anos; e d) DSAEK, 70,2 anos. Os critérios de inclusão foram pacientes com edema de córnea secundário causados por distrofia endotelial de Fuchs, ceratopatia bolhosa pseudofácica, ceratopatia bolhosa afácica, falência de transplante primário ou síndrome irido-corneal endotelial. Entretanto, os autores não reportaram os critérios de exclusão, e o seguimento do estudo foi de apenas seis meses.

Yokogawa et al.²⁷ analisaram 136 olhos de 130 pacientes com ceratoplastia bolhosa, sendo 83 olhos do grupo DSEK de 79 pacientes (23 homens, 56 mulheres: média de idade: $72,50 \pm 9,1$ anos) e grupo PK, 53 olhos de 51 pacientes (26 homens e 25 mulheres, média de idade $71,1 \pm 10$ anos). O cenário do estudo foi a *Escola de Medicina de Kanazawa, no Japão*, e o tempo de estudo foi de agosto de 2006 a julho de 2010. Os critérios de inclusão para a técnica DSAEK foram pacientes que apresentavam a ceratopatia bolhosa e que não possuíam os seguintes fatores de risco: anormalidades de iris, anormalidades do cristalino, cicatriz estromal significativa, bolha filtrante pós-trabeculectomia elevada e o manejo de catarata marrom.

Price et al.²⁸ analisaram 173 olhos de 173 pacientes no grupo DSAEK e 1.101 olhos no grupo PK. No grupo DSAEK 60% eram mulheres e a média de idade foi de 72 ± 11 e no grupo PK não foi reportado. Os cenários de estudo foram o *Gorovoy Eye Specialists, Fort Myers FL* e *Price Vision Group* (Indianápolis, EUA). Os critérios de inclusão foram pacientes submetidos à DSAEK com moderado risco de rejeição endotelial secundário a distrofia de Fuchs ou edema corneano pseudofácico. Os critérios de exclusão foram pacientes com glaucoma incontrolável, uveíte incontrolável, neovascularização de dois ou mais quadrantes da córnea e falência primária de enxerto. O seguimento de estudo foi de três anos.

Allan et al.²⁹ analisaram 177 pacientes (199 olhos), sendo que 174 olhos completaram os dois anos de seguimento. Mulheres corresponderam a 69% dos transplantes penetrantes e 70% dos transplantes endoteliais. A idade média por grupo foi de 72 anos para a ceratoplastia endotelial e 74 anos para o transplante penetrante. A pesquisa foi realizada nos centros: *Moorfield Eye Hospital Portland* (Oregon, EUA), *Price Vision Group* (Indianápolis, EUA), *Carolina Eye Associates* (Carolina do Norte, EUA) e *Sahlgrenska University Hospital Molndal* (Suécia). Os critérios de exclusão foram os fatores de risco pré-existentes para rejeição do enxerto (neovascularização estromal, cirurgia de transplante prévio e inflamação). O estudo teve seguimento de dois anos.

Coster et al.³⁰ analisaram 17.065 olhos no período de janeiro de 1996 a fevereiro de 2013 pelos contribuintes de registros de transplantes de córnea da Austrália, onde 53% dos PK eram homens e 47% mulheres. DALK (61%, homens e 39%, mulheres), EK (42%, homens e 58% mulheres). A idade média dos participantes foi 61 anos (PK, 59 anos, DALK, 32 anos e EK, 72). Os critérios de inclusão foram aqueles pacientes com ceratocone que foram submetidos a técnica DALK, e os com ceratopatia bolhosa, falência primária do enxerto, que fizeram o PK e também os pacientes com distrofia de Fuchs, falência primária do enxerto e ceratopatia bolhosa submetidos a EK e suas variantes DSEK, DSAEK e DMEK. Os critérios de exclusão foram os pacientes submetidos a outras técnicas, tais como o *patch corneal* e o transplante lamelar anterior da córnea.

Os autores van Dooren et al.³¹ analisaram 72 pacientes (72 olhos). Não foram reportados o sexo e a idade média dos participantes. O cenário do estudo foi o *Erasmus Medical Center* (Rotterdam, Holanda). O critério de inclusão foi paciente com edema da córnea persistente secundário à distrofia endotelial de Fuchs e/ou ceratopatia bolhosa. Os critérios de exclusão foram retransplantes e/ou outras patologias, pacientes com seguimento menor do que seis meses e rejeição endotelial manifestada clinicamente durante o período do seguimento da janela pós-operatória. O seguimento foi de cinco anos.

Ang et al.³², em pesquisa realizada no *Singapore National Eye Center*, analisaram 241 olhos. Dos 118 homens, 82 realizaram o transplante penetrante (PK) e 36 a DSAEK. Das 123 mulheres, 91 fizeram a PK e 32 a DSAEK. A idade média por grupo foi de 68,4 anos para a PK e 65,3 para a DSAEK. Os critérios de inclusão foram pacientes submetidos à DSAEK ou PK pelo qual a indicação cirúrgica era a distrofia endotelial de Fuchs ou ceratopatia bolhosa do afácico ou pseudofácico. Os critérios de exclusão foram os pacientes que não tinham o mínimo de um ano de seguimento pós-operatório. O seguimento do estudo foi de doze meses.

Ang et al.³³ é uma publicação adicional com cerca dos mesmos participantes, conforme informação fornecida por email pelo autor do estudo. O seguimento do estudo foi de três anos.

Anshu et al.³⁴ analisaram 769 olhos, sendo 141 DMEK, 598 DSEK e 30 PK. Do grupo DMEK 56% eram mulheres, do grupo DSEK 57% e do grupo PK 57%. A idade média por grupo experimental foi de 73 ± 12 no PK, 66 ± 12 no DSEK e 66 ± 11 no DMEK. O estudo foi realizado no *Price Vision Group* (Indianápolis, EUA). Os critérios de inclusão foram pacientes submetidos à DMEK, 141 casos, que foram comparados com coortes de DSEK e PK feitos no mesmo centro. Os critérios de exclusão não foram reportados. O seguimento nos pacientes que fizeram DMEK foi maior ou igual há três meses.

4.1.5 Tipos de intervenções

Dos participantes de Al-Fayez^{24,25}, 12 pacientes submetidos ao transplante penetrante (PK) foram randomizados para o grupo A, e 11 pacientes submetidos à endoceratoplastia, para o grupo B.

Os participantes de Bahar et al.²⁶ receberam diferentes técnicas para tratar o edema de córnea persistente devido à distrofia de Fuchs ou à ceratopatia bolhosa pseudofácica, afácica, falência de transplante primário ou síndrome irido-corneal endotelial: Grupo PK, n=48 olhos; Grupo DLEK, n=68 olhos; Grupo DSEK, n=16 olhos; Grupo DSAEK, n=45 olhos.

Yokogawa et al.²⁷ avaliaram uma série de casos de 83 olhos de 79 pacientes que foram submetidos à técnica DSAEK com 53 olhos de 51 pacientes submetidos ao PK, em pacientes que apresentavam a ceratopatia bolhosa.

Price et al.²⁸ avaliaram uma série de casos de 173 olhos de pacientes submetidos à técnica de transplante endotelial DSAEK, com coortes de 1.101 olhos de PK, em pacientes com risco moderado de rejeição secundário à distrofia de Fuchs ou edema corneal do pseudofácico.

No estudo de Allan et al.²⁹ foram coletados dados de pacientes que possuíam edema de córnea persistente devido à distrofia de Fuchs ou à ceratopatia bolhosa que foram submetidos à DLEK (n=151 olhos) e DSAEK (n=48 olhos).

Coster et al.³⁰ avaliaram, através de estudo observacional, coorte prospectivo 13.920 PK, 858 DALK, 2.287 EK, padrão da prática de ceratoplastia na Austrália, sobrevida do transplante, resultado da acuidade visual, a influência da experiência do cirurgião e a curva de aprendizado para a EK e suas diferentes técnicas.

Os participantes de van Dooren et al.³¹ receberam duas técnicas para tratar o edema de córnea persistente na distrofia de Fuchs e na ceratopatia bolhosa: Grupo DSAEK, n=39 olhos e o grupo THPK, que é uma variante da técnica PK, 33 olhos.

Em Ang et al.³² foram comparados dados de 68 olhos de pacientes que receberam a técnica DSAEK com os dados de 173 olhos de pacientes que

fizeram a técnica PK. Todos os pacientes que participaram do estudo tinham edema de córnea persistente secundário à distrofia endotelial de Fuchs ou ceratopatia bolhosa do afácico e pseudofácico.

Ang et al.³³ compararam dados de 119 olhos de pacientes que receberam a técnica DSAEK, com os dados de 87 olhos submetidos à PK. Todos os pacientes eram portadores de edema de córnea persistente secundário à distrofia endotelial de Fuchs ou bolhosa do afácico e pseudofácico.

Anshu et al.³⁴ avaliaram os dados de 141 olhos de pacientes submetidos à técnica de transplante endotelial DMEK e as comparou a coortes no mesmo centro de 598 olhos de pacientes que fizeram o DSEK e também com 30 olhos de pacientes tratados com PK.

4.1.6 Tipos de desfechos analisados

Al-Fayez e Bahar et al.^{24,25,26} avaliaram como desfecho primário a acuidade visual corrigida. Além disso, Al-Fayez mensurou contagem endotelial e refração média esférica enquanto que Bahar et al. mensuraram, também a acuidade visual não corrigida; exame da lâmpada de fenda (biomicroscopia); tonometria ocular, e fundoscopia.

Yokogawa et al.²⁷ avaliaram como desfecho a acuidade visual corrigida pós-operatória, em seis e doze meses.

Van Dooren et al.³¹ avaliaram como desfecho a densidade endotelial, obtida em diferentes pontos do seguimento, e as complicações pós-operatórias, tais como a rejeição endotelial. Allan et al.²⁹ também avaliaram episódios de rejeição. Foram avaliados como desfecho primário em Ang et al.^{32,33} a contagem de células endoteliais e o seu percentual de perdas, em um ano e em três anos, respectivamente. Como desfechos secundários, o sucesso do transplante (transparência do enxerto), complicações, efeitos adversos e acuidade visual em um³¹ e três anos³². Anshu et al.³⁴ avaliaram como desfecho primário a probabilidade de rejeição endotelial entre os diferentes grupos. Price et al.²⁸ também avaliaram a incidência de rejeição endotelial e a perda de células endoteliais.

Coster et al.³⁰ avaliaram como desfecho a acuidade visual comparativa entre as técnicas, o tempo de perda do transplante precoce e razões para a falência, a função da experiência e a curva de aprendizado para a técnica EK.

4.1.7 Qualidade metodológica

- **Risco de viés nos estudos incluídos**

	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Allan 2007	?	+	+
Ang 2012a	?	+	+
Ang 2012b	?	+	+
Anshu 2002	?	+	+
Coster 2014	?	+	+
Van Dooren 2011	?	+	+

Figura 8. Risco de viés para cada domínio de cada estudo coorte histórico incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bahar 2008	-	-	?	?	+	+	+
Fayez 2003	?	?	?	?	?	?	+
Price 2013	-	-	?	?	-	+	+
Yokogawa 2012	-	-	?	?	+	+	+

Figura 9. Risco de viés para cada domínio referente ao único ensaio clínico randomizado e aos três estudos controlados incluídos.

- ***Geração e alocação da intervenção***

Al-Fayez^{24,25} não reportou como realizou o processo de geração e alocação da randomização, desta forma, foi classificado como risco incerto de viés. No estudo de Bahar et al.²⁶ não houve processo de randomização, por isso, foi classificado como alto risco de viés. Nos estudos de Price et al.²⁸, Coster et al.³⁰, van Dooren et al.³¹ Ang et al.^{32,33} e Anshu et al.³⁴ por serem coortes, não se aplica. Allan et al.²⁹ também não utilizou o processo de geração e alocação e, portanto, foi classificado como alto risco de viés. Yokogawa et al.²⁷ por não ser também estudo randomizado foi classificado como alto risco de viés.

- **Mascaramento dos participantes, investigadores**

Al-Fayez^{24,25}, não reportou como foi feito o mascaramento, desta forma, foi classificado como risco incerto de viés. Bahar et al.²⁶ não realizaram o processo de randomização, sendo assim, consideramos como sendo alto risco de viés. Allan et al.²⁹, Coster et al.³⁰, van Dooren et al.³¹, Ang et al.^{32,33} e Anshu et al.³⁴ por serem estudos coortes, não se aplica. No estudo de Price et al.²⁸ o cirurgião sabia da técnica empregada, por isso, classificamos o estudo como sendo de alto risco de viés. O mesmo aconteceu com o estudo de Yokogawa et al.²⁷.

- **Mascaramento dos avaliadores dos desfechos**

Al-Fayez^{24,25}, Bahar et al.²⁶, Allan et al.²⁹, van Dooren et al.³¹, Coster et al.³⁰, Ang et al.^{32,33} e Anshu et al.³⁴ não reportaram como foi feito o mascaramento dos avaliadores, desta forma, foram classificados como risco incerto de viés. Price et al.²⁸ sabiam da técnica empregada em cada paciente, desta forma, classificamos o estudo como sendo de alto risco de viés. Yokogawa et al.²⁷ também tinham conhecimento da técnica empregada, portanto, foi classificado como sendo um estudo com alto risco de viés.

- **Controle de dados incompletos verificados**

Al-Fayez^{24,25} não reportou se houve perdas, portanto, julgamos como sendo risco incerto de viés. Bahar et al.²⁶ e Allan et al.²⁹ por apresentarem perdas em menos de 20%, classificamos como sendo de baixo risco de viés. Coster et al.³⁰, van Dooren et al.³¹, Ang et al.^{32,33} e Anshu et al.³⁴ por serem estudos do tipo histórico coorte foram classificados como sendo de alto risco de viés. Price et al.²⁸ por apresentarem perdas de mais de 20% foi também tido como estudo de alto risco de viés. Yokogawa et al.²⁷ por não apresentarem perdas, julgamos baixo risco de viés.

- **Relato seletivo de desfechos**

Al-Fayez^{24,25} apresentou como desfechos relevantes a acuidade visual corrigida, a contagem endotelial e a refração média esférica, sendo julgado como baixo risco de viés. Bahar et al.²⁶ avaliaram os dados da acuidade visual não corrigida e corrigida, o exame da lâmpada de fenda (biomicroscopia), tonometria ocular, e fundoscopia, sendo então julgado nesse quesito como sendo um estudo de baixo risco de viés. Já van Dooren et al.³¹ avaliaram a contagem de células endoteliais, por isso, julgamos nesse quesito como sendo um estudo de baixo risco de viés. Allan et al.²⁹ avaliaram como desfecho proposto 15 casos de rejeição sendo julgado nesse quesito do estudo como sendo de baixo risco de viés. Ang et al.^{32,33} avaliaram como desfecho principal, a contagem das células endoteliais da córnea. Como desfechos secundários também foram avaliados a acuidade visual, o resultado da refração e também o sucesso do transplante. A diferença entre esses estudos^{32,33} foi o tempo de acompanhamento, sendo de um e três anos, respectivamente. Portanto, nesse quesito, julgamos ambos os estudos como sendo de baixo risco de viés. Anshu et al.³⁴ também avaliaram como desfecho a rejeição da córnea, sendo julgado de baixo risco de viés. Price et al.²⁸ além de avaliarem como desfecho a incidência de rejeição endotelial, avaliaram, também a perda de células endoteliais, sendo assim julgado como estudo de baixo risco de viés. Yokogawa et al.²⁷ avaliaram a acuidade visual pós-operatória entre o grupo controle PK e a intervenção DSAEK, sendo avaliado como baixo risco de viés.

Coster et al.³⁰ avaliaram os resultados visuais comparativos entre as técnicas, o tempo de falência precoce do transplante e as razões para tal acontecimento e a função da experiência do cirurgião e da curva de aprendizado das técnicas de EK, sendo avaliado como baixo risco de viés.

- **Outros vieses**

Não houve evidência para outros vieses como, por exemplo, conflito de interesse.

4.1.8 Efeito das intervenções

1) Ceratoplastia endotelial lamelar profunda (DLEK) *versus* transplante penetrante

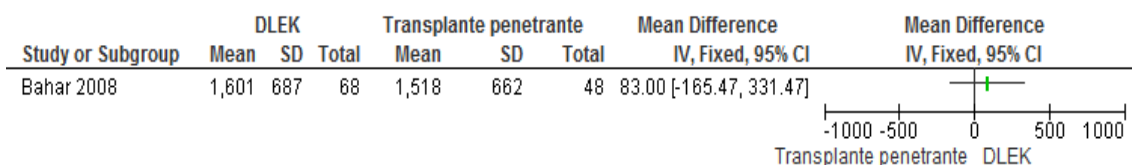


Figura 10. Desfecho: contagem de células endoteliais. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DLEK eo grupo transplante penetrante em relação à contagem de células endoteliais (Diferença de Média (DM) 83.00 [Intervalo de Confiança (IC) 95%-165.47,331. 47]).

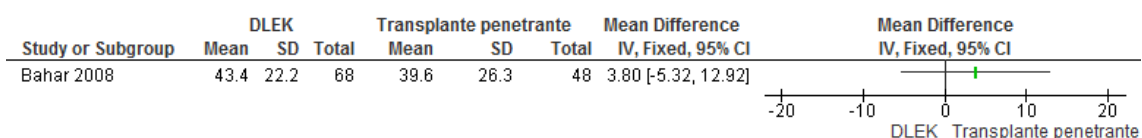


Figura 11. Desfecho: perda endotelial em percentagem. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DLEK eo grupo transplante penetrante em relação à perda endotelial em percentagem (DM 3.80 [IC 95% -5.32, 12.92]).

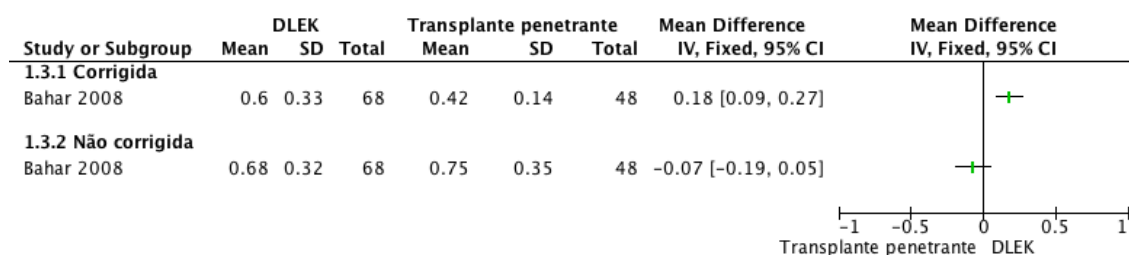


Figura 12. Desfecho: acuidade visual (LogMAR). Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DLEK e o grupo transplante penetrante em relação à subcategoria acuidade visual não corrigida (DM -0.07 [IC 95% -0.19, 0.05]). Entretanto, na subcategoria acuidade visual corrigida, houve uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o DLEK quando comparado ao transplante penetrante (M 0.18 [IC 95% 0.09, 0.27]).

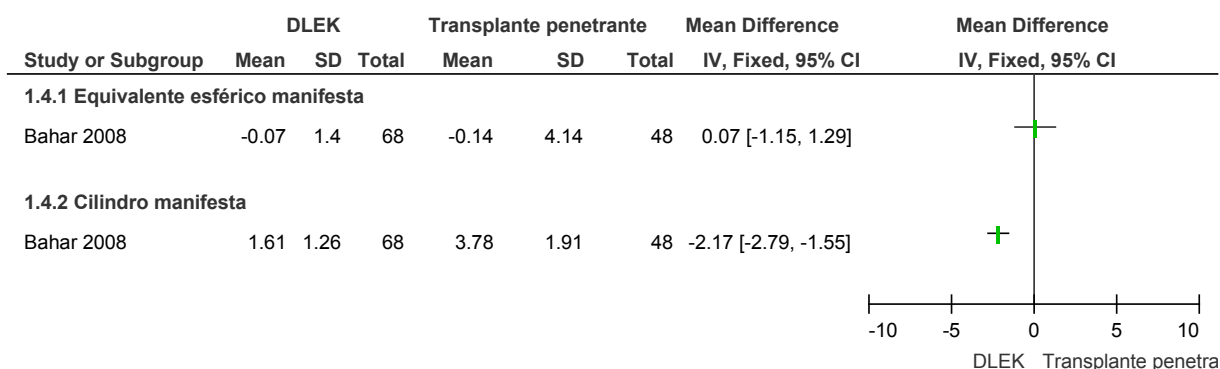


Figura 13. Desfecho: refração. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DLEK e o grupo transplante penetrante em relação à subcategoria refração equivalente esférico manifesta (DM 0.07 [IC 95% -1.15, 1.29]). Entretanto, na subcategoria refração cilindro manifesta, houve uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o DLEK, ou seja, apresentaram menor quantidade de astigmatismo pós-operatório (DM -2.17 [IC 95% -2.79, -1.55]).

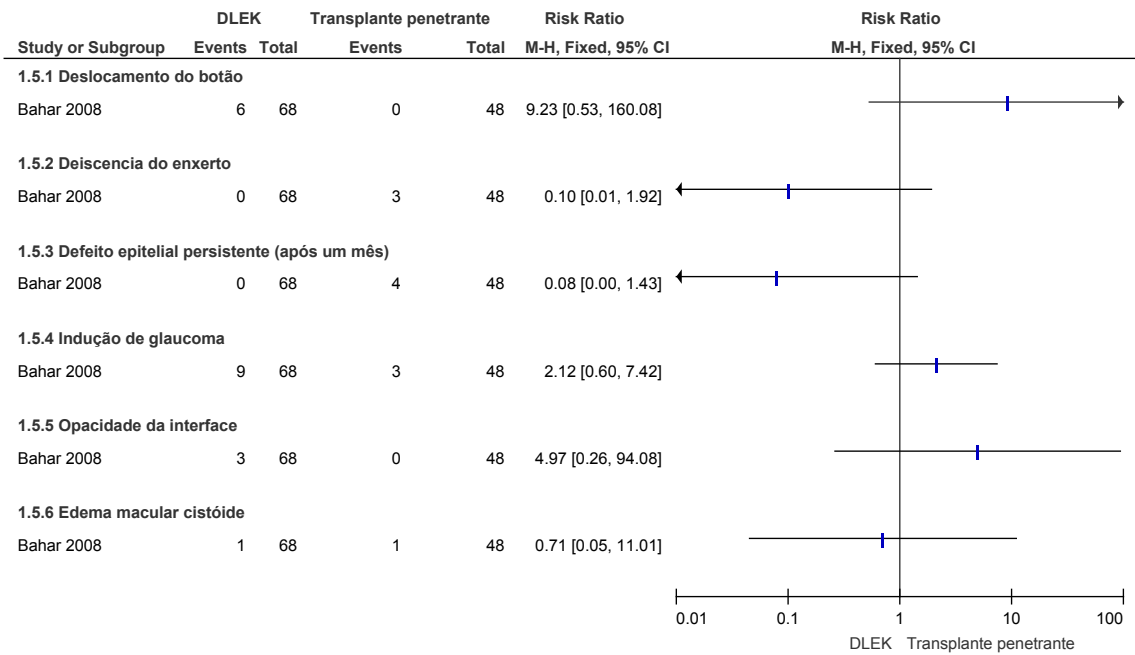


Figura 14. Ocorrência de complicações. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significante entre o grupo DLEK e o grupo transplante penetrante em nenhuma das subcategorias apresentadas referente à ocorrência de complicações:deslocamento do botão (Risco relativo (RR)9,23 [IC 95% 0,53, 160,08]); deiscência do enxerto [RR 0.10(IC 95% 0,01, 1,92)]; defeito epitelial persistente (após um mês)(RR 0,08[IC 95% 0,00, 1,43]); indução de glaucoma (RR 2,12 [IC 95% 0,60, 7,42]); opacidade da interface (RR 4,97 [IC 95% 0,26, 94,08]); e edema macular cistoide(RR 0,71 [IC 95% 0,05, 11,01]).

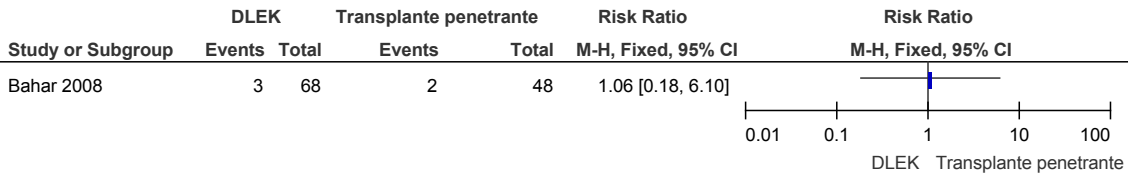


Figura 15. Rejeição aguda. Representação de metanálise(Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significante entre o grupo DLEK e o grupo transplante penetrante referente à rejeição aguda (RR1.06 [IC 95% 0.18, 6.10]).

2 Ceratoplastia endotelial DSEK *versus* transplante penetrante

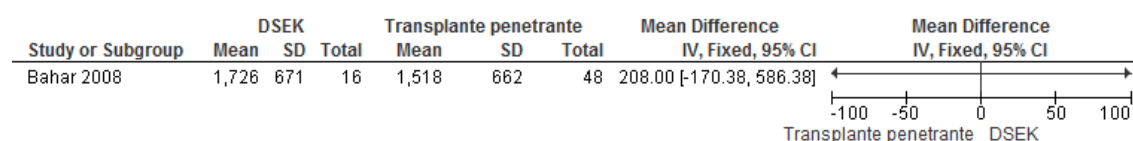


Figura 16. Desfecho: contagem de células endoteliais. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DSEK *versus* o grupo transplante penetrante referente à contagem de células endoteliais (RR208.00 [IC 95% -170.38, 586.38]).

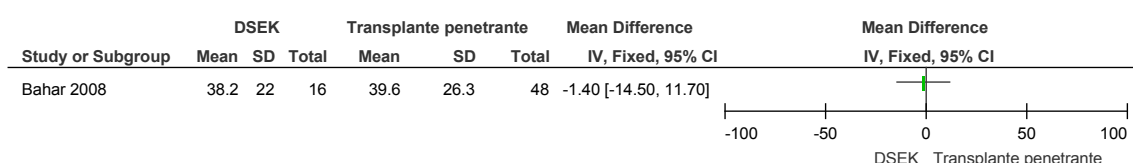


Figura 17. Desfecho: perda endotelial em percentagem. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DSEK e o grupo transplante penetrante referente à perda endotelial em percentagem (RR-1.40 [IC 95% -14.50, 11.70]).

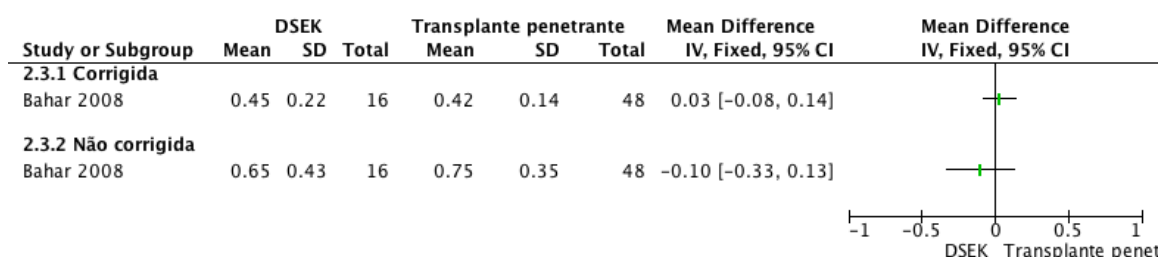


Figura 18. Acuidade visual (LogMAR). Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶)

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DSEK e o grupo transplante penetrante em relação às subcategorias de acuidade visual: corrigida [DM 0.03 (IC 95% -0.08, 0.14)] e não corrigida [DM -0.10 (IC 95% -0.33, 0.13)].

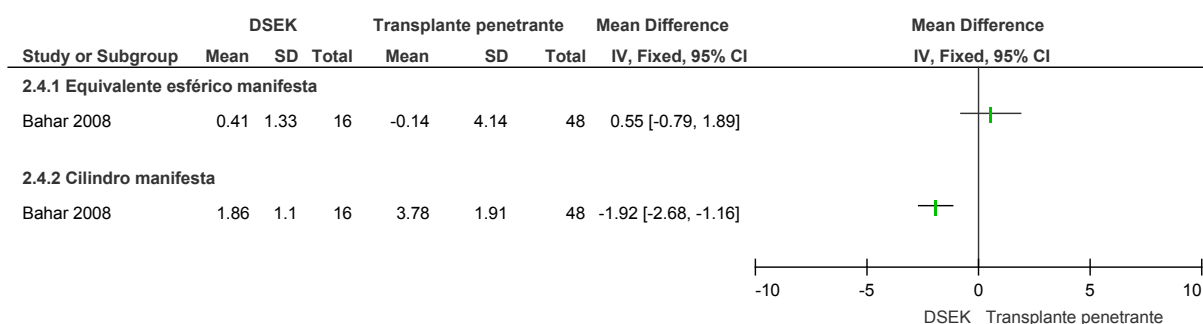


Figura 19. Desfecho: refração. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significante entre o grupo DSEK e o grupo transplante penetrante em relação à subcategoria refração equivalente esférico manifesta (DM 0.55 [IC 95% -0.79, 1.89]). Entretanto, houve uma diferença estatisticamente significante a favor do DSEK quando comparado ao transplante penetrante em relação a subcategoria cilindro manifesta (DM -1.92 [IC 95% -2.68, -1.16]).

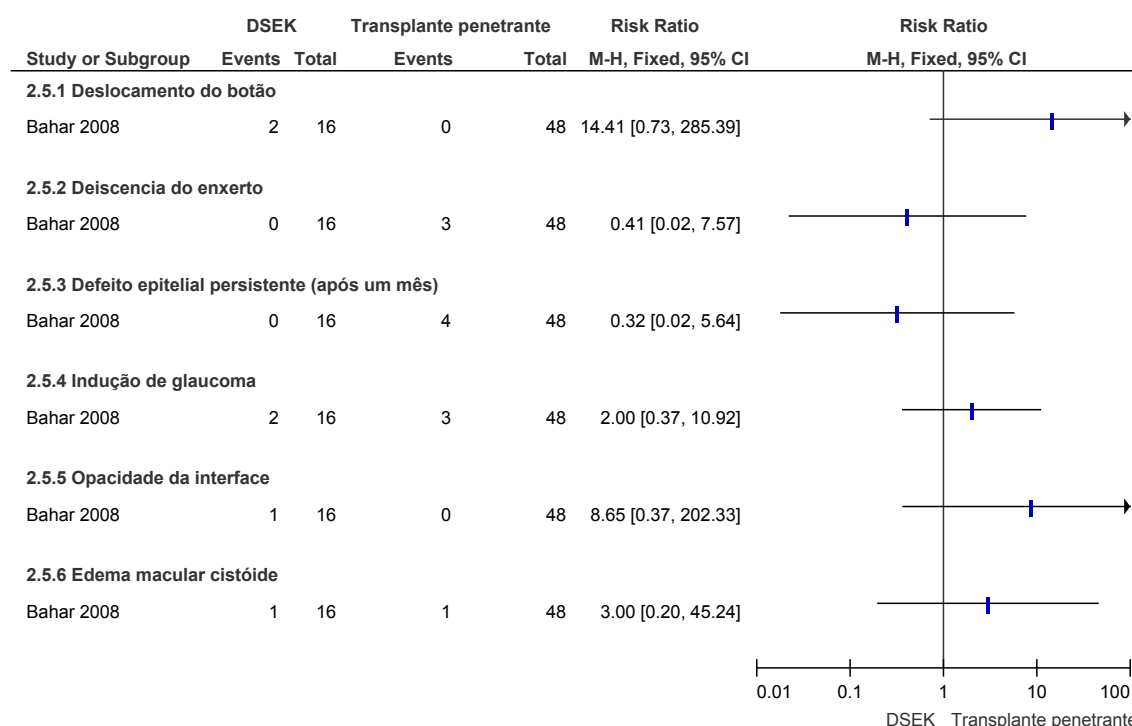


Figura 20. Complicações. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DSEK e o grupo transplante penetrante em relação a nenhuma das subcategorias avaliadas: deslocamento do botão (RR 14.41 [IC 95% 0.73, 285.39]); deiscência do enxerto (RR 0.41 [IC 95% 0.02, 6.57]); defeito epitelial persistente (após um mês) (RR 0.32 [IC 95% 0.02, 5.64]); indução de glaucoma (RR 2.00 [IC 95% 0.37, 10.92]); opacidade da interface (RR 8.65 [IC 95% 0.37, 202.33]) e edema macular cistóide (RR 3.00 [IC 95% 0.20, 45.24]).

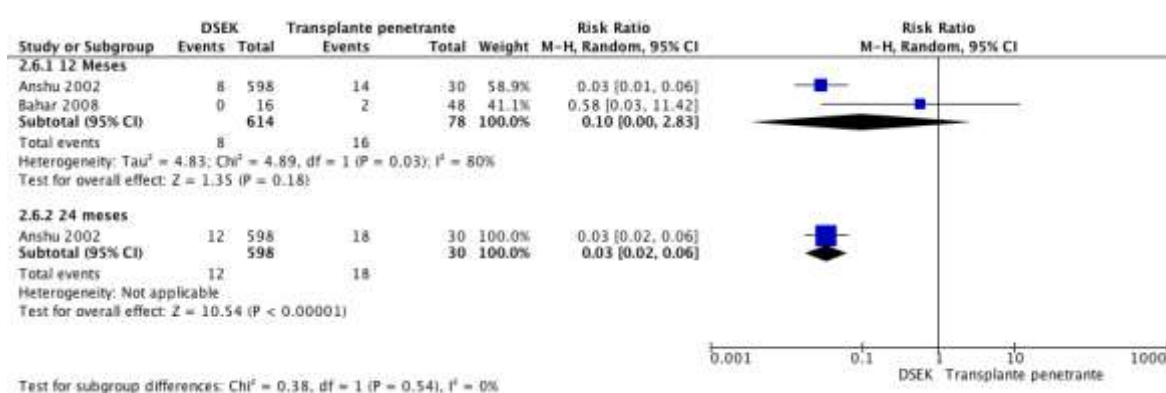


Figura 21. Ocorrência de rejeição. Metanálise (Anshu et al.³⁴ e Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DSEK e o grupo transplante penetrante em relação à ocorrência de rejeição em 12 meses (RR 0.10[IC 95% 0.00, 2.83], [$p = 0.18$, $I^2 = 80\%$]). Entretanto, na representação de metanálise, houve uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o DSEK quando comparado ao transplante penetrante em relação à ocorrência de rejeição em 24 meses (RR 0.03[IC 95% 0.02, 0.06]).

3) Ceratoplastia endotelial DSAEK versus transplante penetrante

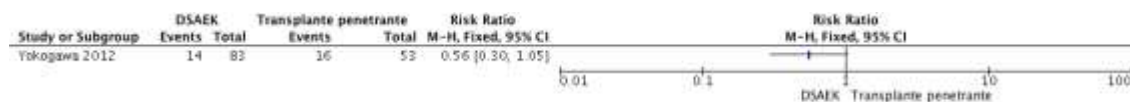


Figura 22. Acuidade visual (Snellen). Representação de metanálise (Yokogawa et al.²⁷).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo DSAEK e o grupo transplante penetrante em relação à acuidade visual (RR 1.09 IC 95% [0.98,1. 21]).

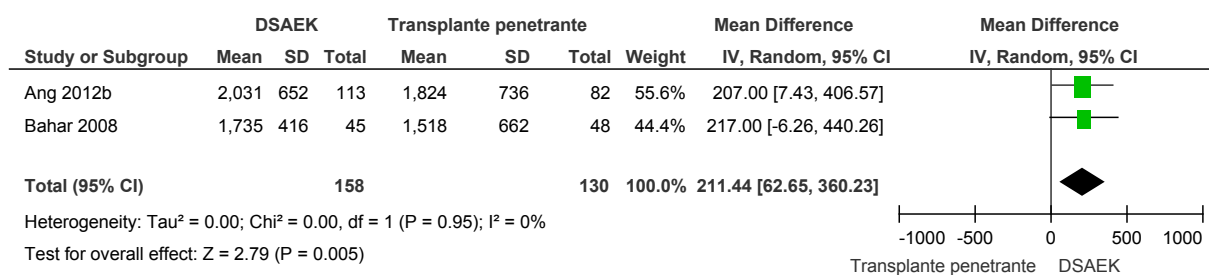


Figura 23. Contagem de células endoteliais um ano após transplante. Metanálise (Ang et al.³³ e Bahar et al.²⁶).

Comentários: houve uma diferença estatisticamente significante favorecendo o grupo DSAEK versus o grupo transplante penetrante em relação à contagem de células endoteliais um ano após transplante (MD 211.44{IC 95% 62.65, 360.23}, { $p = 0.005$, $I^2 = 0\%$ }).

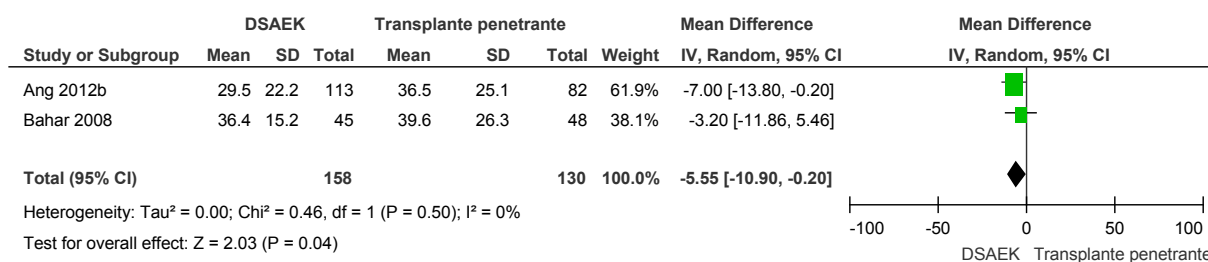


Figura 24. Perda endotelial um ano após transplante. Metanálise (Ang et al.³³ e Bahar et al.²⁶).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSAEK quando comparado ao transplante penetrante em relação ao desfecho perda endotelial um ano após transplante (RR -5.55 [IC 95% (-10.90, -0.20)], [$p = 0.04$, $I^2 = 0\%$]).

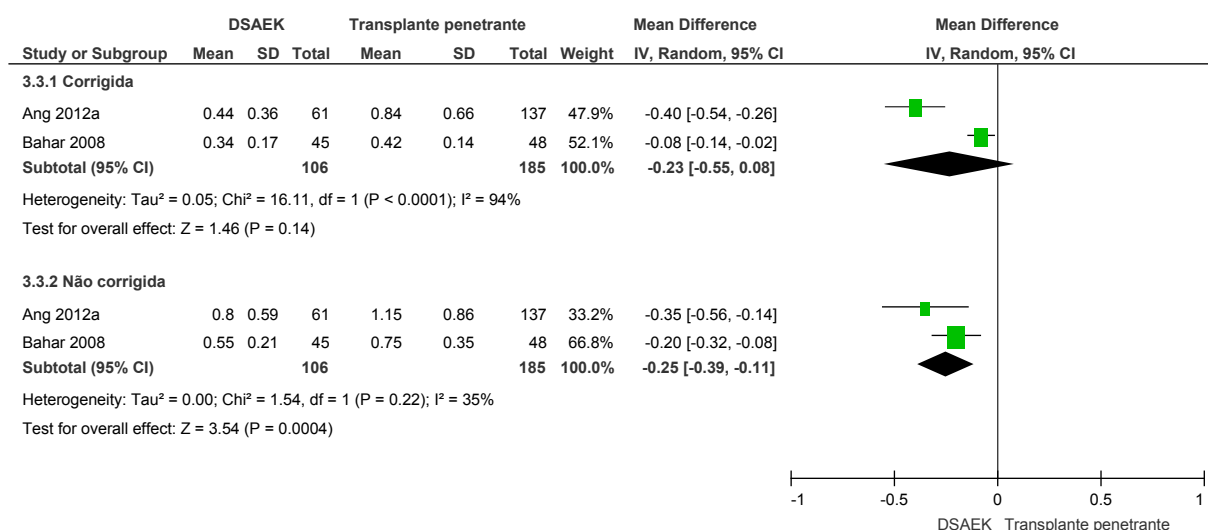


Figura 25. Acuidade visual (LogMAR). Metanálise (Ang et al.³² e Bahar et al.²⁶).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSAEK quando comparado ao transplante penetrante em relação ao desfecho acuidade visual não corrigida (MD -0.25 [IC 95%-0.39, -0.11], $p = 0.0004$, $I^2=35\%$). Porém, em relação ao desfecho acuidade visual corrigida, não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas, apesar de haver uma tendência favorável ao DSAEK [MD -0.23 [IC 95%0.55, 0.08]].

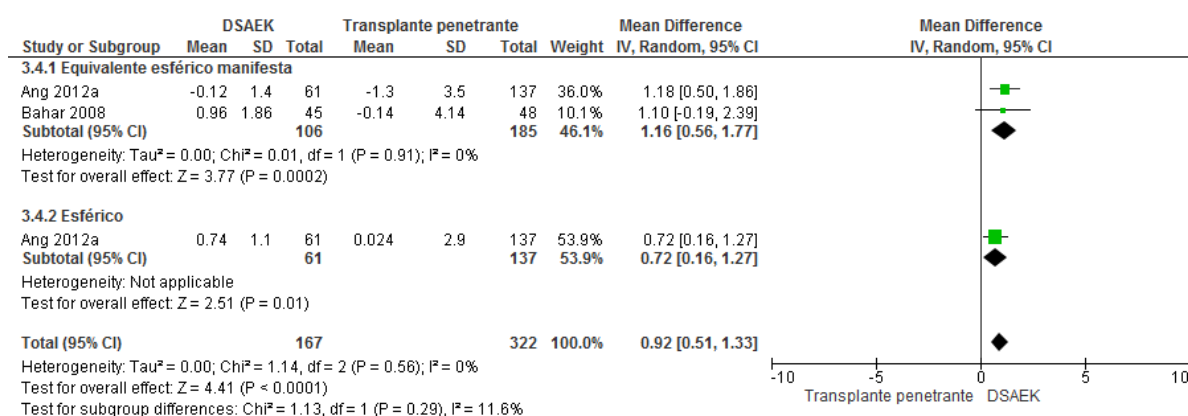


Figura 26. Refração. Metanálise(Ang et al.³² e Bahar et al.²⁶).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSAEK quando comparado ao transplante penetrante em relação ao desfecho refração equivalente esférico manifesta (MD 1.16 IC 95% [0.56, 1.77], $p = 0.0002$, $I^2 = 0\%$). Na representação de metanálise de Ang et al.³² houve diferença estatisticamente significativa em relação à refração esférico (MD 0.72 IC 95% [0.16, 1.27]).

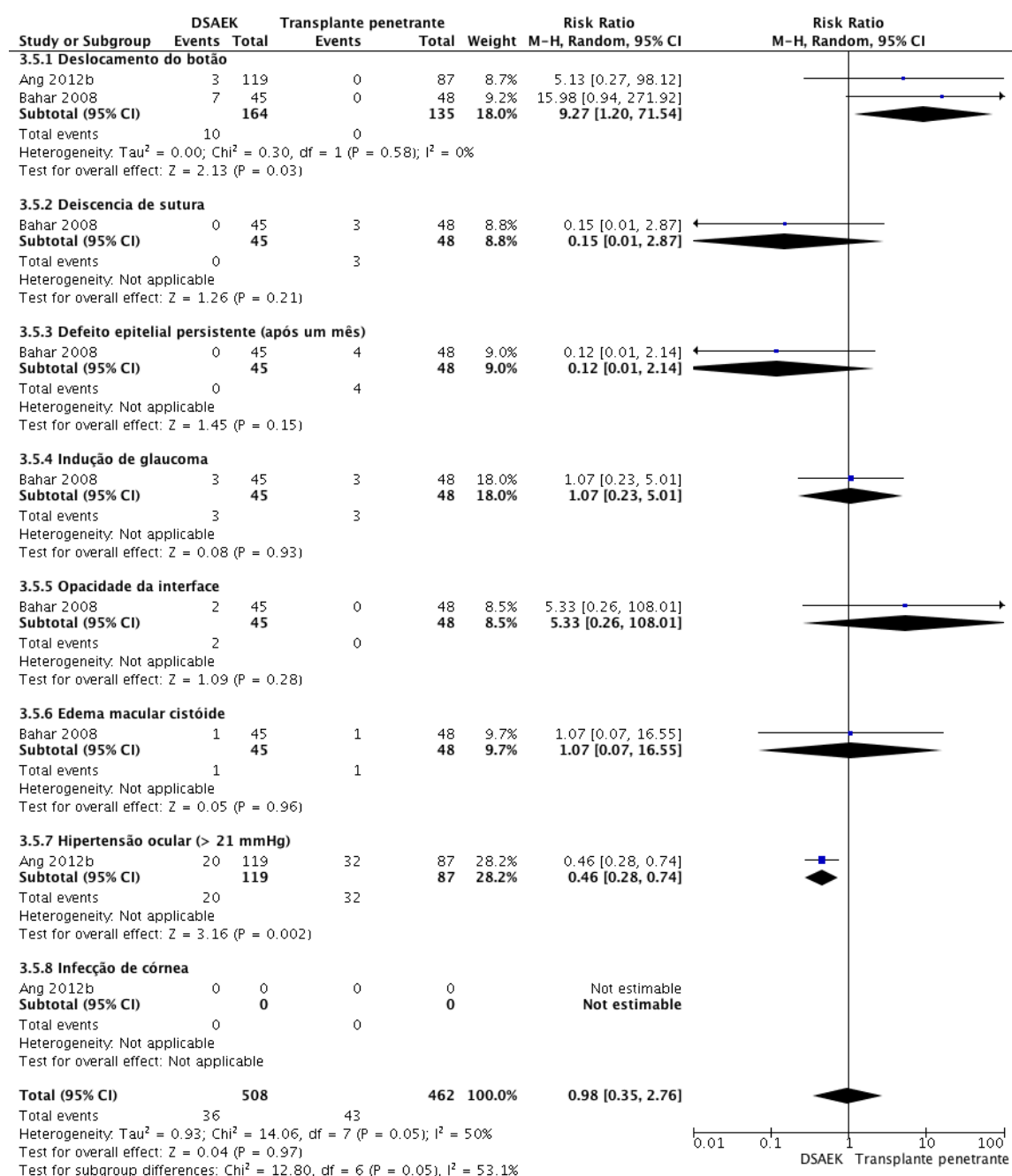


Figura 27. Complicações. Metanálise(Ang et al.^{32,33} e Bahar et al.²⁶).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável ao transplante penetrante quando comparado ao DSAEK em relação ao desfecho do subgrupo de complicações pós-operatórias deslocamento de botão, pois na técnica penetrante é retirado todo o botão corneal (RR 9.27 IC 95% [1.20, 71.54]). Não houve diferença estatisticamente significativa nas seguintes análises de subgrupo referente às complicações: deiscência de sutura (RR 0.15 IC 95% [0.01, 2.87]); defeito epitelial persistente (após um mês) (RR 0.12 IC

95% [0.01, 2.14]); indução de glaucoma RR 1.07 IC 95% [0.23, 5.01]; opacidade da interface (RR 5.33 [IC 95% 0.26, 108.01]); edema macular cistóide (RR 1.07 [IC 95% (0.07, 16.55)]). Na representação de metanálise³³, houve diferença estatisticamente significativa favorável ao DSAEK quando comparado ao transplante penetrante (RR 0.46 [IC 95% 0.28, 0.74]).

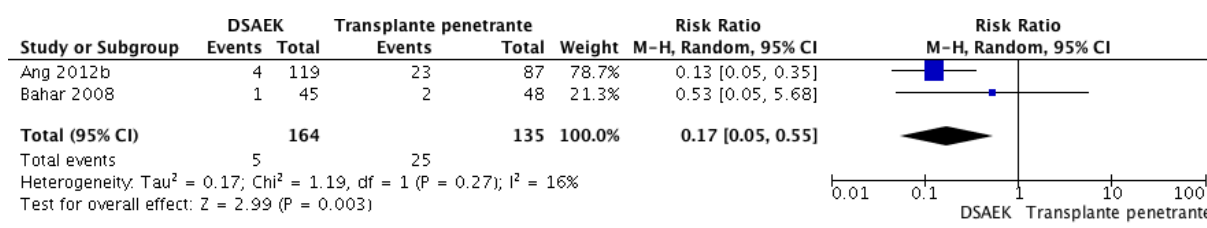


Figura 28. Rejeição entre três anos. Metanálise (Ang et al.³³ e Bahar et al.²⁶).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSAEK quando comparado ao transplante penetrante em relação ao desfecho rejeição entre três anos (RR 0.17 [IC 95% 0.05, 0.55], $p = 0.03$; $I^2 = 16\%$). O número necessário para tratar é de 6,5, ou seja, precisamos tratar 6,5 pacientes com a técnica ceratoplastia endotelial automatizada (DSAEK) para salvarmos um paciente da rejeição.

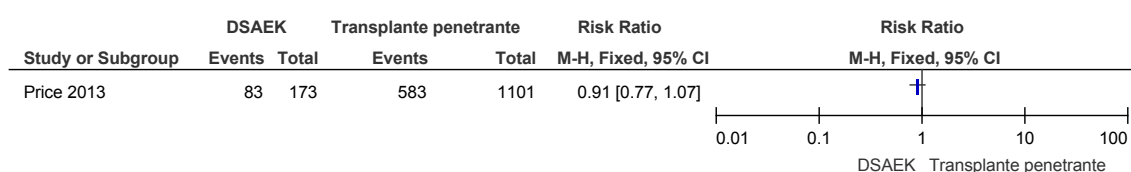


Figura 29. Perda endotelial. Representação de metanálise (Price et al.²⁸).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSAEK quando comparado ao transplante penetrante em relação ao desfecho perda endotelial (RR 0.91 [IC 95% 0.77, 1.07]).

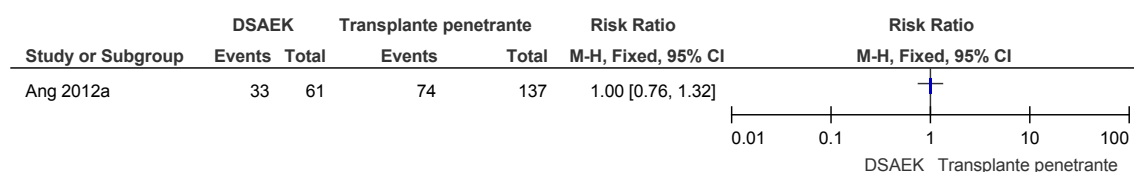


Figura 30. Porcentagem de mudança na acuidade visual. Representação de metanálise (Ang et al.³²).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos DSAEK e transplante penetrante em relação ao desfecho mudança na acuidade visual (RR 1.00 IC 95%[0.76,1.32]).

4) Ceratoplastia endotelial DLEK *versus* DSEK

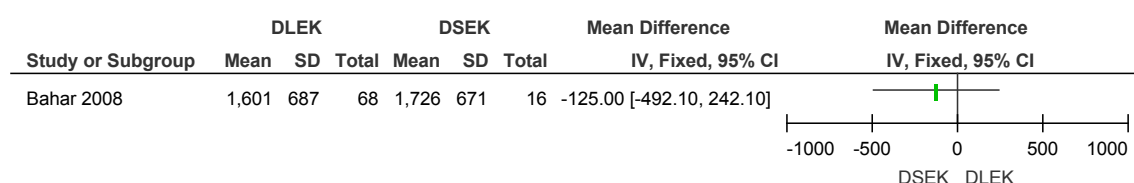


Figura 31. Contagem de células endoteliais. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSEK quando comparado ao DLEK em relação ao desfecho contagem de células endoteliais (RR-125 IC 95%[-492.10, 242.10]).

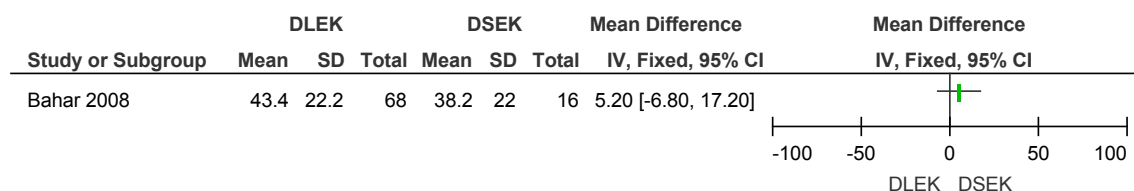


Figura 32. Perda endotelial em percentagem. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSEK quando comparado ao DLEK em relação ao desfecho perda endotelial em percentagem (RR 5.20 IC 95%[-6.80,17. 20]).

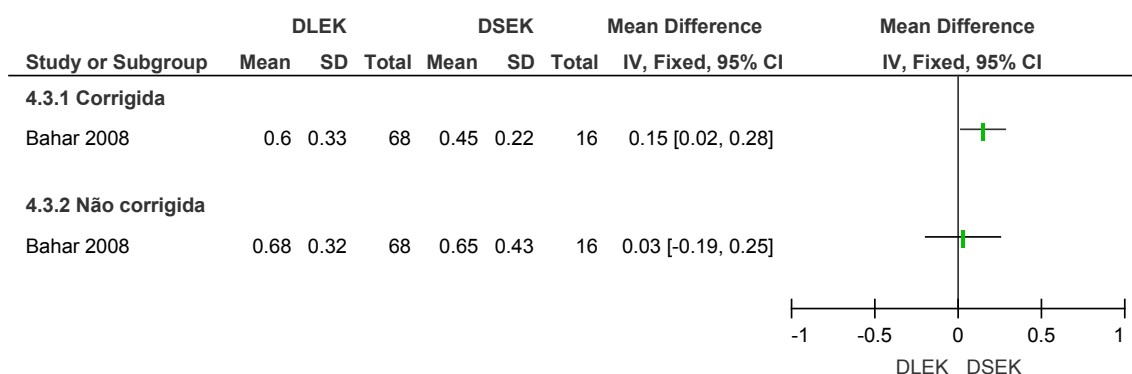


Figura 33. Acuidade visual (LogMAR). Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSEK quando comparado ao DLEK em relação ao desfecho acuidade visual não corrigida (RR 0.03 IC 95 %[-0.19,0. 25]), porém, houve diferença estatisticamente significativa no desfecho acuidade visual corrigida (RR 0.15 IC 95% [0.02, 0.28]).

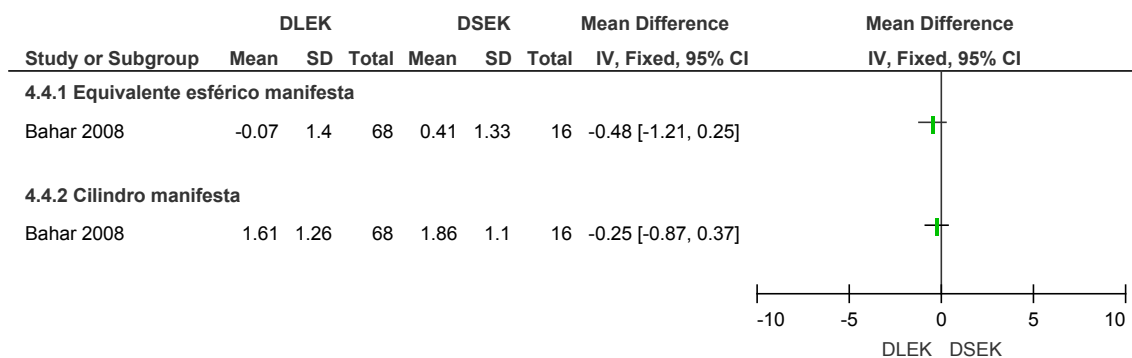


Figura 34. Refração. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSEK quando comparado ao DLEK em relação ao desfecho refração com os subgrupos equivalente esférico manifesta (RR -0.48 IC 95%[-1.21, 0.25]) e cilindro manifesto(RR -0.25 IC 95 %[-0.87,0. 37]).

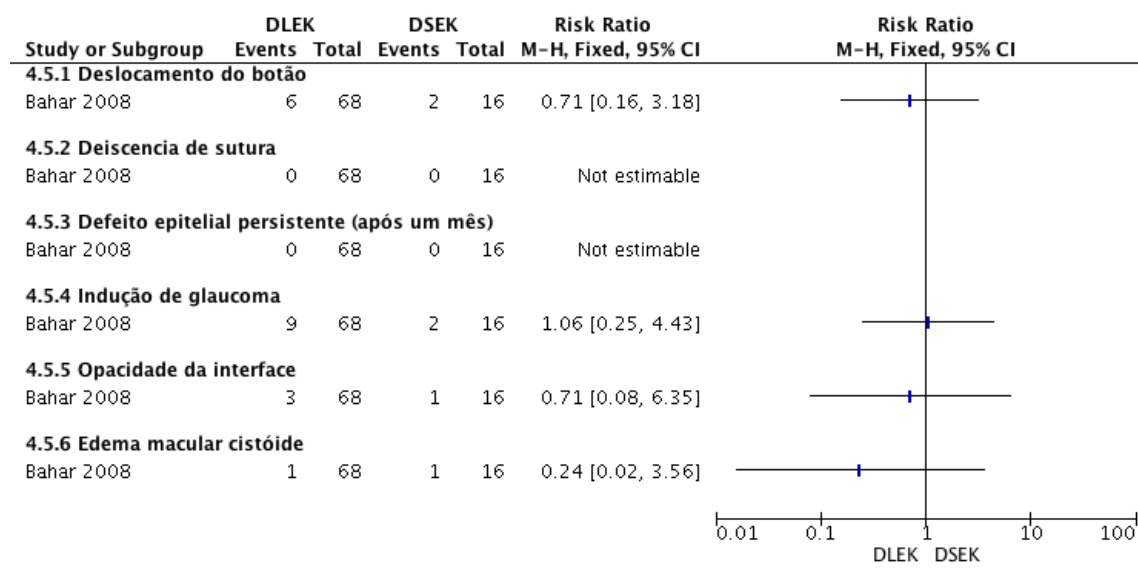


Figura 35. Complicações. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas DLEK em relação ao DSEK quanto às subcategorias deslocamento de botão (RR 0.71 IC 95% [0.16, 3.18]), indução de glaucoma (RR 1.06 IC 95% [0.25, 4.43]), opacidade da interface (RR 0.71 IC 95% [0.08, 6.35]), edema macular cistóide (RR 0.24 IC 95% [0.02, 3.56]).

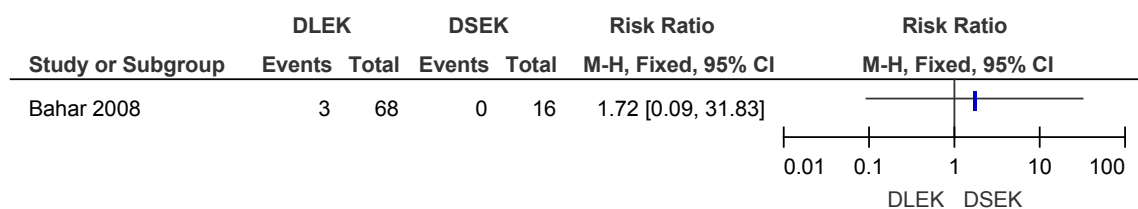


Figura 36. Rejeição aguda. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas DSEK e DLEK em relação ao desfecho rejeição aguda (RR 1.72 IC 95% [0.09, 31.83]).

5) Ceratoplastia endotelial DLEK *versus* DSAEK

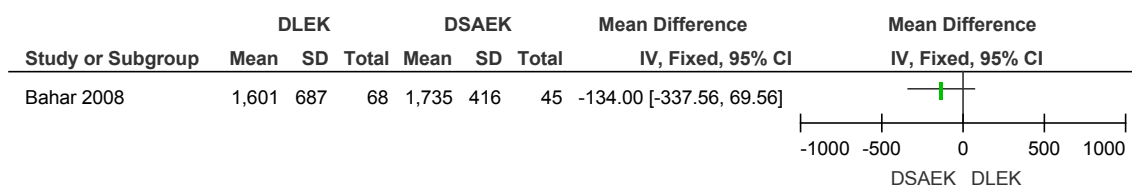


Figura 37. Contagem endotelial. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas DSAEK e DLEK em relação ao desfecho contagem de células endoteliais (RR-134.00 IC 95 %[-337.56, 69.56]).

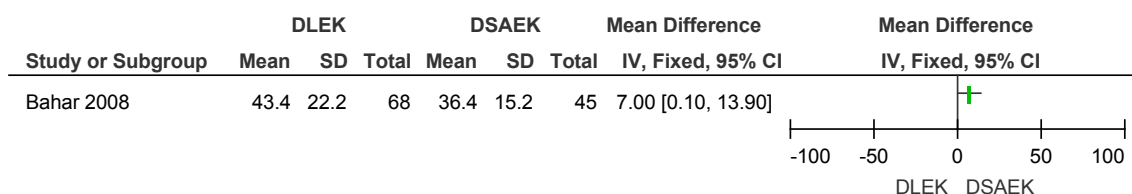


Figura 38. Perda endotelial em percentagem. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSAEK quando comparado ao DLEK em relação ao desfecho perda endotelial em percentagem (RR 7.00 IC 95% [0.10,13. 90]).

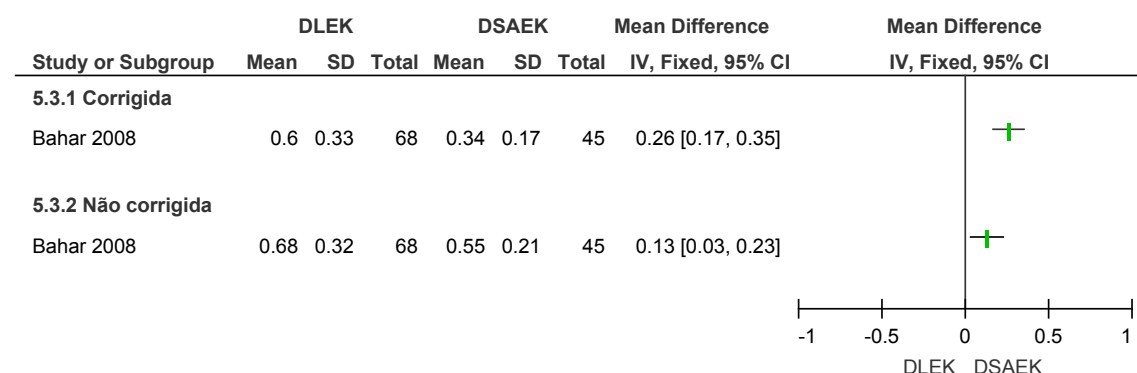


Figura 39. Acuidade visual. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSAEK quando comparado ao DLEK em relação ao desfecho acuidade visual corrigida (MD 0.26 IC 95% [0.17, 0.35]) e acuidade visual não corrigida (MD 0.13 IC 95% [0.03, 0.23]).

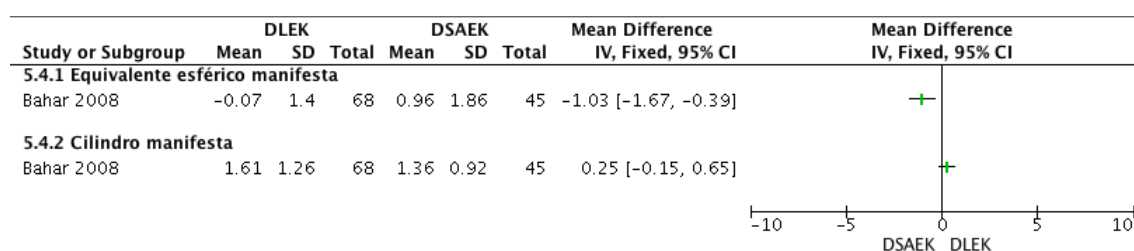


Figura 40. Refração. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DSAEK quando comparada ao DLEK em relação ao subgrupo equivalente esférico manifesta (MD -1.03 IC 95% [-1.67, -0.39]). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados em relação ao cilindro manifesta (MD 0.25 IC 95% [-0.15, 0.65]).

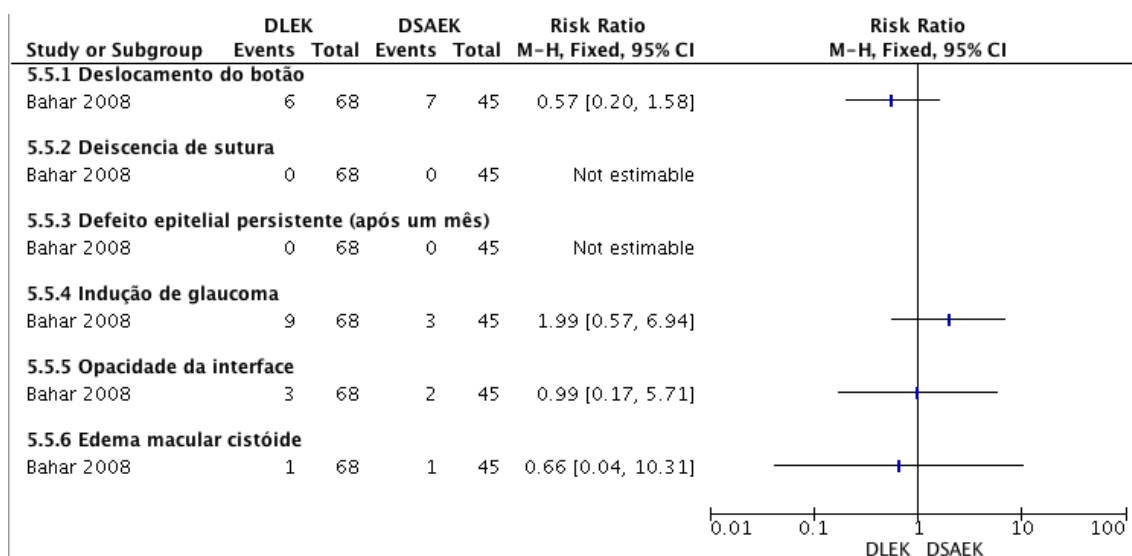


Figura 41. Complicações. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas DLEK em relação ao DSAEK quanto às subcategorias deslocamento de botão (RR 0.57 IC 95% [0.20, 1.58]), indução de glaucoma RR 1.99 IC 95% (0.57, 6.94), opacidade da interface (RR 0.99 IC 95% [0.17, 5.71]), edema macular cistóide (RR 0.66 IC 95% [0.04, 10.31]).

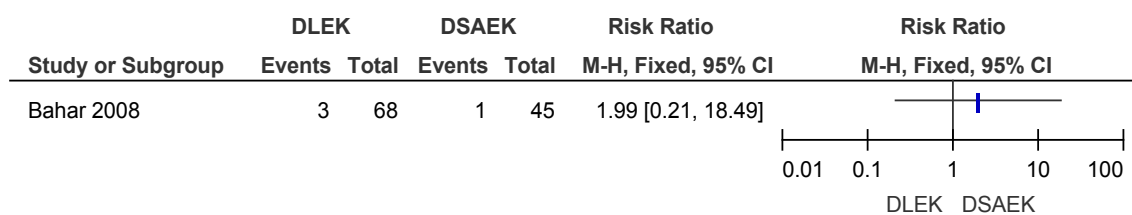


Figura 42. Rejeição aguda. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas DSAEK e DLEK em relação ao desfecho rejeição aguda (RR 1.99 IC 95% [0.21, 18.49]).

6) Ceratoplastia endotelial DSEK *versus* DSAEK

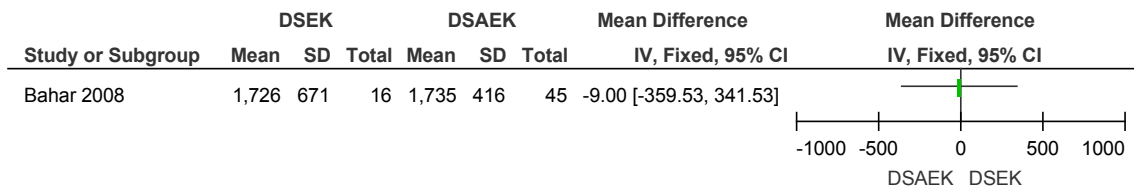


Figura 43. Contagem de células endoteliais. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre a técnica DSAEK quando comparado ao DSEK em relação ao desfecho contagem de células endoteliais (MD -9.00 IC 95%[-359.53,341. 53]).

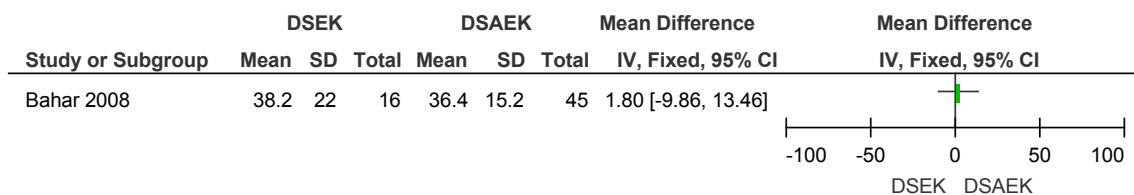


Figura 44. Perda endotelial em porcentagem. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶)

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre a técnica DSAEK quando comparado ao DSEK em relação ao desfecho perda endotelial em porcentagem (MD 1.80 (IC 95% [-9.86,13. 46])).

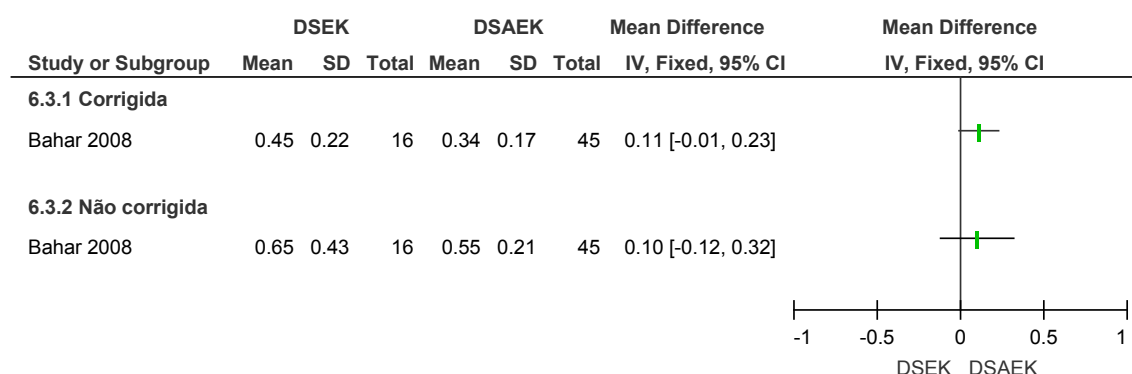


Figura 45. Acuidade visual. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre a técnica DSAEK quando comparado ao DSEK em relação ao desfecho acuidade visual corrigida (MD IC 95% 0.11 [-0.01, 0.23]) e não corrigida (MD IC 95% [-0.12, 0.32]).

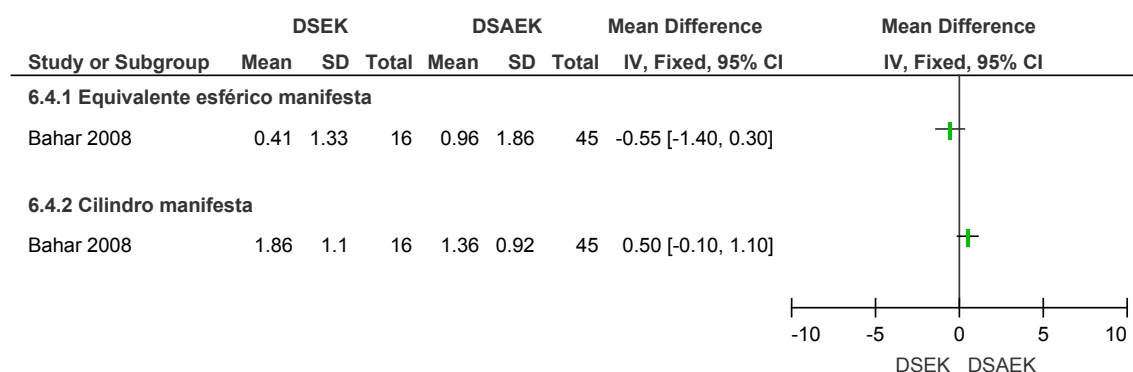


Figura 46. Refração. Representação de metanálise (Baharet al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre a técnica DSAEK quando comparado ao DSEK em relação ao desfecho refração equivalente esférico manifesta (MD -0.55 IC 95% [-1.40, 0.30]) e cilindro manifesta (MD 0.50 IC 95% [-0.10, 1.10]).

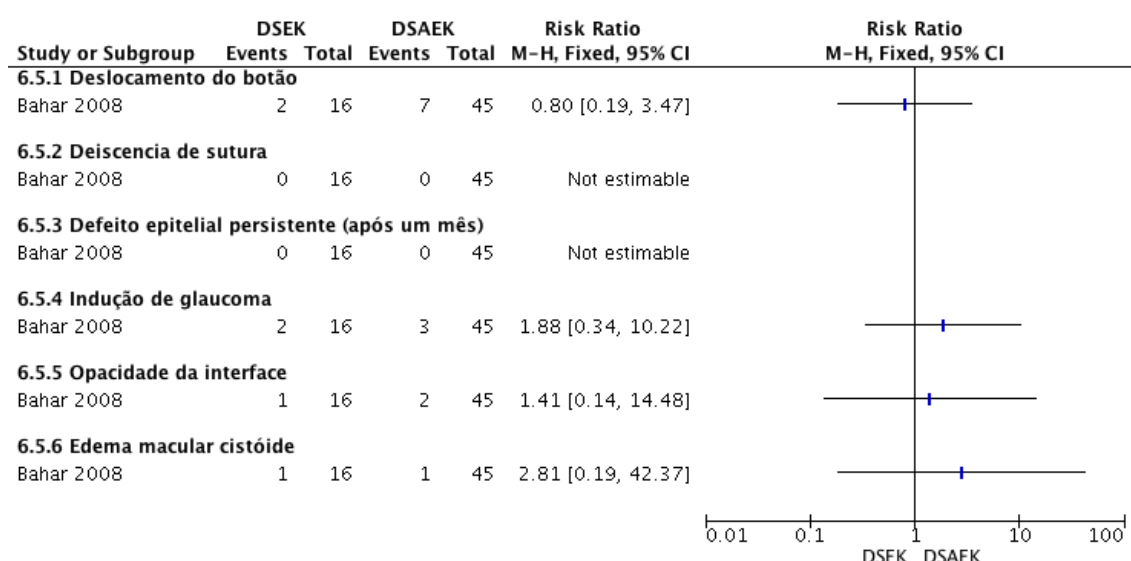


Figura 47. Complicações. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significante entre as técnicas DSEK em relação ao DSAEK quanto às subcategorias deslocamento de botão (RR 0.80 IC 95 % [0.19, 3.47]), indução de glaucoma (RR 1.88 IC 95 % [0.34, 10.22]), opacidade da interface (RR 1.41 IC 95 % [0.14, 14.48]), edema macular cistóide (RR 0.19 IC 95 % [0.19, 42.37]).

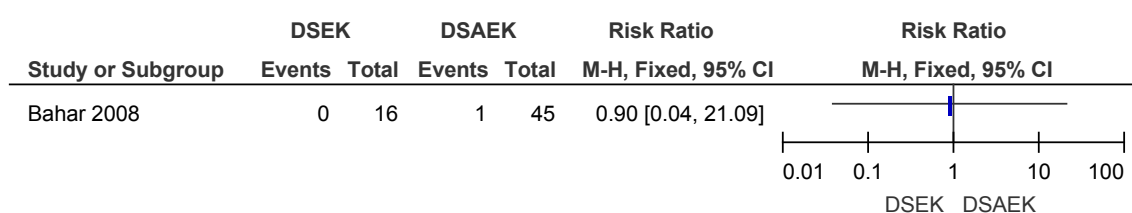


Figura 48. Rejeição aguda. Representação de metanálise (Bahar et al.²⁶).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significante entre a técnica DSAEK quando comparado ao DSEK em relação ao desfecho rejeição aguda (RR 0.90 IC 95% [0.04, 21.09]).

7) Ceratoplastia endotelial DSEK e DLEK versus transplante penetrante

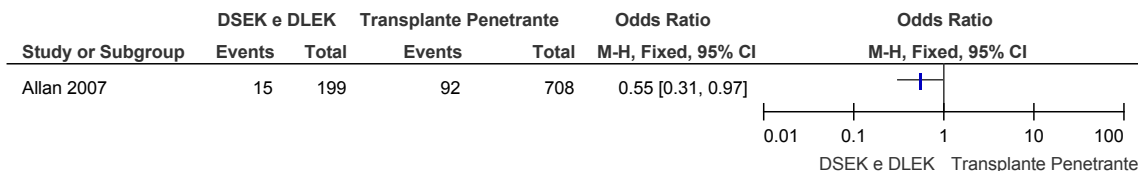


Figura 49. Rejeição. Representação de metanálise (Allan et al.²⁹).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável tanto à técnica endotelial DSEK quanto à DLEK quando comparadas ao transplante penetrante em relação ao desfecho rejeição (RR 0.55 IC 95% [0.31, 0.97]).

8) Ceratoplastia endotelial DMEK versus transplante penetrante

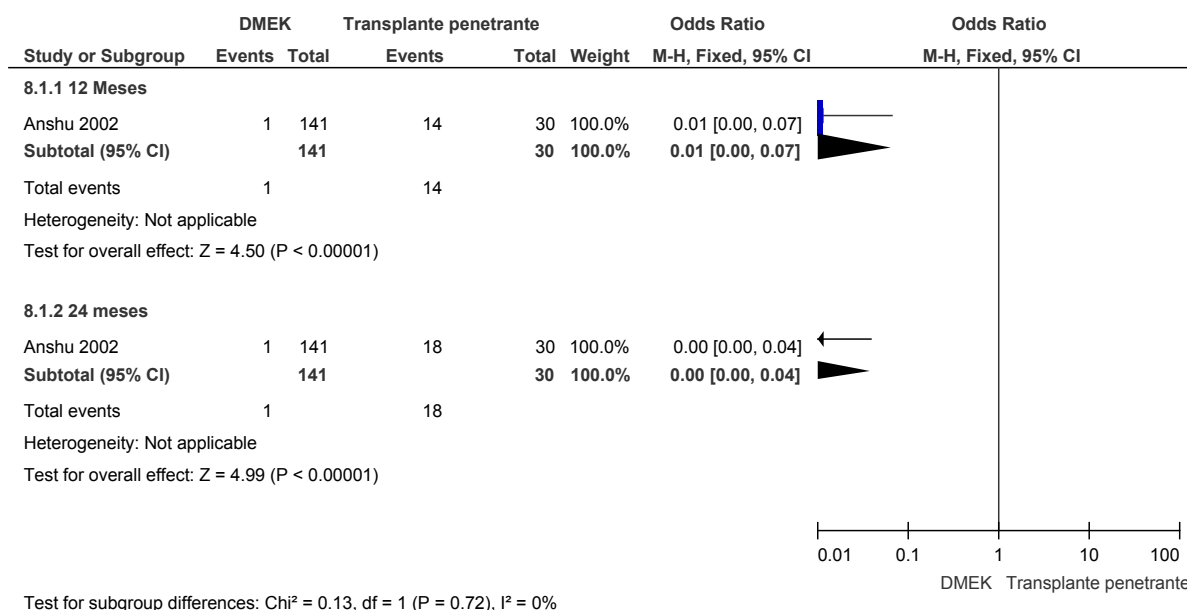


Figura 50. Rejeição. Representação de metanálise (Anshu et al.³⁴).

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável à técnica DMEK, quando comparada ao transplante penetrante em relação ao desfecho rejeição 12meses (RR 0.01 IC 95% [0.00, 0.07]) e rejeição 24 meses (RR 0.00 IC 95% [0.00, 0.04]).

9) Ceratoplastia endotelial DMEK *versus* DSEK

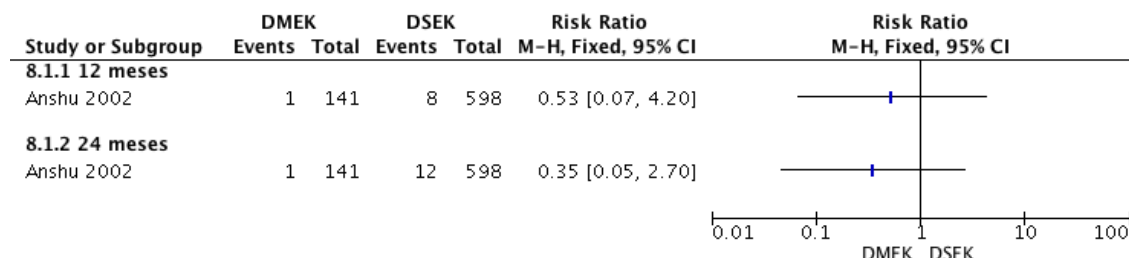


Figura 51. Rejeição. Representação de metanálise (Anshu et al.³⁴).

Comentários: não houve diferença estatisticamente significativa entre a técnica DMEK quando comparada ao DSEK em relação ao desfecho rejeição nos subgrupos 12 meses (RR 0.53 IC 95% [0.07, 4.20]) e 24 meses (RR 0.35 IC 95% [0.05, 2.70]).

10 Ceratoplastia endotelial (todas) *versus* transplante penetrante

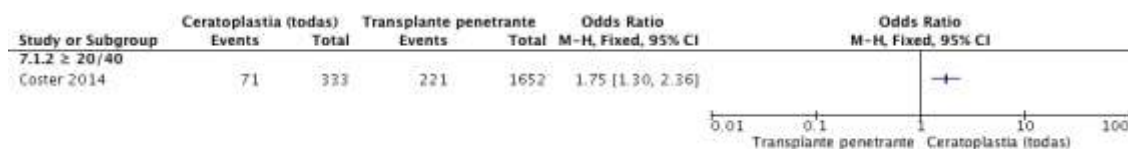


Figura 52. Acuidade visual e alívio da dor. Representação de metanálise (Coster et al.³⁰)

Comentários: houve diferença estatisticamente significativa favorável a todas as técnicas de ceratoplastia endotelial comparadas ao transplante penetrante em relação ao desfecho melhora da acuidade visual definida como $\geq 20/40$ e alívio da dor (OR 0.31 IC 95% [0.24, 0.41]).

5 DISCUSSÃO

Nas últimas duas décadas, uma nova abordagem tem sido feita para as descompensações corneais resultantes de doenças endoteliais que são as EKs. Cirurgiões oftalmológicos de todo o mundo têm visto com entusiasmo os resultados de trabalhos publicados que mostraram dados favoráveis a esta nova técnica de transplante de córnea, quando comparados à técnica PK, que ainda é considerada uma técnica segura e a mais utilizada em todo o mundo³⁰. Em 2009, mais de 40% dos transplantes de córnea nos Estados Unidos foram feitos usando esta nova abordagem cirúrgica³⁵. Países como Austrália, Canadá, Reino Unido, também têm aumentado a proporção das EKs^{36,37}. Acontece que a maioria desses estudos são de menor nível de evidência (e.g., estudos controlados e coortes históricos) com tamanho amostral muito reduzido. A maioria dos estudos únicos-centro com possíveis vieses de seleção, provocando incerteza sobre a eficácia e segurança do procedimento realizado em pacientes com ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica. Essa revisão sistemática procurou reunir todos esses tipos de estudo, exceto os do tipo série de casos, que possuísem desfechos avaliados semelhantes e os dados extraídos foram plotados onde representações de metanálise ou metanálises foram feitas e avaliadas.

Dos dez estudos incluídos, apenas um RCT foi encontrado sob a forma de resumo e os outros nove eram estudos de menor evidência científica com baixo tamanho amostral, exceto o trabalho de Coster et al.³⁰, porém, só conseguimos avaliar a acuidade visual corrigida devido à falta de tabelas comparativas entre as técnicas EK e PK. Além disso, os desfechos avaliados são heterogêneos entre os estudos e por serem técnicas cirúrgicas diferentes a possibilidade do mascaramento do cirurgião ou do examinador não se aplica, aumentando assim a chance de vieses de seleção.

Quando comparamos a técnica DLEK *versus* PK em relação aos desfechos: contagem de células endoteliais, perda endotelial em percentagem, complicações pós-operatórias e rejeição aguda, a representação de metanálise com o estudo Bahar et al.²⁶ não apresentou diferença estatisticamente

significante. Em relação ao desfecho positivo acuidade visual corrigida e refração cilindro manifesta mostrou-se favorável à técnica DLEK. Houve também um comparativo entre a técnica DSEK *versus* PK em relação aos mesmos desfechos e não houve diferença estatisticamente significativa em relação à contagem de células endoteliais, perda endotelial em percentagem, acuidade visual (logMAR), complicações pós-operatórias, porém, houve diferença favorável ao desfecho positivo cilindro manifesto.

Nos estudos de Anshu et al.³⁴ e Bahar et al.²⁶ a rejeição aguda em 24 meses foi favorável à técnica DSEK. Com o estudo de Yokogawa et al.²⁷ a representação de metanálise comparando a técnica DSAEK *versus* PK em relação ao desfecho acuidade visual não apresentou diferença significativa entre os grupos. A metanálise dos estudos de Ang et al.³³ e Bahar et al.²⁶ com relação à contagem de células endoteliais um ano após transplante e perda endotelial um ano após transplante foi favorável a técnica DSAEK *versus* PK. Na metanálise dos estudos Ang et al.³² e Bahar et al.²⁶ com relação aos desfechos acuidade visual não corrigida e a refração e seu subgrupo equivalente esférico manifesta foi favorável a técnica DSAEK *versus* PK. Plotamos também os dados dos estudos Ang et al.^{32,33} e Bahar et al.²⁶, em metanálise favorável à técnica DSAEK *versus* PK em relação ao desfecho rejeição entre três anos. Price et al.²⁷ avaliaram a perda endotelial entre os grupos DSAEK e PK e em sua representação de metanálise não houve diferença estatisticamente significativa. Ang et al.³² compararam a porcentagem de mudança na acuidade visual entre os grupos DSAEK e PK e na representação de metanálise não houve diferença estatisticamente significativa. Entre as técnicas endoteliais foram comparados DLEK *versus* DSEK no estudo Bahar et al.²⁶, em relação à contagem de células endoteliais, perda endotelial em percentagem, acuidade visual, refração e seus subgrupos, complicações e rejeição aguda, e não houve diferença significativa.

Na representação de metanálise do estudo Bahar et al.²⁶ quando comparadas as técnicas DLEK *versus* DSAEK foi favorável à técnica DSAEK nos quesitos acuidade visual corrigida, não corrigida e equivalente esférico manifesta. Por fim Bahar et al.²⁶ compararam DSEK *versus* DSAEK em relação

aos mesmos desfechos e na representação de metanálise não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas. Allan et al.²⁹ comparou DSEK e DLEK *versus* PK em relação ao desfecho positivo rejeição e à representação de metanálise foi favorável às duas técnicas de EKs. Anshu et al.³⁴ compararam a técnica DMEK *versus* PK em relação ao desfecho rejeição e sua representação de metanálise foi amplamente favorável ao DMEK. Anshu et al.³⁴ também compararam DMEK *versus* DSEK em relação ao desfecho rejeição, porém, a representação de metanálise não apresentou diferença estatisticamente significativa. Coster et al.³⁰ compararam as técnicas de EKs *versus* PK em relação à acuidade visual e melhora da dor e sua representação de metanálise foi favorável à técnica EKs.

Diferentemente da revisão sistemática que comparou a ceratoplastia endotelial *versus* o transplante penetrante para a distrofia de Fuchs¹⁷, na qual os estudos selecionados abordavam a ceratopatia bolhosa causada pela doença na camada endotelial da córnea, nosso foco foi incluir estudos relacionados com o trauma pós-cirúrgico pseudofácico e afácico. Tivemos o mesmo problema em relação ao nível de evidências dos trabalhos relacionados ao tema, escassez de estudos randomizados, amostragem baixa e curto tempo de seguimento. Foram incluídos 10 estudos sendo um ensaio clínico randomizado sob a forma de resumo, seis estudos do tipo coortes e três estudos controlados. Devido à heterogeneidade dos estudos a maioria dos desfechos foi analisada por representações de metanálise e foi possível somente quatro metanálises que aumentaram a evidência favorável às técnicas EKs em relação ao PK nos desfechos rejeição aguda e rejeição em três anos, contagem de células endoteliais e perda endotelial um ano após o transplante, acuidade visual e refração. Por meio de representações de metanálise entre algumas técnicas de EKs (DLEK, DSEK, DSAEK E DMEK), constatamos maior evidência que DSEK apresenta melhor acuidade visual e equivalente esférico em relação à DLEK. Isso ocorre devido à menor sobra de tecido estromal nas técnicas DSEK, DSAEK e, principalmente, DMEK onde somente a membrana de Descemet é transplantada deixando uma interface hospedeiro/doador livre de opacidades, com rápida recuperação pós-operatória e menos

astigmatismo³⁸. Teoricamente existe um menor risco de rejeição imunológica devido à menor quantidade de tecido transplantada e o endotélio é localizado mais internamente sem contato com o meio externo. Finalmente com o EK, existe um melhor potencial no uso do tecido corneal, pois a parte anterior é utilizada para um determinado paciente e a parte posterior para outro paciente³⁹.

Apesar dos resultados promissores de alguns estudos encorajarem cada vez mais oftalmologistas a praticarem essa nova técnica de transplante a curva de aprendizado e o custo do procedimento ainda são desafios a serem vencidos.

Estudo recente mostrou que EKs são mais caros, principalmente se houver falha do transplante e a necessidade de repetir a técnica, além de oneroso, gera desconforto ao paciente e ao cirurgião. Mesmo feitos por cirurgiões experientes com mais de 100 casos ainda ocorre casos de falência primária do enxerto³⁰. Sendo assim, seria prudente habilitar novos cirurgiões de córnea em centros de referência para melhorar os resultados e evitar o aumento nos custos hospitalares e maior sofrimento dos pacientes.

Mais estudos necessitam ser feitos por cirurgiões experientes com boa amostragem de pacientes e um longo período de acompanhamento, mínimo de cinco anos, acréscimo de desfecho tais como qualidade de vida (melhora da dor pós-operatória, custos) para que as evidências ainda duvidosas possam ser esclarecidas.

Encontramos em nossa pesquisa 32 estudos série de casos com pessoal experiente e habilitado a esse tipo de cirurgia com resultados promissores desta técnica, por isso, possivelmente uma metanálise de série de casos apesar de ser considerado de baixo nível de evidência, poderia complementar nossos estudos acerca do assunto.

O sucesso da técnica empregada pelo cirurgião é diretamente proporcional à sua habilidade e experiência, sendo de extrema importância o modo pelo qual é retirado o tecido doador, com pouca manipulação e também sua inserção dentro do olho receptor, tomando-se o cuidado de posicionar corretamente o botão, aderi-lo com a bolha de ar corretamente e não deixar

restos de viscoelásticos na interface hospedeiro/doador. Quanto mais fino se consegue a lamela doadora melhor o resultado obtido, sendo assim, cada vez mais se busca aprimorar as técnicas de retirada da lamela doadora. Em países de primeiro mundo já é uma realidade essa modalidade de transplante e por isso devemos ampliar o número de cirurgias em nosso país habilitando novos cirurgiões.

A maioria das evidências obtidas nesta revisão procedeu de representações de metanálises, salvo exceções como a comparação do DSAEK e o PK que foram geradas por metanálise em relação à acuidade visual corrigida e perda endotelial em percentagem. Desta forma, é muito improvável que mais estudos comparando o DSAEK e o PK mude a nossa confiança na estimativa de efeito. Entretanto, embora exista uma tendência em nossos achados de que as demais técnicas endoteliais são mais eficazes e seguras quando comparadas ao PK, mais pesquisas com um seguimento maior são necessárias para confirmar a eficácia desta nova modalidade de transplante de córnea. Igualmente, mais pesquisas são propensas a ter um impacto importante sobre a confiança na estimativa do efeito entre as técnicas endoteliais e provavelmente confirmará a superioridade do DMEK em relação à acuidade visual; refração e rejeição.

6 CONCLUSÃO

6.1 Implicação para a prática clínica

Há algumas evidências demonstrando que a ceratoplastia endotelial é mais eficaz e segura quando comparada ao transplante penetrante para a melhora da acuidade visual; rejeição e contagem endotelial corneal na ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica.

Além disso, podemos concluir que:

1. Em relação aos efeitos das técnicas endoteliais quando comparadas ao PK:
 - DLEK foi mais eficaz em relação á acuidade visual corrigida e à refração cilindro manifesta.
 - DSEK foi mais eficaz em relação à refração cilindro manifesto e rejeição em 24 meses.
 - DSAEK foi mais eficaz em relação à acuidade visual não corrigida; rejeição após três anos de transplante; refração equivalente esférico e esférica; contagem de células endoteliais um ano após transplante; perda endotelial após transplante.
 - DMEK é mais eficaz quando comparado ao PK em relação à rejeição.
 - DLEK e DSEK apresentaram similares proporções de complicações.
2. Entre as técnicas endoteliais, temos:
 - DSEK é mais eficaz quando comparado ao DLEK em relação à acuidade visual corrigida.
 - DSAEK é mais eficaz quando comparado ao DLEK em relação à acuidade visual corrigida e perda endotelial em percentagem.

- DSEK é mais eficaz quando comparado ao DLEK em relação à refração.
- DSEK é tão eficaz e seguro quando comparado ao DSAEK em relação à acuidade visual corrigida, refração, complicações, contagem de células endoteliais, perda endotelial após transplante e rejeição após três de transplante.
- As técnicas endoteliais DSEK E DLEK são mais eficazes quando comparadas ao PK em relação ao desfecho rejeição.
- Não há diferença entre a técnica DMEK e a DSEK em relação ao desfecho rejeição.
- DSEK apresentou similares proporções de complicações em relação ao DLEK e DSAEK.

6.2 Implicação para a pesquisa científica

Mais ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar a eficácia da ceratoplastia endotelial quando comparada ao transplante penetrante na ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica, bem como, avaliar o real efeito entre as técnicas endoteliais nessa mesma condição clínica.

7 REFERÊNCIAS

1. Grayson M. *Enfermedades de la Cornea*. 2ª Ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana. 1985.
2. Ayres BD, Rapuano CJ. Refractive power of the cornea. *Compr Ophthalmol Update*. 2006 Sep-Oct;7(5):243-51.
3. Ljubimov AV, Atilano SR, Garner MH, Maguen E, Nesburn AB, Kenney MC. Extracellular matrix and Na⁺,K⁺-ATPase in human corneas following cataract surgery: comparison with bullous keratopathy and Fuchs' dystrophy corneas. *Cornea*. 2002 Jan;21(1):74-80.
4. Gonçalves ED, Campos M, Paris F, Gomes JA, Farias CC. Bullous keratopathy: etiopathogenesis and treatment. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 Nov-Dec;71(6 Suppl):61-4.
5. Ayanniyi AA, Adepoju FG, Ayanniyi RO, Morgan RE. Challenges, attitudes and practices of the spectacle wearers in a resource-limited economy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Jan;17(1):83-7.
6. Gomes JAP, Haraguchi DKM, Zambrano DU, Villavicencio LI, Cunha MC, Freitas D, Punções do estroma anterior no tratamento da ceratopatia bolhosa. *Arq. bras. oftalmol*;63(2):133-7.
7. Wollensak G, Green WR, Seiler T. Corneal myxoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2002 Mar-Apr;46(2):193-7.
8. Sugar A. Surgical trauma: pseudophakic and aphakic corneal edema. In: Krachmer JH. *Cornea*. St. Louis: Mosby; 2004. Chapter 112.
9. Sano FT, Dantas PE, Silvino WR, Sanchez JZ, Sano RY, Adams F et al. Trends in the indications for penetrating keratoplasty. *Arq Bras Oftalmol*. 2008 May-Jun;71(3):400-4.
10. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov;82(11):844-51.
11. Eye Bank Association of America Statistical Report. 2005.
12. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Estatística de transplante (Internet). SÃO PAULO: ABTO; s.d 2011. Disponível em www.abto.org.br.
13. Aiken-O'Neill P, Mannis MJ. Summary of corneal transplant activity Eye Bank Association of America. *Cornea*. 2002 Jan;21(1):1-3.
14. Kubaloglu A, Koytak A, Sari ES, Akyol S, Kurnaz E, Ozerturk Y. Corneal endothelium after deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus: a four-year comparative study. *Indian J Ophthalmol*. 2012 Jan-Feb;60(1):35-40.

15. Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:57-65; discussion 65-6.
16. Price MO, Gorovoy M, Price Jr. FW, Benetz BA, Menegay HJ, Lass JH. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty outcomes compared with penetrating keratoplasty from the Cornea Donor Study. *Ophthalmology* 2010 Mar 19;117(3):438-44.
17. Nanavaty MA, Shortt AJ. Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD008420. doi: 10.1002/14651858.CD008420.pub2.
18. Terry MA. Endothelial keratoplasty: clinical outcomes in the two years following deep lamellar endothelial keratoplasty (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:530-63.
19. Dapena I, Dapena L, Dirisamer M, Ham L, Melles G. Visual acuity and endothelial cell density following Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011 Dec;86(12):395-401.
20. Higgins JP, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
21. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ.* 1994 Nov 12;309(6964):1286-91.
22. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. *Review Manager (RevMan).* 5.0. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
23. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
24. Al-Fayez MF. Keratoplasty vs Penetrating Keratoplasty for Pseudophakic Bullous Keratoplasty. Date and Time: Monday ,21 Oct 2002 10:06-10:14 AM. Location: Orange county Convention Center.
25. Al-Fayez MF. Endokeratoplasty vs penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting; November 15-18, 2003; Anaheim, California. Poster 175.
26. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Slomovic A, Rootman D. Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 2008 Sep;115(9):1525-33.
27. Yokogawa H, Kobayashi A, Saito Y, Yamazaki N, Masaki T, Sugiyama K. Rationale for performing penetrating keratoplasty rather than DSAEK in patients with bullous keratopathy in Japan. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2012 Nov-Dec;43(6):446-51.

28. Price MO, Gorovoy M, Price FW Jr, Benetz BA, Menegay HJ, Lass JH. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: three-year graft and endothelial cell survival compared with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):246-51.
29. Allan BD, Terry MA, Price FW Jr, Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2007 Oct;26(9):1039-42.
30. Coster DJ, Lowe MT, Keane MC, Williams KA, Australian Corneal Graft Registry Contributors. A comparison of lamellar and penetrating keratoplasty outcomes: a registry study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):979-87.
31. van Dooren BT, Saelens IE, Bleyen I, Mulder PG, Bartels MC, Rij GV. Endothelial cell decay after descemet's stripping automated endothelial keratoplasty and top hat penetrating keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Nov 29;52(12):9226-31. doi: 10.1167/iovs.11-8107.
32. Ang M, Mehta JS, Anshu A, Wong HK, Htoon HM, Tan D. Endothelial cell counts after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty in Asian eyes. *Clin Ophthalmol*. 2012a;6:537-44. doi: 10.2147/OPTH.S26343. Epub 2012 Apr 3.
33. Ang M, Mehta JS, Lim F, Bose S, Htoon HM, Tan D. Endothelial cell loss and graft survival after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012b Nov;119(11):2239-44. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.012. Epub 2012 Aug 9.
34. Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):536-40.
35. Bose S, Ang M, Mehta JS, Tan DT, Finkelstein E. Cost-effectiveness of Descemet's stripping endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):464-70.
36. Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, Amiran MD, Rootman DS. The era of lamellar keratoplasty, involving surgical techniques in corneal transplantation: the University of Toronto experience. *Can J Ophthalmol*. 2012 Jun;47(3):287-90.
37. Keenan TD, Jones MN, Rushton S, Carley FM; National Health Service Blood and Transplant Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists. Trends in the indications for corneal graft surgery in the United Kingdom: 1999 through 2009. *Arch Ophthalmol*. 2012 May;130(5):621-8.
38. Terry MA, Ousley PJ. Small-incision deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK): six-month results in the first prospective clinical study. *Cornea*. 2005 Jan;24(1):59-65.
39. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 1998 Nov;17(6):618-26.

APÊNDICE 1. Características e análise do risco de ocorrência de viés nos estudos incluídos

Al-Fayez ^{24,25}				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
Desenho: RCT único-centro. Período: Não reportado Tamanho da amostra: não reportado. Geração da alocação: não reportado (risco incerto de viés). Ocultação da alocação: não reportado (risco incerto de viés). Mascaramento participantes e investigadores: não reportado (risco incerto de viés). Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de viés). Controle de dados incompletos: não reportado (risco incerto de viés). Relato seletivo de desfechos: não reportado (risco incerto de viés). Outros vieses: sem evidências. Análise de intenção de tratar: não reportado. Seguimento: mínimo de 24 meses.	N: 32 pacientes (não reportado quantidade de olhos analisados). Sexo: não reportado. Idade (média) p/ grupo experimental: não reportado Local/Cenário do estudo: não reportado. Crítérios de inclusão: não reportado. Crítérios de exclusão: não reportado.	Grupo A: transplante penetrante (PK) (n = 17); Grupo B: endoceratoplastia (EP) (n=15).	Acuidade visual corrigida, contagem endotelial e refração média esférica.	Em 06/02/2013 foi enviado ao autor email solicitando o artigo na integra sem sucesso.

Risco de viés (Al-Fayez ^{24,25})		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado.
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Risco incerto de viés	Não reportado
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Acuidade visual corrigida; contagem endotelial; refração média esférica
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	NR
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado.

Bahar et al. ²⁶				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
Desenho: estudo clínico controlado não randomizado. Único-centro. Período: fevereiro 2003 até o presente Tamanho da amostra: não reportado. Geração da alocação e Ocultação da alocação: não foi realizado o processo de randomização (alto risco de viés). Mascaramento participantes e investigadores: não foi realizado o processo de randomização. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de viés). Controle de dados incompletos: não teve perdas (baixo risco de viés). Relato seletivo de desfechos: não há evidências de relato seletivo de desfechos (baixo risco de viés). Outros vieses: não há evidências (baixo risco de viés). Análise de intenção de tratar: não reportado. Seguimento: 6 meses.	N: 161 pacientes (177 olhos). Sexo: homens, transplante penetrante (58.3%); DLEK (32.4%); DSEK (56.3%); DSAEK (44.4%). Idade (média) por grupo experimental: a) transplante penetrante, 73.7±9.6 anos; b) DLEK, 76.4±8.3 anos; c) DSEK, 71.1±10 anos; d) DSAEK, 70.2±10.9 anos. Local/Cenário do estudo: Toronto Western Hospital, Toronto, Canadá. Critérios de inclusão: pacientes com edema de córnea secundário causado por distrofia endotelial de Fuch's, ceratopatia bolhosa pseudofacica, ceratopatia bolhosa afática, falência de transplante primário, ou Síndrome irido-corneal endotelial. Critérios de exclusão: não reportado.	Grupo PK, n=48 olhos (48 pacientes) Grupo DLEK, n=68 olhos (68 pacientes) Grupo DSEK, n=16 olhos (16 pacientes) Grupo DSAEK, n=45 olhos (45 pacientes)	Acuidade visual não corrigida e corrigida; exame da lâmpada de fenda (biomicroscopia); tonometria ocular, e fundoscopia.	Em 06/02/2013 enviamos email para o autor questionando se o estudo foi finalizado ou se ainda estava em andamento em 2008. O autor não nos respondeu

Risco de viés (Bahar et al. ²⁶)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	Alto risco de viés	Não foi realizado o processo de randomização.
A ocultação da alocação foi realizada?	Alto risco de viés	Não foi realizado o processo de randomização.
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Não teve perdas.
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não há evidências.
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Acuidade visual não corrigida e corrigida; exame da lâmpada de fenda (biomicroscopia); tonometria ocular, e fundoscopia.
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado.
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado.

Yokogawa et al. ²⁷				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
Desenho: estudo controlado não randomizado. Único-centro. Período: agosto de 2006 a julho de 2010. Justificativa do tamanho da amostra: não reportado. Geração da alocação: N/A. Ocultação da alocação: N/A. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de viés). Controle de dados incompletos: não houve perda de seguimento (baixo risco de viés). Relato seletivo de desfechos: não apresentaram evidências de relato seletivo de desfechos (baixo risco de viés). Outros vieses: não ocorreram. Análise de intenção de tratar: N/A. Seguimento: 6 a 12 meses após a cirurgia.	N: 130 pacientes (136 olhos) no grupo DSAEK (83 olhos de 79 pacientes); 53 olhos de 51 pacientes no grupo PK. Sexo: DSAEK mulheres (23 h e 56 M). PK (26 H e 25 M). Idade (média) por grupo experimental: DSAEK: 72.5±9.1 (45 a 88 anos); PK 71.1±10 (47 a 92 anos). Local/Cenário do estudo. Departamento de Oftalmologia Kanazawa Universidade de Ciência Médica em Kanazawa no Japão. Crítérios de inclusão: pacientes com ceratopatia bolhosa. Crítérios de exclusão: não reportado.	DSAEK (série de casos) 83 olhos PK 53 olhos	Acuidade visual corrigida em seis e doze meses depois do DSAEK e PK	

Risco de viés (Yokogawa et al. ²⁷)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	Não se aplica	Não se aplica
A ocultação da alocação foi realizada?	Não se aplica	Não se aplica
Controle de dados incompletos verificado?	BAIXO	
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não especificado
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Acuidade visual corrigida acompanhada em 6 e 12 meses
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	Alto	Cirurgião sabia da técnica empregada
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Incerto risco de viés.	não reportado

Price et al., 2013 ²⁸				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
Desenho: estudo controlado não randomizado. Multicentrico. Período: junho de 2006 à setembro de 2007. Justificativa do tamanho da amostra: não reportado. Geração da alocação: N/A. Ocultação da alocação: N/A. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de viés). Controle de dados incompletos: perda de seguimento 25% perdas+6,4% óbito = 31.4 % (alto risco de viés). Relato seletivo de desfechos: não apresentaram evidências de relato seletivo de desfechos (baixo risco de viés). Outros vieses: não ocorreram Análise de intenção de tratar: N/A. Seguimento: três anos.	N: 173 pacientes (173 olhos) no grupo DSAEK e; 1101 olhos no grupo PK. Sexo: mulheres (60%). Idade (média) por grupo experimental: DSAEK: 72±11; PK: não reportado. Local/Cenário do estudo: Gorovoy Eye Specialists (Fort Myers, FL) e Price Vision Group (Indianapolis, IN). DSAEK foram comparados a coortes CDS E SMAS. Critérios de inclusão: pacientes submetidos à DSAEK com moderado risco de rejeição endotelial secundários a distrofia de Fuchs ou edema corneal pseudofácico. Critérios de exclusão: glaucoma incontrolável, uveíte incontrolável, 2 ou mais quadrantes de neovascularização, falência primária de enxerto.	DSAEK (série de casos): 173 PK (coorte): 1101 olhos	Perda de células endoteliais e incidência de rejeição endotelial.	Em 21/03/2013 enviamos email para Marianne Price questionando se os participantes do estudo eram os mesmos ou se houve overlap entre os participantes dos estudos Cornea 2007; 26:1039-42. Ophthalmology 2012; 119:536-540. Ophthalmology 2013; 120:246-251. A autora respondeu em 22/03/2013 que 46 olhos DSAEK no artigo Ophthalmology 2013 tiveram overlap com participantes do British Journal of Ophthalmology 2009; 93:391-395.39 Os participantes DLEK do artigo de 2007 foram cruzados com o de 2009 DSEK

Risco de viés (Price et al., 2013 ²⁸)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	N/A	N/A
A ocultação da alocação foi realizada?	N/A	N/A
Controle de dados incompletos verificado?	Alto	Acima de 20%
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não especificado
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Perda de cel endoteliais, incidência de rejeição imunológica,
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	Alto	Cirurgião sabia da técnica empregada
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Incerto risco de viés	Não reportado

Alan et al., 2007²⁹

Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
Desenho:coorte histórico. Multicentrico Período:antes agosto 2004 Tamanho da amostra:nãoreportado. Geração da alocação: N/A Ocultação da alocação:N/A Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de viés). Controle de dados incompletos:menor 20%, 12.5% N 25 olhos(baixo risco de vieses). Relato seletivo de desfechos: não há evidências de relato seletivo de desfechos (baixo risco de viés). Outros vieses: não há evidências(baixo risco de vieses). Análise de intenção de tratar: N/A. Seguimento: 2 anos.	N:199 olhos de 177 pacientes; 174 olhos completaram os 2 anos de estudo. Sexo: mulheres 69% dos transplantes penetrante,70% dos transplantes endotelial Idade (média) por grupo experimental: ceratoplastia endotelial 72anostransplante penetrante 74 anos Local/Cenário do estudo. Moorfields Eye Hospital Portland,OR, Price Vision Group,Indianapolis, IN, Carolina Eye Associates, Pinehurst. NC Departmentof Ophthalmology,SahlgrenskaUniver sity Hospital, Molndal, Sweden. Critérios de inclusão:dados de todos os casos de DLEK ou DSEK para distrofia de Fuchs ou bolhosa. Critérios de exclusão: fatores de risco pré-existente para rejeição enxerto(neovascularização estromal, cirurgia de transplante prévio, inflamação).	DLEK: 151 olhos DSAEK: 48 olhos	Episódios de rejeição	

Risco de viés(Allan et al., 2007 ²⁹)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	Alto risco de viés	Não utilizado.
A ocultação da alocação foi realizada?	Alto risco de viés	Não utilizado.
Controle de dados incompletos verificado?	Baixo risco de viés	Menos de 20% não terminaram 25 ptes
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não especificado
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Dos 199 olhos 15 casos apresentaram rejeição
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	N/A	N/A
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego”para os grupos de alocação?	Incerto	Não reportado

Coster et al., 2014 ³⁰			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
Desenho: coorte histórico. Multicentrico Período: janeiro 1996 a fev2013. Tamanho da amostra: não reportado. Geração da alocação: N/A. Ocultação da alocação: N/A. Mascaramento dos participantes e investigadores: N/A. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de viés). Controle de dados incompletos: N/A. Relato seletivo de desfechos: não apresentaram evidências de relato seletivo de desfechos (baixo risco de viés). Outros vieses: não apresentaram evidências. Análise de intenção de tratar: N/A. Seguimento: 17 anos.	N: 17.065 olhos Sexo: PK(53 homens, 47 mulheres);DALK(61 homens, 39 mulheres);EK(42 homens, 58 mulheres);TOTAL(52 homens, 48 mulheres). Idade (média) por grupo experimental: PK (59); DALK (32); EK (72); TOTAL (61). Local/Cenário do estudo: contribuidores de registros de transplantes de córnea, AUSTRALIA. Critérios de inclusão: pacientes comceratocone,falência primária de enxerto e ceratoplastiabolhosa que foram submetidos a DALK e TP, e edema decórnea persistente secundáriaa distrofia endotelial de Fuchs,falência prévia de transplante eceratopatiabolhosa que foram tratados com DSEK, DSAEK e DMEK. Critérios de exclusão: patchcorneal e transplante de córnea lamelar anterior.	Grupo DALK: n=858 olhos. Grupo TP: 13920 olhos Grupo EK(DSEK,DSAEK e DMEK): 2287olhos	Resultados visuais comparativos Tempo de falência precoce do transplante e razoes p/falência. A função da experiência do cirurgião e a curva de aprendizado para as EK.

Risco de viés (Coster et al., 2014 ³⁰)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	N/A	N/A
A ocultação da alocação foi realizada?	N/A	N/A
Controle de dados incompletos verificado?	N/A	N/A
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não apresentaram evidências.
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Razoes e tempo de falência precoce do transplante,resultados da acuidade visual e a função da experiência do cirurgião e a curva de aprendizado para as EK
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	Incerto risco de viés.	não reportado
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego”para os grupos de alocação?	Incerto risco de viés.	Não reportado

van Dooren et al., 2011 ³¹			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
Desenho: coorte histórico. Único-centro. Período: <i>tophead</i> PK (THPK) desde março 2003 e DSAEK desde outubro 2004. Não foi reportado o término do período de recrutamento. Tamanho da amostra: não reportado. Geração da alocação: N/A. Ocultação da alocação: N/A. Mascaramento dos participantes e investigadores: N/A. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de viés). Controle de dados incompletos: N/A. Relato seletivo de desfechos: não apresentaram evidências de relato seletivo de desfechos (baixo risco de viés). Outros vieses: não apresentaram evidências. Análise de intenção de tratar: N/A. Seguimento: 5 anos.	N: 72 pacientes (72 olhos). Sexo: não reportado. Idade (média) por grupo experimental: não reportado Local/Cenário do estudo: <i>Erasmus Medical Center</i>, Rotterdam, Holanda. Critérios de inclusão: pacientes com edema estroma da córnea persistentes secundária a distrofia endotelial de Fuchs e/ou ceratopatia bolhosa. Critérios de exclusão: outras indicações (retransplantes) e/ou outras patologias; pacientes com acompanhamento menor que seis meses; pacientes com rejeição endotelial manifestado clinicamente durante o período do seguimento da janela pós-operatória.	Grupo DSAEK: n=39 pacientes (39 olhos) Grupo THPK: 33 pacientes (33 olhos)	Avaliação da densidade de células endoteliais, obtidas em diferentes pontos do seguimento, complicações pós-operatórias (rejeição endotelial).

Risco de viés(vanDooren et al. ³¹)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	N/A	N/A
A ocultação da alocação foi realizada?	N/A	N/A
Controle de dados incompletos verificado?	N/A	N/A
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não apresentaram evidências.
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixorisco de viés	Contagem de células endoteliais.
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego”para os grupos de alocação?	N/A	N/A
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego”para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés.	Não reportado

Ang et al., 2012a ³²				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
Desenho: coorte histórico. Único-centro. Período: 2006-2008. Tamanho da amostra: não reportado. Geração da alocação: N/A Ocultação da alocação: N/A Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de vieses). Controle de dados incompletos: N/A. Relato seletivo de desfechos: não apresentaram evidências de relato seletivo de desfechos (baixo risco de viés). Outros vieses: não apresentaram evidências. Análise de intenção de tratar: N/A. Seguimento: 12 meses..	N: 241 pacientes (241 olhos). Sexo: 49% homens e 51% mulheres. Idade (média) por grupo experimental: a) transplante penetrante, 68.4%; b) DSAEK, 65.3%. Local/Cenário do estudo: <i>Singapore National Eye Center</i> , Cingapura. Crítérios de inclusão: pacientes submetidos à DSAEK ou PK pelo qual a indicação cirúrgica era distrofia endotelial de Fuchs ou ceratopatia bolhosa do afácico ou pseudofácico. Crítérios de exclusão: pacientes que não tinham o mínimo de um ano de seguimento pós-operatório.	Grupo DSAEK: n=68 pacientes (68 olhos) Grupo PK, n= 173 pacientes (173 olhos)	Contagem de células endoteliais e seu percentual de perda; sucesso do transplante definido de acordo com a transparência do enxerto e acuidade visual; resultado da refração e complicações.	Em 12/12/2012 nos enviamos um email para Donald Tan questionando se os participantes desse estudo são os mesmos do estudo publicado no <i>Ophtalmology</i> 2012;6:537-544. Tan respondeu dia 13/12/2012 que existiu sim um overlap dos casos entre os dois artigos, mas que os coortes e o tempo do estudo eram diferentes.

Risco de viés (Ang et al., 2012a ³²)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	N/A	N/A
A ocultação da alocação foi realizada?	N/A	N/A
Controle de dados incompletos verificado?	N/A	N/A
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não apresentaram evidências.
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Contagem de células endoteliais e seu percentual de perda; sucesso do transplante definido de acordo com a transparência do enxerto e; acuidade visual; resultado da refração e; complicações.
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado.
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Incerto risco de viés.	Não reportado

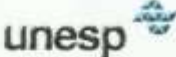
Ang et al. 2012b ³³				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
Desenho: coorte histórico. Único-centro. Período: 1º de abril de 2006 à 1º de abril de 2008. Tamanho da amostra: não reportado. Geração da alocação: N/A Ocultação da alocação: N/A Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de vieses) Controle de dados incompletos: HC. Relato seletivo de desfechos: não apresentaram evidências de relato seletivo de desfechos (baixo risco de vies). Outros vieses: não ocorreu. Análise de intenção de tratar: N/A. Seguimento: 3anos.	N: 206 olhos 119, DSAEK 87 PK. Sexo: homens(99), transplante penetrante(41); DSAEK(58);mulheres (107)transplante penetrante(46);DSAEK(61). Idade (média) por grupo experimental: a) transplante penetrante, 65.2;b) DSAEK(65.5). Local/Cenário do estudo: Singapore National Eye Center. Critérios de inclusão: pacientes submetidos à DSAEK ou PK pelo qual a indicação cirúrgica era distrofia endotelial de Fuchs ou ceratopatia bolhosa do afácico ou pseudoafácico com acompanhamento mínimo de 3 anos. Critérios de exclusão: pacientes que nao tinham o mínimo de 3 anos de seguimento pós-operatório.	119 olhos DSAEK 87 olhos PK	Principal resultado foi contagem de células endotelial e o seu percentual de perda em 3 anos de seguimento. Resultado secundário incluiu sucesso do transplante(transparência do enxerto), complicações e efeitos adversos e acuidade visual em 3 anos de seguimento.	Foi enviado email ao primeiro autor do estudo em 12 de dezembro de 2012 questionando se os participantes do estudo Ang et al.³² são os mesmos deste estudo em questão. O autor respondeu em 13 de dezembro de 2012, dizendo que alguns pacientes primeiro estudo são os mesmos deste estudo, entretanto o período de recrutamento foi diferente.

Risco de viés (Ang et al., 2012b ³³)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	N/A	N/A
A ocultação da alocação foi realizada?	N/A	N/A
Controle de dados incompletos verificado?	Alto	HC
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não especificado
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Foram avaliados contagem de células endoteliais no grupo controle e experimental também foram avaliados a acuidade visual em 3 anos após cirurgia e comparação de eventos adversos e complicações.
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	Incerto risco de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Incerto risco de viés	Não reportado

Anshu et al., 2012 ³⁴				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
Desenho: coorte histórico. Único-centro. Período: fevereiro 2008 à setembro de 2010. Tamanho da amostra: não reportado. Geração da alocação: N/A Ocultação da alocação: N/A Mascaramento dos desfechos a serem avaliados: não reportado (risco incerto de vieses). Controle de dados incompletos: N/A. Relato seletivo de desfechos: não apresentaram evidências de relato seletivo de desfechos (baixo risco de vieses). Outros vieses: não apresentaram evidência. Análise de intenção de tratar: N/A. Seguimento: ≥3 meses.	N: 769 pacientes (769 olhos) Sexo: 56% mulheres no grupo DMEK; 57% no DSEK e 57% no PK. Idade média por grupo experimental: a) transplante penetrante: 73 anos; b) DSEK: 66 anos; c) DMEK: 66 anos. Local/Cenário do estudo: Price Vision Group, Indianapolis, Indiana, EUA. Critérios de inclusão: pacientes submetidos à DMEK: 141 casos foram comparados com coorte de 598 DSEK feitos no mesmo centro e 30 PK. Critérios de exclusão: não reportado	Grupo DMEK: n=141 pacientes Grupo DSEK: n=98 pacientes Grupo PK: n=30 pacientes	O principal resultado foi comparar probabilidade de rejeição entre os diferentes grupos.	

Risco de viés (Anshu et al., 2012 ³⁴)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	N/A	N/A
A ocultação da alocação foi realizada?	N/A	N/A
Controle de dados incompletos verificado?	N/A	N/A
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não especificado
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	REJEIÇÃO.
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	N/A	N/A
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação ?	Incerto risco de viés	Não reportado

ANEXO 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB – UNESP

 Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-8143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br		 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
---	---	--

Botucatu, 01 de outubro de 2.012

OF. 473/2012

Ilustríssima Senhora
Prof^a. Dr^a Regina El Dib
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Prof^a Regina,

Em relação ao Projeto de Pesquisa "Ceratoplastia endotelial para ceratopatia bolhosa pseudofácica e afácica: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados", a ser conduzido por Bruno Harfuch, orientado por Vossa Senhoria, Co-orientada pela Prof^a Dr^a Amélia Kamegasawa, foi por mim analisado e constatado que o presente trabalho se trata de "Revisão Sistemática de Ensaio Clínico Randomizado", **não necessitando de parecer ético.**

Favor desconsiderar o e-mail enviado dia 21/09/2012 ao Sr. Bruno Harfuch.

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP