

# HIPERTENSÃO OCULAR SECUNDÁRIA À INJEÇÃO INTRAVÍTREA DE ANTIANGIOGÊNICO

## OCULAR HYPERTENSION SECONDARY TO INTRAVITREAL INJECTION OF ANTIANGIOGENICS

LUANA MARIA RAMALHO CASTRO SIQUEIRA<sup>1</sup>, LETÍCIA BERNARDINE SILVA ARRUDA<sup>1</sup>, PEDRO HENRIQUE VIANA DE MOURA<sup>2</sup>, JULIANA DE LUCENA MARTINS FERREIRA<sup>3</sup>

1. Acadêmica do curso de graduação de Medicina do Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil; 2. Acadêmico do curso de graduação de Medicina da Universidade Estadual do Ceará; 3. Professora Doutora, Docente da Disciplina de Oftalmologia do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil.

\* Rua João Adolfo Gurgel, 133, Cocó. Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60190-180. [luancastrosiqueira@gmail.com](mailto:luancastrosiqueira@gmail.com)

Recebido em 29/08/2024. Aceito para publicação em 04/09/2024

### RESUMO

Os antiangiogênicos são bastante utilizados na oftalmologia. Eles agem inibindo o fator de crescimento vascular endotelial, reduzindo a formação de neovasos e seu uso pode ocasionar efeitos colaterais, como o aumento da pressão intraocular (PIO), o que pode acarretar o desenvolvimento de glaucoma e perda irreversível da visão. Essa hipertensão ocular pode ser temporária ou requerer intervenção, como medicação ou cirurgia. O objetivo deste estudo é determinar se a injeção intravítrea de antiangiogênicos provoca aumento da PIO. Uma busca literária foi realizada nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Science Direct. Após a aplicação dos critérios, resultou-se em 9 artigos relevantes para a construção da revisão de literatura. O aumento da PIO após injeções de anti-VEGF está associado a fatores de risco como frequência e número total de injeções, glaucoma preexistente e tipo de doença retinal tratada. Embora haja variabilidade entre estudos, sugere-se que injeções repetidas possam desestabilizar a pressão ocular, especialmente em pacientes fíacos. Além disso, foi evidenciado a necessidade de monitoramento entre os pacientes de maior risco. Tais injeções são seguras, mas a elevação da pressão intraocular foi observada nos pacientes. Por isso, é essencial monitorar a PIO, já que esse aumento pode levar a complicações graves, como neuropatia óptica glaucomatosa e perda irreversível da visão.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipertensão ocular; injeção intravítrea; inibidores da angiogênese.

### ABSTRACT

Antiangiogenic drugs are widely used in ophthalmology. They act by inhibiting the vascular endothelial growth factor, reducing the formation of neovessels and their use can cause side effects, such as increased intraocular pressure (IOP), which can lead to the development of glaucoma and irreversible loss of vision. This ocular hypertension can be temporary or require intervention, such as medication or surgery. The aim of this study is to determine whether intravitreal injection of antiangiogenics causes an increase in IOP. A literature search was carried out in the PubMed, Google Scholar and Science Direct databases. After applying the criteria, 9 relevant articles were selected for the literature

review. The increase in IOP after anti-VEGF injections is associated with risk factors such as frequency and total number of injections, pre-existing glaucoma and type of retinal disease treated. Although there is variability between studies, it is suggested that repeated injections can destabilize ocular pressure, especially in phakic patients. In addition, the need for monitoring among patients at higher risk was highlighted. Such injections are safe, but increased intraocular pressure has been observed in patients. It is therefore essential to monitor IOP, as this increase can lead to serious complications such as glaucomatous optic neuropathy and irreversible loss of vision.

**KEYWORDS:** Ocular hypertension; Intravitreal injection; Angiogenesis inhibitors.

### 1. INTRODUÇÃO

Os antiangiogênicos (anti-VEGF) são muito utilizados em tratamentos oftalmológicos e vêm destacando-se por ter seu uso em muitas condições que afetam, principalmente, a retina e a coróide, como edema macular, oclusão de vasos retinianos, degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e hemorragia vítrea. Sua aplicação ocorre por meio de injeções intravítreas (IV) e sua ação via inibição do fator de crescimento vascular endotelial, que leva à diminuição na formação de neovasos. Apesar de não apresentar muitos efeitos colaterais, observa-se uma relação com o aumento da pressão intraocular (PIO), o que leva a um maior risco de desenvolver o glaucoma, que pode acarretar a perda de visão irreversível<sup>1,2,3</sup>.

O objetivo deste estudo é avaliar se a administração de injeções intravítreas de medicamentos antiangiogênicos está associada a um aumento da pressão intraocular (PIO), já que esse aumento pode trazer sérios prejuízos aos pacientes.

As IV de anti-VEGF, como o bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercept, podem causar efeitos adversos, a exemplo de endoftalmite, progressão da catarata, rupturas e descolamentos de retina, cefaleia, hipertensão, nasofaringite, além da elevação sustentada da PIO, em que tal fator pode ser resolvido espontaneamente ou pode necessitar de medicação para reduzi-la ou cirurgia, como trabeculectomia,

trabeculoplastia a laser e iridotomia periférica<sup>2</sup>.

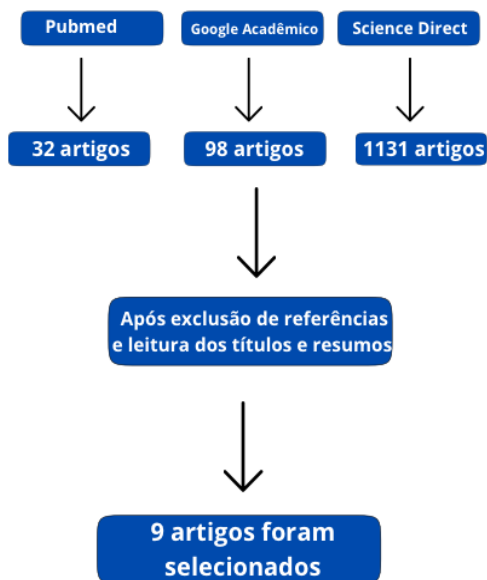
Apesar de não haver consenso acerca desta técnica farmacológica levar à hipertensão ocular, os estudos indicam restrição no escoamento do humor aquoso, podendo ocorrer por toxicidade medicamentosa<sup>1</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura, utilizando as bases de dados das plataformas *PubMed (Medline)*, *Google Acadêmico* e *Science Direct*, com referências publicadas entre os anos de 2009 e 2024. As palavras-chaves foram “Hipertensão ocular secundária à injeção intravítrea de anti-VEGF”. A busca e a seleção dos artigos foram realizadas em 02/07/2024. Os critérios de inclusão foram texto completo, em língua inglesa e portuguesa, ensaio clínico, meta-análise, ensaio clínico randomizado e controlado. Os critérios de exclusão foram artigos repetidos ou com texto completo inacessível.

No banco de dados *PubMed*, foram encontrados 32 artigos. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, restaram 6 referências. No banco de dados *Google Acadêmico*, foram encontrados 98 artigos. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se 85 artigos. No banco de dados *Science Direct*, foram encontrados 1131 artigos. Após os critérios de inclusão e exclusão, limitou-se a 145 artigos.

Os artigos remanescentes das bases de dados foram submetidos à leitura de seus títulos e resumos, selecionando 9 artigos que possuíam temática pertinente.



**Figura 1.** Fluxograma que demonstra a seleção dos trabalhos no presente artigo. **Fonte:** Canva

## 3. DESENVOLVIMENTO

A literatura destaca alguns fatores de risco para a elevação da PIO nos pós IV de anti-VEGF, como a frequência de injeções, número total por paciente, glaucoma preexistente, qual hipótese diagnóstica retiniana, processo e tempo de armazenamento das seringas utilizadas, entretanto existe uma

heterogeneidade entre os estudos, com relação ao tipo de população avaliada, os medicamentos utilizados, a composição e administração dos agentes e duração do acompanhamento. Ressalta-se que a fisiopatologia da hipertensão intraocular secundária à injeção teria a hipótese pelo desequilíbrio entre as pressões do segmento anterior e posterior, o que acarretaria a sobrecarga no fluxo de saída do humor aquoso em pacientes fáticos<sup>1,2,8,9</sup>.

A hipertensão ocular mostrou-se mais evidente em pacientes tratados com IV de corticoides, como a dexametasona, com uma taxa de 38,3% em comparação com os anti-VEGF, como bevacizumabe e ranibizumabe (7,8%)<sup>2</sup>. Já em outro estudo de pacientes com DMRI neovascular, tratados com doses únicas ou combinadas de bevacizumabe, ranibizumabe e pegaptanibe sódico, 5,2% dos 155 olhos apresentaram elevação sustentada da PIO que exigiu tratamento<sup>2</sup>. Ademais, no uso do ranibizumabe administrado mensalmente em pacientes com esse edema macular, percebeu-se o aumento da PIO, principalmente, no 24<sup>o</sup> e 36<sup>o</sup> mês<sup>5</sup>.

Entre os antiangiogênicos, foram comparados o bevacizumabe e aflibercept, relacionado ao efeito causado na PIO, notou-se o dobro de episódios hipertensivos associados ao bevacizumabe. No uso do aflibercept, o pico médio da PIO ficou em 29,7 mmHg e 30,7 mmHg entre os que receberam a outra medicação. Na análise realizada nesse estudo, foi destacada a necessidade de monitoramento regular da PIO nos pacientes submetidos a essas terapias, principalmente entre as pessoas que possuem glaucoma, ou outras doenças oculares, e, dependendo da gravidade e da persistência da elevação da PIO, deve ser realizada a manutenção do tratamento, ao retirar ou manter o medicamento<sup>1</sup>.

Em estudo de Barakat *et al* (2021), comparou-se pacientes que receberam IV de aflibercept com pacientes submetidos a IV de aflibercept associado a CLS-TA (uma suspensão injetável supracoroidal de acetona de triancinolona), destacando a PIO elevada como o evento adverso mais comum, que ocorreu em 3 participantes do grupo aflibercept + CLS-TA e em 1 participante do outro grupo<sup>6</sup>. Lee *et al* (2022) analisaram casos de perda de visão após IV de aflibercept, apontando que 3 dos 12 pacientes estudados apresentaram elevação da PIO após este procedimento<sup>7</sup>.

No estudo de Manresa *et al* (2015), 73 pacientes com DMRI foram tratados com IV de ranibizumab ou pegaptanib sodium, porém em nenhum paciente houve elevação da PIO<sup>8</sup>. No estudo de Spooner *et al* (2020), foram analisados casos de 27 pacientes com edema macular, já previamente submetidos sem sucesso a tratamento com IV de bevacizumab e ranibizumab, e que trocaram o tratamento para aflibercept. Ressalta-se que nenhum dos pacientes analisados apresentou elevação prolongada da PIO<sup>9</sup>.

## 4. DISCUSSÃO

Os resultados revisados demonstram uma variação significativa nos efeitos dos agentes anti-VEGF sobre a

PIO dos pacientes, com algumas terapias apresentando maior risco de elevação da PIO do que outras. Observou-se que os corticoides, como a dexametasona, estão mais frequentemente associados a elevações significativas da PIO, em comparação com os anti-VEGF.

A heterogeneidade nos achados, que variam conforme o tipo de população estudada e o medicamento utilizado, evidencia a dificuldade de se estabelecer diretrizes universais para o manejo da PIO em pacientes submetidos a injeções intravítreas. Em particular, é relevante a necessidade de monitoramento contínuo, principalmente em pacientes com histórico de glaucoma ou outras condições oculares prévias, já que existe a possibilidade de elevações persistentes da PIO, que podem exigir intervenção.

Além disso, a comparação entre diferentes antiangiogênicos, como o bevacizumabe e o aflibercept, sugere que, apesar das diferenças observadas, ambos os medicamentos necessitam de vigilância regular da PIO, reforçando a importância do acompanhamento do paciente durante e após o tratamento.

## 5. CONCLUSÃO

A literatura mundial demonstra que as IV de anti-VEGF são seguras, independente do fármaco escolhido, e seus efeitos adversos são raros. Embora pouco frequente, a PIO elevada foi encontrada em pacientes com alguns fatores de risco, como glaucoma prévio, número elevado de injeções e uso de corticoide IV.

Conclui-se que há relevância em monitorar adequadamente a PIO nos pacientes que utilizam injeções intravítreas anti-VEGF, visto que pode ocorrer em alguns casos e ocasionar sérios prejuízos, a exemplo de neuropatia óptica glaucomatosa e perda irreversível da visão.

## 6. AGRADECIMENTOS

Agradecemos às instituições de ensino envolvidas por fornecerem os recursos necessários para a realização desta revisão, que foi conduzida sem financiamento, e à orientadora que deu todo o suporte para a condução desse artigo.

## 7. REFERÊNCIAS

- [1] Aref AA, Scott IU, VanVeldhuisen PC, *et al.* Intraocular pressure-related events after anti-vascular endothelial growth factor therapy for macular edema due to central retinal vein occlusion or hemiretinal vein occlusion: SCORE2 report 16 on a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(12):1285.
- [2] Williams D, Argáez C. Acute, sustained, intraocular pressure increases following anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a review of clinical evidence and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Feb 5. PMID: 31433611.
- [3] Arjmand P, Yu CW, Popovic MM, *et al.* Prophylactic intraocular pressure lowering measures in anti-vascular endothelial growth factor therapy: a systematic review and

meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2023 May-Jun;68(3):425-45. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.12.002. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36529267.

- [4] Tang B, Yeow CES, Harney F, *et al.* Safety and effectiveness of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for the treatment of refractory cystoid macular oedema (CMO) in Galway University Hospital. *Open Ophthalmol J.* 2022;16(1).
- [5] Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, *et al.* Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2013-22.
- [6] Barakat MR, Wykoff CC, Gonzalez V, *et al.* Suprachoroidal CLS-TA plus intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmol Retina.* 2021;5(1):60-70.
- [7] Lee DJ, Scruggs BA, Sánchez E, *et al.* Transient vision loss associated with prefilled aflibercept syringes. *Ophthalmol Sci.* 2022;2(2):100115.
- [8] Manresa N, Mulero J, Losada M, *et al.* Influence of anti-VEGF about cardiovascular biomarkers in age-related macular degeneration. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(2):228-31.
- [9] Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T, *et al.* Effects of switching to aflibercept in treatment-resistant macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9(1):48-53.