

# Análise da variação da pressão intraocular após injeção intravítrea de ranibizumabe

## *Analysis of intraocular pressure variation after intravitreal injection of ranibizumab*

Ignatz Rohrbacher<sup>1</sup>, Eduardo Soares Maia Vieira de Souza<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** O tratamento com anti-angiogênicos é uma das modalidades mais utilizadas em patologias relacionadas ao edema macular. A injeção intravítrea de um inibidor do VEGF-A tem alta efetividade, porém está relacionada com efeitos adversos, como o aumento da pressão intraocular. O objetivo deste estudo foi avaliar a variação da pressão intraocular (PIO) em pacientes que se submeteram a injeções intravítreas de ranibizumabe, a variação de acordo com facia e com história de injeções prévias. **Métodos:** Este foi um estudo um estudo observacional transversal. Foram incluídos todos os pacientes submetidos a injeções intravítreas com diagnóstico de degeneração macular relacionada à idade exsudativa, oclusão de veia central da retina com edema macular, ou edema macular diabético. A pressão intraocular foi aferida antes da injeção, imediatamente após e 30 minutos após a injeção com tonômetro portátil. **Resultados:** Foram realizadas 143 injeções intravítreas, restando para a análise 96 injeções realizadas em 55 participantes. A comparação entre a PIO antes e 30 minutos após a injeção intravítrea mostrou-se estatisticamente significativa com PIO final maior que a inicial ( $p < 0,0001$ ) em pacientes com edema macular diabético. Pacientes fâcicos e afâcicos não mostraram diferenças significativas com relação a variação da PIO. Quando analisados apenas os participantes que haviam recebido injeções prévias, não foi encontrado uma variação significativa. **Conclusão:** Concluímos neste estudo que existe uma diferença significativa entre a pressão intraocular antes e 30 minutos após a injeção intravítrea de ranibizumabe em pacientes com edema macular diabético, mostrando que esse período de tempo não foi suficiente para a regressão da PIO ao valor pré-injeção. Não encontramos diferenças significativas entre outros grupos, comparação entre fâcicos e afâcicos, nem em pacientes que haviam recebido injeções prévias.

**Descritores:** Pressão intraocular; Injeções intravítreas; Segmento posterior do olho; Saúde ocular; Ranibizumabe

### ABSTRACT

**Objective:** Treatment with anti-angiogenic drugs is one of the most widely used modalities of treatment of macular edema related conditions. Intravitreal injection of a VEGF-A inhibitor is highly effective, but is related to adverse effects such as increased intraocular pressure. The objective of this study was to evaluate intraocular pressure (IOP) variation in patients who underwent intravitreal injections of ranibizumab, variation according to phakic/aphakic and history of previous injections. **Methods:** This was a cross-sectional observational study. All patients submitted to intravitreal injections with diagnosis of exudative age-related macular degeneration, retinal central vein occlusion with macular edema, or diabetic macular edema were included. The IOP was measured before the injection, immediately after and 30 minutes after the injection with a portable tonometer. **Results:** 143 intravitreal injections were performed, with 96 injections performed in 55 participants. The comparison between IOP before and 30 minutes after intravitreal injection showed to be statistically significant with higher than initial IOP ( $p < 0.0001$ ) in patients with diabetic macular edema. Phakic and aphakic patients did not show significant differences regarding IOP variation. When only those participants who had received previous injections were analyzed, no significant variation was found. **Conclusion:** We conclude in this study that there is a significant difference between intraocular pressure before and 30 minutes after intravitreal injection of ranibizumab in patients with diabetic macular edema, showing that this period of time was not sufficient for regression of IOP at the pre-injection value. We did not find significant differences between other groups, comparing phakic and aphakic patients, nor in patients who had received previous injections.

**Keywords:** Intraocular pressure; Intravitreal injections; Posterior eye segment; Ranibizumab

<sup>1</sup> Serviço de Oftalmologia, Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC, Brasil.

<sup>2</sup> Setor de Retina e Vítreo, Serviço de e Oftalmologia, Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 03/10/2017 - Aceito para publicação em 23/11/2017.

## INTRODUÇÃO

O tratamento com anti-angiogênicos é uma das modalidades mais utilizadas em patologias relacionadas ao edema macular, e um dos fatores que leva ao surgimento do edema é a liberação aumentada do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A).<sup>(1)</sup> A injeção intravítrea de um inibidor do VEGF-A tem alta efetividade, porém está relacionada com efeitos adversos, como o aumento da pressão intraocular.<sup>(2)</sup> Esse aumento é considerado transitório, embora novas evidências mostrem que pode continuar de forma sustentada.<sup>(3,4)</sup>

O objetivo deste estudo foi avaliar a variação da pressão intraocular (PIO) em pacientes que se submeteram a injeções intravítreas de ranibizumabe, a variação de acordo com facia e com história de injeções prévias.

## MÉTODOS

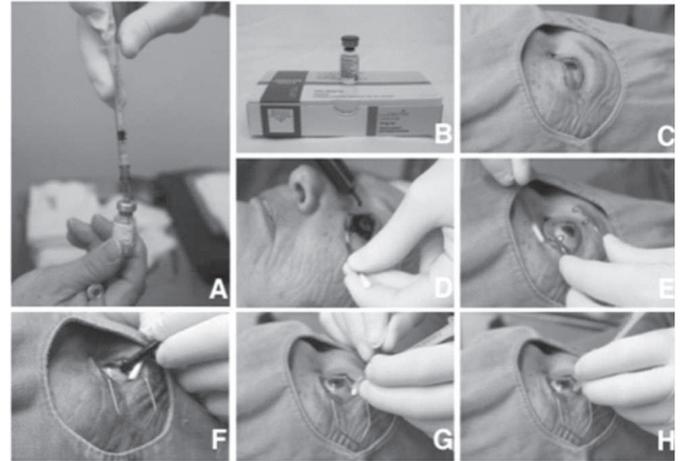
Este foi um estudo observacional transversal com aferições realizadas em um mesmo dia. Foram incluídos todos os pacientes submetidos a injeções intravítreas com diagnóstico de degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa, oclusão de veia central da retina (OVCR) com edema macular, ou edema macular diabético (EMD) no período de janeiro à maio de 2017 no Serviço de Oftalmologia do Hospital Governador Celso Ramos. Foram excluídos da análise os pacientes que possuíam prontuários incompletos ou outras patologias oculares, como glaucoma neovascular, membranas neovasculares relacionadas com estrias angioides ou alta miopia, retinopatia diabética proliferativa. Todos passaram por avaliação oftalmológica prévia, incluindo biomicroscopia com lâmpada de fenda e história de injeções intravítreas, e receberam um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (1.861.123/2016).

A medicação utilizada foi o ranibizumabe (Lucentis® Genentech Inc.) aplicada por um único médico oftalmologista. O protocolo para aplicação tem início com analgesia local com colírio anestésico a base de cloridrato de tetracaína 1%, assepsia e anti-sepsia da pele palpebral, posicionamento de campo cirúrgico, aplicação de iodo-polvidona 5% tópico em conjuntiva, colocação de blefarostato Barraquer e marcação de uma distância de 3,5mm em pseudofácicos e 4mm em fáticos entre limbo conjuntival e esclera no quadrante temporal superior do globo ocular. Aspiração de 0,05ml do medicamento com agulha 18G com filtro e preparação da aplicação com agulha 30G. Um cotonete foi utilizado para tracionar lateralmente a conjuntiva no local da aplicação, a agulha posicionada à 90° e inserida para infundir a medicação. Reposicionamento da conjuntiva com o cotonete após a retirada da agulha. Após o procedimento foi aplicado uma gota de colírio de dexametasona 0,1% com sulfato de neomicina 0,5% e sulfato de polimixina B 600 mil UI% (Figura 1).

A pressão intraocular foi aferida antes da injeção, imediatamente após e 30 minutos após a injeção com tonômetro portátil Tono-Pen AVIA® (Reichert Technologies). Os pacientes recebem orientações quanto a complicações do procedimento e foram orientados a retornar em caso de piora da acuidade visual, dor, desconforto, ou qualquer outro sintoma no olho que recebeu a injeção.

Os dados obtidos foram inseridos em uma planilha do software Numbers 3 OS X® (Apple inc.) e apresentados com médias ± desvio padrão (DP). Foram utilizados os testes Teste t e

o Spearman test para análise das associações entre as variáveis de interesse considerando valores de  $p < 0,05\%$  como significativos.



A. Aspiração da medicação; B. Frasco da medicação; C. Posicionamento do campo cirúrgico; D. Aplicação de iodo polidora 5%; E. Posicionamento do blefarostato; F. Marcação da distância limbo-escleral; G. Tração lateral da conjuntiva; H. Injeção intravítrea da medicação perpendicular à esclera.

**Figura 1:** Fotos descritivas dos passos do protocolo de aplicação de injeções intravítreas.

## RESULTADOS

Foram realizadas 143 injeções intravítreas entre janeiro e maio de 2017. Foram excluídos da análise 17 pacientes por possuírem prontuários incompletos, 10 pacientes com patologias descritas nos critérios de exclusão (2 glaucoma neovascular, 3 membrana neovascular relacionada com estrias angioides, 1 membrana neovascular do alto míope, 4 retinopatia diabética proliferativa), restando para a análise 96 injeções realizadas em 55 pacientes. Os resultados das aferições da pressão intraocular foram descritos na tabela 1.

**Tabela 1**  
**Resultado das aferições da PIO antes, imediatamente após e 30 minutos após a injeção intravítrea de ranibizumabe**

	PIO média
PIO antes da injeção	16,7 mmHg ± 3,14
PIO imediatamente após a injeção	39,98 mmHg ± 8,47
PIO 30 minutos após a injeção	18,11 mmHg ± 3,81

PIO = pressão intraocular; DP= desvio padrão

A média da idade ± DP foi de 70 ± 11 anos, sendo 17 homens e 44 mulheres. A DMRI exsudativa foi o motivo da aplicação em 30 participantes, o EMD em 18, e a OVCR com edema macular em 7. O exame oftalmológico mostrou 17 olhos pseudofácicos e 35 fáticos. Sobre tratamentos prévios, 13 pacientes aplicaram a injeção pela primeira vez, enquanto 42 receberam ao menos uma injeção prévia no mesmo olho com média de 3,27 ± 2,70 injeções.

A comparação entre a PIO antes e 30 minutos após a injeção intravítrea mostrou-se estatisticamente significativa com PIO final maior que a inicial. Pacientes fáccicos e afáccicos não mostraram diferenças significativas com relação a variação da PIO. Quando analisados apenas os participantes que haviam recebido injeções prévias, não fora encontrado uma variação significativa da PIO (Tabela 2).

A subanálise dos grupos mostrou que a PIO antes e 30 minutos após a injeção foi estatisticamente maior no grupo com EMD ( $p < 0,0001$ ), mas não foi significativa no grupo com DMRI ( $p = 0,0514$ ), nem no grupo com OVCR ( $p = 0,0563$ ).

Após a injeção, 5 participantes referiram sintomas irritativos, tais como: sensação de corpo estranho em decorrência de áreas de desepitelização cor-neana. Não foram observadas outras complicações.

**Tabela 2**

**Resultado da análise comparando a PIO antes e 30 minutos após a injeção intravítrea em todos os pacientes, comparando fáccicos e pseudofáccicos, e em pacientes com história de injeções prévias**

	Teste T
Comparação entre a PIO média antes (16,71 mmHg) e 30 minutos após a injeção (18,11 mm Hg)	$p < 0,0001$
Comparação entre a PIO em pacientes fáccicos (1,54 mmHg) e afáccicos (1,04 mm Hg) nos primeiros 30 minutos	$p = 0,430$
	Spearman Test
Relação entre número de injeções prévias e aumento da PIO	$p = 0,884$

PIO = pressão intraocular

## DISCUSSÃO

O aumento da PIO é uma preocupação existente com a aplicação de medicações intravítreas. Vários métodos foram relatados para prevenir ou impedir esse aumento e assim evitar dano. Podemos citar a massagem ocular como procedimento não invasivo, e a paracentese de câmara anterior como procedimento invasivo.<sup>(5)</sup> Não existem dados que comprovem que tais técnicas reduzam o risco de complicações relacionadas ao aumento da pressão, porém pacientes de maior risco podem receber alguma daquelas técnicas para evitar danos.<sup>(5)</sup> O avanço da técnica com a utilização de agulhas mais finas ou confecção de pertuito tunelizado reduzem o refluxo da medicação e de vítreo, o que pode estar relacionado com aumento imediato e transitório da PIO.<sup>(6)</sup>

Nosso estudo identificou um pico inicial imediatamente após a aplicação da injeção intravítrea e a redução em 30 minutos, porém a comparação entre a PIO antes e a PIO após 30 minutos mostrou uma diferença significativa, sugerindo que esse intervalo de tempo não foi o suficiente para a normalização da PIO. A subanálise dos dados mostrou que apenas o grupo com EMD teve uma persistência significativa da PIO após os 30 minutos. Nosso resultado contrasta com outro estudo, que detectou a normalização da PIO dentro de 30 minutos após a injeção de forma geral.<sup>(7)</sup> Sugerimos outros estudos com aferições

em tempos maiores para averiguar o tempo necessário para a normalização da PIO.

Uma metanálise que avaliou a PIO em pacientes que receberam aplicações de anti-VEGF demonstrou um aumento sustentado da PIO a longo prazo, principalmente em portadores de glaucoma.<sup>(8)</sup> O motivo do aumento sustentado da PIO não é completamente compreendido e aparenta ser multifatorial, podendo decorrer da passagem de moléculas de alto peso molecular através da hialóide anterior ou zônula e consequente obstrução ou dano da rede trabecular com aplicações repetidas.<sup>(9-11)</sup> Avaliando os paciente que haviam recebido injeções prévias, nosso estudo não encontrou uma relação significativa entre a variação da PIO e o número de injeções prévias, resultado similar a outro estudo, que mostrou ser de pouca significância a alteração da PIO em pacientes que receberam diversas injeções.<sup>(12,13)</sup> Nossa análise considerou apenas as aferições realizadas no dia das injeções, uma vez que não tivemos acesso aos dados dos pacientes antes de iniciar o tratamento com injeções intravítreas. A comparação feita entre pacientes fáccicos e pseudofáccicos não mostrou diferenças significativas em relação a variação da PIO.

Tivemos como limitação o número reduzido de pacientes e a falta da avaliação do ângulo camerular e outros aspectos dos pacientes, como diagnóstico e tratamento de glaucoma. Sugerimos tal avaliação em estudos futuros com objetivo de análise da variação da pressão intraocular.

## CONCLUSÃO

Concluimos neste estudo que existe uma diferença significativa entre a pressão intraocular antes e 30 minutos após a injeção intravítrea de ranibizumabe em pacientes com edema macular diabético, mostrando que esse período de tempo não foi suficiente para a regressão da PIO ao valor pré-injeção. Não encontramos diferenças significativas entre pacientes com doença macular relacionada a idade, oclusão de veia central da retina, comparação entre fáccicos e afáccicos, nem em pacientes que haviam recebido injeções prévias.

## REFERÊNCIAS

1. Lazzeri S, Ripandelli G, Sartini MS, Parravano M, Varano M, Nardi M, et al. Aflibercept ad-ministration in neovascular age-related macular degeneration refractory to previous anti-vascular endothelial growth factor drugs: a critical review and new possible approaches to move forward. *Angiogenesis*. 2015; 18(4):397-432.
2. Myers L, Almeida D, Abràmoff MD. Intravitreal injection technique: a primer for ophthalmology residents and fellows [Internet]. *EyeRounds.org*. [cited 2015 Jan 6]. Available from: <http://www.EyeRounds.org/tutorials/intravitreal-injection/>.
3. Hoang QV, Jung JJ, Mrejen S, Freund KB. Influence of axial length and post injection reflux on sustained intraocular pressure elevation as a result of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2014; 34(3):519-24.
4. SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. The link between intravitreal antivascular endothelial growth factor injections and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014; 25(2):127-33.
5. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014; 34 Suppl 12:S1-S18.

6. Merani R, Hunyor AP. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. *Int J Retina Vitreous*. 2015; 21;1:9.
7. Lim HB, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Short-Term Visual Acuity and Intraocular Pressure Changes and Their correlation after anti-vascular endothelial growth factor injection. *Ophthalmologica*. 2016; 236(1):36-42.
8. Zhou Y, Zhou M, Xia S, Jing Q, Gao L. Sustained elevation of intraocular pressure associated with intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 39301.
9. Menke MN, Salam A, Framme C, Wolf S. Long-term intraocular pressure changes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Ophthalmologica*. 2013; 229(3):168-72.
10. Reis GM, Grigg J, Chua B, Lee A, Lim R, Higgins R, et al. Incidence of intraocular pressure elevation following intravitreal ranibizumab (lucentis) for age-related macular degeneration. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017; 11(1): 3-7.
11. Dedania VS, Bakri SJ. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-vegf agents: What Is the Evidence? *Retina*. 2015; 35(5):841-58.
12. Nariani A, Williams B, Hariprasad SM. Long-term effect of anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure. *Indian J Ophthalmol*. 2016; 64(9): 643-7.
13. Yu AL, Seidensticker F, Schaumberger M, Welge-Lussen U, Wolf A. Evaluation of intraocular pressure elevation after multiple injections of intravitreal ranibizumab. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:743-7.

---

**Autor correspondente:**

Ignatz Rohrbacher

Rua Irmã Benwarda, 297 – Centro – Florianópolis, SC, Brasil.

CEP - 88015-270.

E-mail ignatz.rohrbacher@gmail.com