



## ***Efeitos Adversos da Aplicação de anti-VEGF Intravítreo no Tratamento da Retinopatia Diabética***

Flavia Avelino Galvão de Moura<sup>1</sup>, Camila dos Santos Marotta<sup>1</sup>, Emília Aurea Alves Rodrigues<sup>1</sup>, Luísa Pereira Ribeiro<sup>1</sup>, Milena Andrade Spinelli<sup>1</sup>, Maurício Cupello Peixoto<sup>1</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p200-209>

Artigo recebido em 12 de Agosto e publicado em 02 de Outubro

### *Revisão Integrativa da Literatura*

#### **RESUMO**

A retinopatia diabética é uma complicação microvascular relacionada à cronicidade da Diabetes Mellitus, importante doença metabólica que acomete a população a nível mundial. No contexto do tratamento desta complicação, surge como inovação de proposta terapêutica a utilização de aplicações intravítreas de anti-VEGF. Muitos estudos abordam a eficácia desta modalidade terapêutica, no entanto, ainda carecem informações acerca dos possíveis efeitos colaterais relacionados ao uso desta substância. Neste sentido, o presente estudo consiste em uma revisão integrativa que tem por objetivo identificar, a partir da literatura, a ocorrência de efeitos adversos do tratamento da retinopatia diabética com anti-VEGF. Para tal, foram utilizadas as bases de dados PubMed e BVS e a correlação entre os seguintes DeCS e operadores booleanos Diabetic Retinopathy AND VEGF Receptor AND Adverse Event. Diante da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 10 artigos. A partir do estudo foi possível identificar que os principais efeitos adversos relatados foram o aumento da pressão intraocular, dor ocular, hemorragia intravítrea e descolamento da retina. Outros efeitos locais e sistêmicos foram citados, no entanto, não foi possível confirmar a relação de causalidade entre eles, sendo necessários mais estudos clínicos que permitam identificar melhor os efeitos colaterais e os riscos relacionados a esta modalidade terapêutica.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus; Retinopatia Diabética; anti-VEGF; Efeitos Adversos

## **Adverse Effects of anti-VEGF Intravitreal Injections Therapy in the treatment of Diabetic Retinopathy**

### **ABSTRACT**

Diabetic retinopathy is a microvascular complication related to the chronicity of Diabetes Mellitus, an important metabolic disease that affects the population worldwide. In the context of treating this complication, the use of intravitreal applications of anti-VEGF appears as an innovative therapeutic proposal. Many studies address the effectiveness of this therapeutic modality, however, there is still a lack of information about the possible side effects related to the use of this substance. In this sense, the present study consists of an integrative review that aims to identify, based on the literature, the occurrence of adverse effects from the treatment of diabetic retinopathy with anti-VEGF. To this end, the PubMed and BVS databases were used and the correlation between the following MeSH and Boolean operators Diabetic Retinopathy AND VEGF Receptor AND Adverse Event. Given the application of the inclusion and exclusion criteria, 10 articles were selected. It was identified that the main adverse effects reported were increased intraocular pressure, eye pain, intravitreal hemorrhage and retinal detachment. Other local and systemic effects were mentioned, however, it was not possible to confirm the causal relationship between them, requiring more clinical studies to better identify the side effects and risks related to this therapeutic modality.

**Keywords:** Diabetes Mellitus; Diabetic Retinopathy; anti-VEGF; Adverse Effects

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

O Diabetes Mellitus (DM) consiste em uma síndrome metabólica de etiologia múltipla que decorre da produção inadequada da insulina, seja em aspecto quantitativo ou qualitativo, levando a um quadro de resistência insulínica. Esta condição é caracterizada pela elevação crônica da glicemia e frequentemente encontra-se acompanhada de outras patologias, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemias, entre outras<sup>1</sup>.

Atualmente, o DM configura-se como uma epidemia mundial visto que apresenta elevadas taxas de prevalência e de incidência, além de considerável dificuldade de controle<sup>2</sup>. Esta realidade impacta a saúde pública de forma global e representa um importante desafio para os usuários, profissionais da saúde e gestores uma vez que afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes e exerce importante impacto econômico para o indivíduo e para a sociedade<sup>2,3</sup>. Estes desafios são ainda maiores diante das complicações relacionadas ao não tratamento ou ao tratamento inadequado da doença<sup>4</sup>.

Neste contexto, uma das complicações tardias relacionadas ao tratamento inadequado desta comorbidade é a retinopatia diabética, que pode ocorrer em concomitância com outras afecções oftalmológicas como o glaucoma e a catarata, e pode contribuir para déficits visuais parciais ou totais<sup>5</sup>.

A retinopatia diabética trata-se de uma das complicações microvasculares de longo prazo mais comuns e específicas da Diabetes Mellitus e pode resultar em cegueira completa<sup>6</sup>. Após 15 anos de doença, estima-se que aproximadamente 80% de portadores de DM tipo 2 e praticamente todos os indivíduos portadores de DM tipo 1 cursarão com algum grau de retinopatia e que grande parte deles evoluirá para a forma mais grave da doença: a retinopatia diabética proliferativa<sup>7,8</sup>.

Os estágios desta complicação podem ser reconhecidos clinicamente por meio da avaliação do fundo de olho, sendo a terceiro e último deles o estágio proliferativo, que é marcado pela presença de neovascularização da retina, disco óptico e íris<sup>9</sup>. Este estágio pode cursar com descolamento de retina e com hemorragia vítrea que, associados às áreas de isquemia, liberam um fator angiogênico denominado VEGF (*vascular endothelial growth factor*)<sup>10</sup>. A síntese e liberação de VEGF, neste contexto, é regulada pela hipóxia e sua função consiste em estimular a neovascularização na área exposta, o que tende a ocorrer de forma muito intensa e, por este motivo, pode levar à perda visual irreversível<sup>11,12</sup>.

Tendo em vista este mecanismo fisiopatológico, atualmente são utilizados como estratégia terapêutica medicamentos que possuem como princípio de atuação a inibição do fator de crescimento endotelial, os anti-VEGF. Estes medicamentos constituem a primeira linha para o tratamento de condições como o edema macular diabético, o edema macular relacionado à veia retiniana, e a neovascularização coroidal miópica. Sua utilização apresenta os melhores resultados no que se refere à preservação e restauração da visão, ademais, a terapia pode ser realizada em caráter monoterápico ou em associação com outros medicamentos como anticorpos monoclonais e/ou fotocoagulação<sup>13,14</sup>.

Diante do exposto, e considerando a crescente utilização desta modalidade terapêutica para o tratamento da retinopatia diabética na contemporaneidade, muito se discute acerca dos benefícios obtidos por meio do tratamento com anti-VEGF. Por este motivo, torna-se também importante conhecer os possíveis riscos e efeitos adversos relacionado ao uso desta substância. Assim sendo, o presente estudo tem por objetivo identificar, a partir da literatura, a ocorrência de efeitos adversos do tratamento da retinopatia diabética com anti-VEGF.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma Revisão Integrativa (RI) da Literatura. Este método de pesquisa consiste em um abordagem de análise ampla acerca de um determinado tema a partir do conhecimento extraído de outras fontes bibliográficas. Neste contexto, permite reunir dados da literatura teórica e do conhecimento empírico uma vez que é capaz de contemplar em seu escopo tanto estudos experimentais quanto não-experimentais<sup>15</sup>. Uma vez que possui como intuito a síntese do conhecimento de maneira sistemática, ordenada e abrangente, esta metodologia facilita a análise de informações de maneira crítica e objetiva pelos profissionais. Desta maneira, possibilita que os conhecimentos adquiridos sejam posteriormente implementados à prática assistencial<sup>16</sup>.

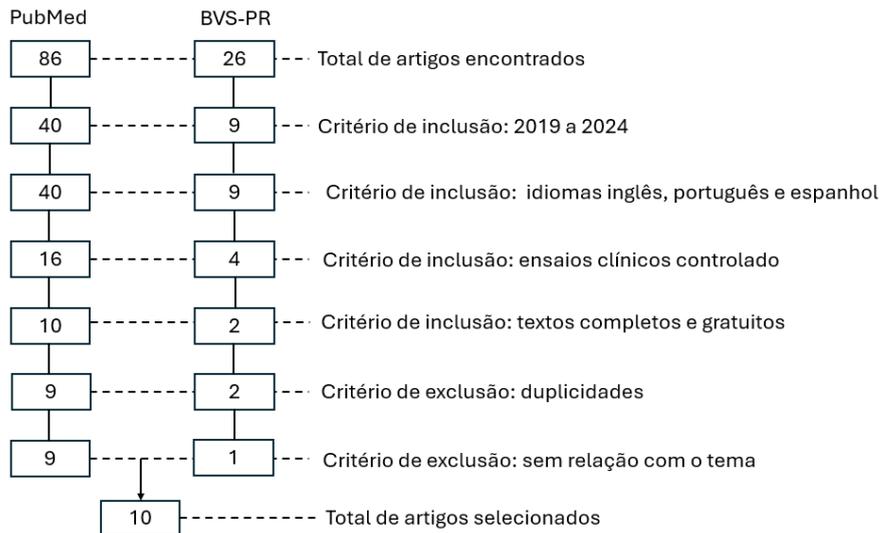
Vale destacar que para a realização da presente RI foram seguidas as seguintes etapas: 1) delimitação do tema e da questão de pesquisa; 2) escolha das fontes de dados, das palavras-chave e dos critérios de inclusão e exclusão de estudos; 3) busca e categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos e armazenamento dos dados; 5) interpretação dos resultados; 6) síntese e interpretação do conhecimento<sup>17</sup>

Para a pesquisa foram utilizadas as bases de dados PubMed e Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS-PR), empregando-se a seguinte combinação dos descritores em saúde (DeCS) e operadores booleanos: Diabetic Retinopathy AND VEGF Receptor AND Adverse Event. Como critérios de inclusão foram considerados artigos completos e gratuitos de ensaios clínicos controlados publicados em português, inglês e espanhol, respeitando o corte temporal de 2019 a setembro de 2024. Foram excluídas as duplicidades e os artigos que não apresentaram correlação com a temática pesquisada.

## **RESULTADOS**

Ao todo foram encontrados 112 artigos e, a partir dos critérios de inclusão e de exclusão preestabelecidos para a realização do estudo, foram selecionados 10 artigos. O detalhamento encontra-se na *figura 1*

**Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos**



Fonte: Elaboração própria

Em seguida, para a organização e análise dos dados foi elaborada uma tabela com as seguintes informações: autores e ano de publicação, efeitos positivos e/ou indicadores de eficácia e efeitos adversos. Estas informações encontram-se na Tabela 1

**Tabela 1 – Síntese das pesquisas analisadas**

Autores e ano de publicação	Efeitos positivos ou indicadores de eficácia do anti-VEGF	Eventos adversos (EA) e/ou Reações adversas (RA)
Sugimoto M, <i>et al.</i> (2022)	-Melhor acuidade visual corrigida -Diminuição da espessura central da retina	-RA grave: catarata, infarto cerebral, oclusão arterial da retina e descolamento da retina, aumento da pressão intraocular, dor ocular, IAM, paralisia facial, -Não houve relatos de infecção
Brown DM, <i>et al.</i> (2022)	-Melhora da acuidade visual corrigida em relação ao valor basal -Diminuição da espessura do subcampo central -Diminuição da persistência do líquido subretiniano ou intrarretiniano	-Catarata, descolamento de retina, ruptura de retina, uveíte, infecção ocular, edolftalmite
Jhaveri CD, <i>et al.</i> (2022)	-Melhora na acuidade visual -Diminuição da espessura do subcampo central da retina	-EA Aflibercept: Morte devido a causa vascular potencial ou causa desconhecida, derrame não fatal, IAM não fatal, Hipertensão, endolftamia, hemorragia vítrea, inflamação ocular, <b>elevação da pressão intraocular (principal)</b> , neovascularização da íris, glaucoma
Braimah IZ, <i>et al.</i> (2022)	-Melhora da acuidade visual corrigida -Diminuição da espessura da mácula central	-Aumento da pressão intraocular em pacientes que tinham glaucoma -Aumento da pressão arterial em paciente portador de HAS -Perda transitória de memória
Braimah IZ, <i>et al.</i> (2019)	-Melhora significativa na acuidade visual corrigida -Redução da espessura foveal do subcampo central	-Hemorragia subconjuntival. Elevação da pressão intraocular, dor ocular leve.
Silva R, <i>et al.</i> (2022)	-Alterações na melhor acuidade visual corrigida -Oclusão total de lesões polipoidais -Diminuição da espessura macular central	-Nenhum evento ocular grave foi registrado  -A maioria dos EA foram documentados como não relacionadas ao medicamento -O EA mais frequente a dor ocular
Barakat MR, <i>et al.</i> (2021)	-Melhora da acuidade visual corrigida	-Não foram observados EA graves relacionados ao tratamento  -Os EA oculares foram baixos nos dois grupos  -EA catarata: sem relação com o medicamento  -Elevação da PIO: relacionado ao medicamento
Figueiredo N, <i>et al.</i> (2020)	-Melhora significativa da acuidade visual -Diminuição da espessura do subcampo central -Diminuição do índice de vazamento panretiniano em relação ao valor basal	-Não houve EA graves -Dois pacientes morreram, o que não se deu por EA do medicamento (um por falência múltipla de órgãos devido à idade avançada (93 anos) e outro por causa desconhecida provavelmente relacionada à DM)
Cornish EE, <i>et al.</i> (2023)	-Diminuição da espessura da mácula central -Melhora da acuidade visual	-Hemorragia intravítrea, agravamento da catarata, -Um paciente foi internado no hospital para tratamento de cardiopatia isquêmica (tinha o diagnóstico prévio da doença)
Blome S, <i>et al.</i> (2019)	-Melhora da acuidade visual corrigida	-EA oftalmológicos: edolftalmite, uveíte e ruptura da retina -EA sistêmicos: morte, doença cardiovascular, câncer, doença hematológica. Sem relação com o uso do medicamento

Fonte: banco de dados dos autores

Com base nos artigos avaliados, observou-se que não houve diferença significativa no que diz respeito a eficácia da monoterapia isolada com anti-VEGF em relação à associação terapêutica desta substância com corticoides ou anticorpos monoclonais. Neste sentido, todos os estudos destacaram como principal indicador de eficácia do anti-VEGF a melhora da acuidade visual corrigida e diminuição da espessura central da retina.

Em relação aos efeitos adversos, o principal encontrado foi o aumento da pressão intraocular (PIO), citado em cinco dos artigos analisados. Neste contexto, dois dos artigos citam que os pacientes que cursaram com elevação da PIO possuíam diagnóstico prévio de glaucoma.

Em segundo lugar, apareceram com mais frequência os seguintes efeitos adversos: dor ocular, descolamento de retina, hemorragia intravítrea, inflamações oculares e agravamentos da catarata. Cada um destes eventos foi citado em três artigos. Em relação à catarata, o relato desta como efeito adverso foi controverso uma vez que não foi explicitado em todos os estudos se o agravamento foi de fato relacionado à terapia anti-VEGF ou atrelado a diagnóstico prévio e ao curso natural da doença.

Foram citados com menor frequência de efeitos adversos oftalmológicos a infecção ocular e a neovascularização da íris

Ocorrências sistêmicas importantes também foram identificados nos participantes dos estudos e citadas, como: paralisia facial, Infarto cerebral, infarto agudo do miocárdio, aumento da pressão arterial e perda transitória da memória e morte. No entanto, faz-se importante destacar que todos os pacientes que cursaram com complicações sistêmicas possuíam diagnóstico prévio de outra doença de base e/ou idade muito avançada. Desta forma, apesar de citadas nos estudos, não foi estabelecida relação de causalidade entres estes desfechos e as aplicações intravítrea de anti-VEGF

Apenas um estudo relatou a inexistência de efeitos adversos oftalmológicos ou sistêmicos, durante a terapia com anti-VEGF

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados deste estudo evidenciam que o tratamento com terapia anti-VEGF apresenta resultados promissores e eficazes no que diz respeito ao tratamento da retinopatia diabética. Entretanto, faz-se necessários mais estudos clínicos que permitam identificar melhor os efeitos colaterais e os riscos relacionados a esta modalidade terapêutica.

## **REFERÊNCIAS**

1. Chacra AR. Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes sobre o diagnóstico e classificação do Diabetes Melito e tratamento do diabetes tipo 2. Revista da Associação Médica Brasileira. 2001 Mar;47(1):14–5.

2. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. www.who.int. 2023. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. McLellan KCP, Motta DG, Lerario AC, Campino ACC. Custo do atendimento ambulatorial e gasto hospitalar do Diabetes Mellitus tipo 2. Saúde em Revista. 2006; 8(20):37-45.
4. Costa AF, Flor LS, Campos MR, Oliveira AF, Costa MFS, Silva RS, et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. Cad Saúde Pública 2017; 33:e00197915
5. Casarin DE, Donadel G, Dalmagro M, Oliveira PC de, Ceranto D de CFB, Zardeto G. Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção / Diabetes mellitus: causes, treatment and prevention. Brazilian Journal of Development [Internet]. 2022 Feb 9;8(2):10062–75. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/43837/pdf>
6. Bosco A, Lerário AC, Soriano D, Santos RF dos, Massote P, Galvão D, et al.. Retinopatia diabética. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2005Apr;49(2):217–27. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302005000200007>
7. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2004;27:2540-53.
8. Mendanha DB de A, Abrahão MM, Vilar MMC, Nassaralla Junior JJ. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. Rev brasoftalmol [Internet]. 2016Nov;75(6):443–6. Available from: <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20160089>
9. Corrêa ZM da S, Eagle Jr R. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. Arq Bras Oftalmol [Internet]. 2005May;68(3):410–4. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27492005000300028>
10. Stanford MR. The pathogenesis of diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2004;88(4):444-5.
11. Jousen A, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. FASEB. 2004;18(12):1450-2.
12. Valiatti FB, Crispim D, Benfica C, Valiatti BB, Kramer CK, Canani LH. Papel do fator de crescimento vascular endotelial na angiogênese e na retinopatia diabética. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2011Mar;55(2):106–13. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000200002>
13. Costa Filho JR, Santini KR, De Menezes AB, Soares FL, De Souza JVF, Costa R de S, et al. Terapia antiangiogênica na Retinopatia Diabética: uma revisão de

- literatura. Brazilian Journal of Health Review [Internet]. 2023 Nov 21;6(6):28848–60. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/64973>
14. Faria ARQ de P, Lima E de A, Silva CC da. Fatores de risco associados à intervenção com injeção intravítrea de anti-VEGF em pacientes com edema macular diabético. Rev bras oftalmol [Internet]. 2017 May;76(3):121–7. Available from: <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20170025>
  15. Tavares De Souza M, Dias Da Silva M, De Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? Einstein [Internet]. 2010;8(1):102–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZgcWrTT34cXLitBx/?format=pdf&lang=pt>
  16. Ercole FF, Melo LS de, Alcoforado CLGC. Integrative review versus systematic review. Reme: Revista Mineira de Enfermagem. 2014;18(1).
  17. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto - Enfermagem [Internet]. 2008 Dec;17(4):758–64. Available from: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?lang=pt>
  18. Sugimoto M, Handa C, Hirano K, Toshiyuki Sunaya, Kondo M. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema in real-world clinical practice in Japan: 24-month outcomes. Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology. 2022 Jun 2;260(11):3489–98.
  19. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. American Journal of Ophthalmology [Internet]. 2022 Jun 1;238:157–72. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S000293942200006X?token=CF48AD598678802B71351F0A6707BB7E0069D166B63A8E44E4C9493EDADD85286F8944B81E79F4FA301B573E6A023FD2&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230418151627>
  20. Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL, Liu D, Maguire MG, Allen JB, et al. Aflibercept Monotherapy or Bevacizumab First for Diabetic Macular Edema. New England Journal of Medicine. 2022 Aug 25;387(8):692–703.
  21. Braimah IZ, Amoaku WM. Use of ziv-aflibercept in diabetic macular edema in a Ghanaian population. Eye. 2022 May 1;36(S1):40–4.
  22. Braimah IZ, Kenu E, Amissah-Arthur KN, Akafo S, Kwarteng KO, Amoaku WM. Safety of intravitreal ziv-aflibercept in choroido-retinal vascular diseases: A

- randomised double-blind intervention study. Virgili G, editor. PLOS ONE. 2019 Oct 24;14(10):e0223944.
23. Silva R, Arias L, Nunes S, Farinha C, Coimbra R, Marques JP, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat and Extend for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the ATLANTIC Study: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmologica*. 2021 Jul 13;245(1):80–90.
  24. Barakat MR, Wykoff CC, Gonzalez V, Hu A, Marcus D, Zavaleta E, et al. Suprachoroidal CLS-TA plus Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology Retina*. 2021 Jan;5(1):60–70.
  25. Figueiredo N, Srivastava SK, Singh RP, Babiuch A, Sharma S, Aleksandra Rachitskaya, et al. Longitudinal Panretinal Leakage and Ischemic Indices in Retinal Vascular Disease after Aflibercept Therapy. 2020 Feb 1;4(2):154–63.
  26. Cornish EE, S. Wickremasinghe, Mehta H, Lim L, Sandhu SS, Nguyen V, et al. Aflibercept monotherapy versus aflibercept with targeted retinal laser to peripheral retinal ischemia for diabetic macular oedema (LADAMO). *Eye* [Internet]. 2023 Apr 17 [cited 2024 Sep 28];37(16):3417–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37069239/>
  27. Bolme S, Morken TS, Follestad T, Sørensen TL, Austeng D. Task shifting of intraocular injections from physicians to nurses: a randomized single-masked noninferiority study. *Acta Ophthalmologica*. 2019 Jul 3;98(2):139–44.