

Eficácia Profilática da Brimonidina no Pico Tensional Após Injeção Intra-Vítrea de Bevacizumab: Ensaio Clínico Randomizado em Cross-Over

Margarida Brízido¹; Beatriz Lopes¹; Ana C. Almeida²; Ana Luísa Bastião²; Pedro Simões²; Helena Hollanda³; João F. Rodrigues⁴; Margarida Miranda⁵

¹ Interno de Formação Específica de Oftalmologia, Hospital Beatriz Ângelo

² Assistente Hospitalar de Oftalmologia, Hospital Beatriz Ângelo

³ Médica do Serviço de Oftalmologia, Hospital Beatriz Ângelo

⁴ Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia, Hospital Beatriz Ângelo

⁵ Chefe de Serviço de Oftalmologia, Hospital Beatriz Ângelo

RESUMO

Objetivos: Determinar a eficácia da brimonidina tópica na prevenção do pico de pressão intra-ocular (PIO) que ocorre após a injeção de fármacos intra-vítreos.

Material e Métodos: Ensaio clínico randomizado, do tipo *crossover*, com inclusão de doentes submetidos a duas injeções intra-vítreas (IIV), em meses consecutivos, de bevacizumab. Aleatorização de cada doente para o grupo de controlo (sem profilaxia) ou para o grupo de intervenção (administração de uma gota de brimonidina, 20 minutos antes da IIV), com posterior cruzamento dos grupos, na segunda visita. Medição da PIO antes da IIV, imediatamente após (T0), 10 minutos (T10) e 20 minutos (T20) após a mesma.

Resultados: Inclusão de 40 olhos de 40 doentes (80 IIV), com uma mediana de idades de 71,5 anos (32–83 anos), dos quais 40% eram do sexo feminino (n=16). Registada uma PIO média de 13,4 mmHg previamente à injeção (desvio padrão [DP] $\pm 3,2$; intervalo: 8-26). No grupo sem profilaxia, a PIO média em T0 foi de 35,6 mmHg (DP: $\pm 11,6$; intervalo: 15-68,7), por oposição a uma PIO média em T0 de 30,7 mmHg (DP: $\pm 10,2$; intervalo: 13,3-53,7), no grupo com profilaxia. Comparando os dois grupos, os doentes medicados profilaticamente com brimonidina apresentaram PIOs inferiores em T0 (PIO 14% mais baixa; $p=0,0012$), T10 ($p=0,0016$) e T20 ($p<0,001$). Não se registaram reações adversas do uso da brimonidina.

Conclusões: Este estudo permitiu-nos demonstrar que a administração profilática de brimonidina antes da IIV é uma medida útil para atenuar o aumento de pressão verificado após a injeção.

Palavras-chave: brimonidina, injeção intra-vítrea, pressão intra-ocular, medicação profilática, hipotensor ocular

ABSTRACT

Purpose: To determine the efficacy of topical brimonidine in reducing the intraocular pressure (IOP) spikes following intravitreal injections.

Materials and Methods: In a randomised crossover clinical trial, patients who were treated with two monthly consecutive intravitreal injections of bevacizumab were enrolled. Each patient was then randomised to the control group (no prophylaxis) or to the intervention group (prophylactic treatment with brimonidine, 20 minutes before the injection), with crossover of the subjects at the second visit. IOP measurements were performed before the injection, immediately (T0), 10 (T10) and 20 (T20) minutes after the injection.

Results: We included 40 eyes of 40 patients (80 injections), with a median age of 71,5 years old (range 32-83), of whom 40% were female (n=16). Mean IOP before the injection was 13,4mmHg (standard deviation [SD] $\pm 3,2$; range: 8-26). In the control group, mean IOP at T0 was 35,6mmHg (SD: $\pm 11,6$; range:15-68,7), in contrast to an IOP of 30,7mmHg (SD: $\pm 10,2$; range:13,3-53,7), in the intervention group. Comparing both groups, patients treated with brimonidine had a lower IOP at T0 (IOP 14% lower; $p=0,0012$), T10 ($p=0,0016$) and T20 ($p<0,001$). There were no adverse drug reactions reported.

Conclusion: This study shows that prophylactic treatment with brimonidine before intravitreal injections can be useful in reducing IOP spikes after the injection.

Keywords: brimonidine, intravitreal injection, intraocular pressure, prophylactic medication, ocular hypotensive agent

INTRODUÇÃO

Vários estudos descrevem um aumento transitório significativo da pressão intra-ocular (PIO) após injeções intravítreas (IIV).^{13,18} Esta subida encontra-se fortemente relacionada com o aumento de volume intraocular causado pela injeção do fármaco, mas é igualmente condicionada pelo comprimento axial, espessura e rigidez da esclera e pelas estruturas oculares de drenagem do humor aquoso.¹ Existem ainda vários mecanismos propostos para tentar explicar a relação entre as IIV e o pico tensional, nomeadamente: o efeito tóxico direto dos fármacos anti-VEGF (antagonistas do fator de crescimento endotelial vascular) na malha trabecular, a lesão desta malha por injeção de grandes volumes de líquido e o seu bloqueio causado por agregados proteicos ou partículas contaminantes.¹² A ocorrência de episódios repetidos de picos tensionais intra-oculares pode ainda lesar a malha trabecular de

forma irreversível, contribuindo para um aumento sustentado da PIO.³

Sabe-se que uma subida abrupta da PIO provoca uma diminuição proporcional do aporte sanguíneo para a papila ótica e retina peripapilar, bloqueando o transporte neuronal para a cabeça do nervo ótico.¹³ A tolerância do nervo ótico a este aumento de pressão ainda não foi nitidamente estabelecida.⁷

Uma relação entre o pico de pressão intraocular provocado pela IIV e a ocorrência de oclusão da artéria central da retina tem sido descrita por alguns autores,²⁰ embora sejam necessários mais estudos para comprovar o nexo de causalidade entre as anteriores.

Considerando que a utilização de fármacos intra-vítreos se encontra disseminada, com um crescente número de indicações e uma previsão de alcançar os 40 milhões de injeções em 2020,⁷ torna-se premente estudar os potenciais

efeitos adversos desta terapêutica, bem como analisar soluções que os possam atenuar.

Nesse sentido, este estudo teve como objetivo documentar o pico tensional decorrente da administração de IIV de bevacizumab e determinar a eficácia do tartarato de brimonidina a 0,2% na atenuação desse pico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, do tipo *crossover*, com inclusão de 40 doentes que seriam submetidos a duas IIV de bevacizumab consecutivas (com intervalo de um mês), entre julho e agosto de 2019. Os doentes incluídos no estudo foram prospectivamente selecionados, de forma aleatória, entre o conjunto de doentes seguidos em consulta de Oftalmologia do nosso hospital com indicação para tratamento intra-vítreo com bevacizumab.

O estudo foi conduzido em conformidade com os princípios da Declaração de Helsínquia e submetido para apreciação pela Comissão de Investigação Clínica e Comissão de Ética do Hospital Beatriz Ângelo, que aprovou a realização do mesmo. Os doentes foram incluídos no estudo após assinatura do consentimento informado e confirmação de conformidade com os critérios de inclusão, nomeadamente: indicação para realizar pelo menos duas IIV no mesmo olho e idade superior a 18 anos.

Relativamente aos critérios de exclusão, não foram considerados elegíveis para o estudo os doentes que estivessem previamente medicados com hipotensores oculares (nomeadamente brimonidina) ou com corticoides tópicos, os doentes com diagnóstico de glaucoma ou outros antecedentes que pudessem implicar um aumento da PIO (nomeadamente pseudoexfoliação), os doentes pseudofáquicos com lente intra-ocular de câmara anterior, bem como aqueles com iridotomia ipsilateral ou procedimentos vítreo-retinianos prévios.

Após a fase de recrutamento, cada doente foi aleatoriamente alocado ao grupo de intervenção (a quem seria administrada uma gota de tartarato de brimonidina a 0,2%, 20 minutos antes da IIV; n=20) ou ao grupo de controlo (sem terapêutica; n=20). Na segunda IIV, realizada cerca de um mês após a primeira, realizou-se o cruzamento dos doentes para o grupo oposto (esquema 1).

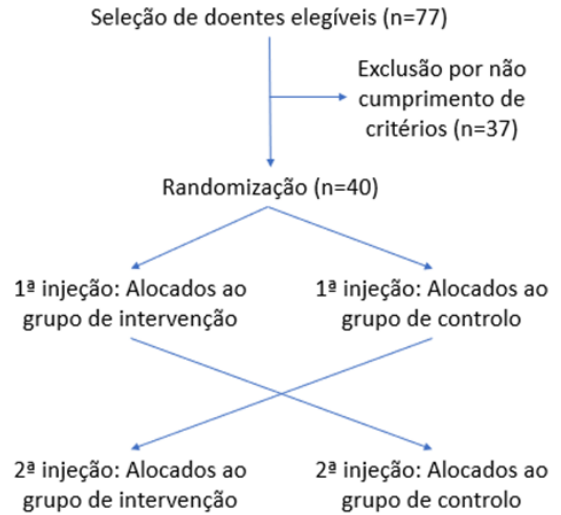


Figura 1 – Seleção, randomização e seguimento

As IIV foram realizadas cumprindo o protocolo do Serviço: foi administrada anestesia tópica com cloridrato de oxibuprocaina a 0,4% e foi feita desinfeção cutânea com solução de iodopovidona a 10%, associada a desinfeção da superfície ocular e fundos de saco conjuntivais com iodopovidona a 5%. Após colocação de campo cirúrgico estéril e de blefaróstato, o local para administração da IIV foi marcado na conjuntiva bulbar com compasso (a 4 ou 3,5 mm do limbo, consoante o doente fosse fáquico ou não) no quadrante temporal-superior ou temporal-inferior. As IIV de bevacizumab (1,25 mg/0,05 mL), preparadas imediatamente antes da sua administração (em câmara de fluxo laminar na farmácia hospitalar), foram realizadas por três especialistas de retina que desconheciam o grupo a que pertencia o doente, através de uma incisão escleral não tunelizada, com agulha de 30-Gauge. Após a injeção, o blefaróstato foi removido e a visão foi confirmada com movimentos de mão próximos do rosto.

O *outcome* primário do estudo foi a alteração da PIO entre os momentos pré e pós injeção, com e sem profilaxia tópica. A medição da PIO foi realizada, em cada visita, com recurso ao tonómetro portátil Icare® (modelo TA01i) em quatro momentos: antes da IIV (pré-IIV), imediatamente após (T0), 10 minutos (T10) e 20 minutos (T20) após a mesma. A medição pré-IIV foi realizada antes da administração de oxibuprocaina e brimonidina. Todas as medições foram realizadas três vezes em cada momento, sempre pelo mesmo operador, tendo sido feita uma média aritmética das mesmas, de forma a reduzir a variabilidade das medições.

Os dados obtidos foram analisados com o *software* estatístico Stata versão 13.1 (StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP). Os dados foram apresentados pela média \pm desvio padrão (DP) e intervalo, ou mediana e intervalo interquartil (IQR), após avaliação da normalidade de distribuição dos dados. Nas amostras com distribuição normal, as variáveis quantitativas foram comparadas com recurso ao t-test emparelhado. A significância estatística foi definida por $p < 0,05$.

Tabela 1 - Características demográficas da população em estudo

Variável	n (%), média (DP), mediana (IQR)
Doentes incluídos, n	40
Idade, mediana (IQR) anos	71,5 (14,8)
Sexo, n (%)	
Feminino	16 (40%)
Masculino	24 (60%)
Antecedentes pessoais, n (%)	
Hipertensão Arterial	28 (70%)
Diabetes mellitus tipo I ou II	26 (65%)
Olhos, n	40
Lateralidade, n (%)	
Direito	21 (52,5%)
Esquerdo	19 (47,5%)
Status da lente, n (%)	
Fáquicos	27 (67,5%)
Pseudofáquicos	13 (32,5%)
Nº IIV prévias, média (DP)	3,3 (4,66)
PIO basal, média (DP) mmHg	13,35 (3,22)
Diagnóstico, n (%)	
Edema macular diabético	19 (47,5%)
DMI exsudativa	8 (20%)
Oclusão Venosa da Retina	5 (12,5%)
Retinopatia diabética proliferativa	5 (12,5%)
Síndrome Irvine Gass	3 (7,5%)

Previamente à injeção, registou-se uma PIO média de 13,4 mmHg ($\pm 3,2$; intervalo 8-26). Em ambos os grupos se verificou uma subida da PIO após a IIV, no entanto, no grupo sem profilaxia, a PIO média em T0 foi de 35,6 mmHg ($\pm 11,6$; intervalo 15-68,7), por oposição a uma PIO média em T0 de 30,7 mmHg ($\pm 10,2$; intervalo 13,3-53,7), no grupo com profilaxia. Comparando os dois grupos (gráfico 1), os doentes medicados profilaticamente com brimonidina apresentaram PIOs inferiores em T0 (PIO 14% mais baixa; $p=0,0012$; diferença média [DM] $4,9 \pm 8,89$; 95% IC 2,06-7,74), T10 ($p=0,0016$; DM: $2,77 \pm 5,14$; 95% IC 1,12-4,41) e T20 ($p < 0,001$; DM: $2,44 \pm 2,9$; 95% IC 1,51-3,37).

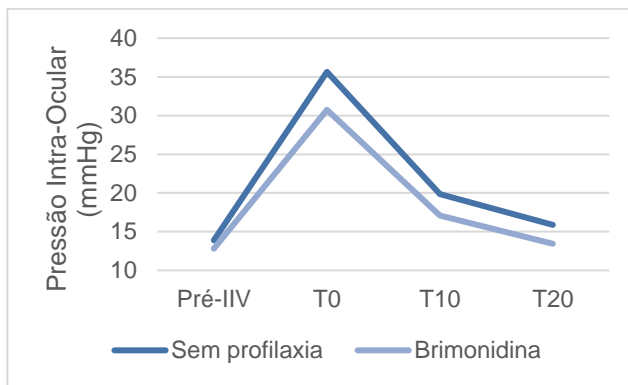


Gráfico 1 – Comparação da PIO entre grupos

O aumento da PIO entre o momento pré-IIV e T0 foi significativamente maior no grupo sem profilaxia ($p=0,0106$; DM: $3,83 \pm 9,01$; 95% IC 0,95-6,71). Esta diferença foi igualmente verificada ao comparar o aumento da PIO nos dois grupos entre o momento pré-IIV e T10 ($p=0,0477$; DM: $1,69 \pm 5,23$; 95% IC 0,02-3,37) e entre o momento pré-IIV e T20 ($p=0,0045$; DM: $1,37 \pm 2,87$; 95% IC 0,45-2,28). Não se verificou diferença estatisticamente significativa na variação da PIO entre T0-T10, T0-T20 nem T10-T20 (tabela 2).

Tabela 2 - Alteração da PIO antes e depois da IIV

Intervalo de tempo	Alteração da PIO (mmHg), media (DP)		p-value
	Sem profilaxia	Com profilaxia	
Pré IIV - T0	21,75 ($\pm 11,28$)	17,92 ($\pm 10,38$)	0,0106
Pré IIV - T10	5,95 ($\pm 5,16$)	4,26 ($\pm 4,99$)	0,0477
Pré IIV - T20	1,98 ($\pm 2,65$)	0,61 ($\pm 3,03$)	0,0045
T0 - T10	-15,79 ($\pm 8,77$)	-13,66 ($\pm 8,39$)	0,0748
T0 - T20	-19,77 ($\pm 10,55$)	-17,31 ($\pm 9,78$)	0,0803
T10 - T20	-3,97 ($\pm 4,06$)	-3,65 ($\pm 3,76$)	0,6815

Não se registaram quaisquer alergias ou reações adversas do uso da brimonidina, imediatas ou tardias.

DISCUSSÃO

Este estudo permitiu confirmar a ocorrência de um aumento transitório significativo na PIO após IIV. Foi ainda possível avaliar o efeito da administração de brimonidina na atenuação desse aumento, realizando a comparação entre o mesmo conjunto de olhos, em momentos diferentes.

Num estudo prospetivo envolvendo 104 doentes submetidos a IIV de bevacizumab, Hollands *et al.* demonstraram a ocorrência de um aumento significativo da PIO imediatamente após a injeção, verificando-se uma subida tensional de 14 para 36,1 mmHg, dois minutos após a mesma.¹³ Também Kim *et al.*

num estudo retrospectivo com 112 doentes, descreveram uma subida tensional de 14 para 44 mmHg, imediatamente após a IIV.¹⁸ Este pico tensional transitório foi igualmente verificado nos estudos MARINA²⁶ e ANCHOR,³ após IIV de ranibizumab. A relevância clínica destes picos tensionais tem sido muito debatida, uma vez que não se sabe se estes valores de PIO causam necessariamente uma lesão das fibras nervosas, dado que se mantêm apenas por curtos períodos – os estudos realizados apontam para uma normalização ou quase normalização dos valores de PIO 30 a 60 minutos após a injeção.¹⁴

Em estudos recentes, foi descrita uma diminuição da espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) na sequência de IIV repetidas.^{21,28} No entanto, desconhece-se o impacto desta alteração no campo visual e na progressão da doença.

A tolerância a estes picos repetidos de hipertensão ocular não foi ainda completamente estudada, mas acredita-se que o *stress* mecânico e vascular possam ser deletérios para o disco ótico e camada de fibras nervosas da retina, estando igualmente implicados no desenvolvimento de aumentos sustentados de PIO. Globalmente, os estudos mostram um aumento transitório da PIO após IIV e uma diminuição da CFNR com IIV repetidas, mas as consequências a longo prazo são ainda desconhecidas e são necessários estudos de larga escala para responder a esta questão.

De forma a diminuir ou tentar minimizar as subidas tensionais pós-IIV, foram já desenvolvidos alguns estudos que recorreram à administração profilática de anti-glaucosomas com este objetivo. No entanto, as conclusões têm sido contraditórias e a comunidade científica ainda não encontrou uma resposta definitiva.^{4,7,9,17,23,25} Entre os fármacos já estudados para este fim, encontram-se a brimonidina em monoterapia⁸ e em associação com timolol⁴, a apraclonidina,⁷ a dorzolamida em associação com timolol,^{17,23,25} e a acetazolamida oral.^{7,12}

A brimonidina é um agonista adrenérgico α_2 altamente seletivo, que atua nos recetores do corpo ciliar para diminuir a produção de humor aquoso.¹⁹ Quando administrada a longo prazo, contribui ainda para um aumento da drenagem pela via úveo-escleral. É-lhe também atribuído um efeito neuroprotetor, que atrasa a progressão de perda de campo visual.²² Após administração, tem um rápido início de ação, com um pico de atividade cerca de 2 horas após a aplicação do colírio.^{19,22} As reações adversas a este fármaco são geralmente reações locais, alérgicas (hiperemia ocular, conjuntivite folicular, blefarodermatite de contacto, sensação de ardor ou picadas) e ocorrem maioritariamente com tratamentos prolongados.² Os

perfis farmacodinâmico e de segurança foram determinantes na eleição deste fármaco para a realização do estudo.

Relativamente às formulações com timolol, embora consigam reduções de PIO mais amplas, têm efeitos adversos sistémicos que os tornam maus candidatos a terapêutica profilática de eleição (nomeadamente a nível cardíaco e respiratório).^{11,24} Além disso, o timolol tem um início de ação mais lento,²⁴ obrigando a administrações mais precoces em comparação com a brimonidina. De igual modo, os inibidores orais da anidrase carbónica precisam de 60 minutos para começar a atuar, com um pico de ação entre as 2 e as 4 horas, tornando-se por isso pouco convenientes para este fim. Por outro lado, os seus efeitos adversos sistémicos são significativos, sobretudo numa população idosa com múltiplas comorbilidades, como a que habitualmente recebe as IIV de fármacos anti-VEGF. Relativamente aos inibidores tópicos da anidrase carbónica, a dorzolamida é menos potente do que a brimonidina, com taxas semelhantes de efeitos adversos, o que nos levou a privilegiar o tratamento com a segunda.^{16,27} Quanto à apraclonidina, trata-se igualmente de um agonista adrenérgico α_2 seletivo. No entanto, é menos seletivo do que a brimonidina, pelo que a sua afinidade para os recetores α_1 é maior, condicionando um maior risco de dilatação pupilar, vasoconstrição conjuntival e retração palpebral.²⁹ Está ainda descrita uma maior percentagem de reações alérgicas com apraclonidina, comparativamente às que ocorrem com brimonidina.^{5,6,29} Embora nenhum destes fármacos tenha conseguido abolir totalmente o pico tensional causado pela IIV, foram eficazes em diminuí-lo, causando um menor impacto na homeostasia do globo ocular.

Ao contrário da maioria dos estudos previamente realizados, onde o grupo de controlo era constituído por indivíduos diferentes^{4,17,25} ou pelo olho contralateral,²³ no presente estudo foi utilizado o mesmo grupo de olhos, comparados em momentos diferentes. Esta metodologia, previamente utilizada por El Chehab *et al.*⁷ e por Felfeli *et al.*⁸ possibilita um melhor controlo de fatores de confusão, dando robustez aos resultados do estudo.

Reconhecemos que o nosso estudo tem algumas limitações, nomeadamente o uso do tonómetro portátil Icare[®]. Embora esteja descrita uma boa correlação entre este tonómetro e a tonometria de aplanção de Goldmann, o Icare[®] tende a subestimar as medições para valores de PIO muito altos.^{10,15} De forma a minimizar o impacto do uso deste tonómetro, foram realizadas, sempre pelo mesmo operador, três medições em cada momento, e a média das três foi utilizada no estudo. A medição com recurso ao tonómetro de aplanção de Goldmann, embora

fosse a ideal, inviabilizaria a medição imediatamente após a IIV, uma vez que o doente teria de se deslocar para uma outra sala, onde estivesse instalada uma lâmpada de fenda com o referido tonómetro.

Outra das limitações identificada foi a administração de brimonidina apenas 20 minutos antes da IIV, apesar do seu pico de ação ser mais tardio (cerca de 120 minutos após a administração). O *timing* de aplicação da brimonidina foi escolhido com o objetivo de diminuir o *burden* inerente à IIV. Grande parte dos doentes submetidos a IIV realizam-nas durante longos períodos, com injeções mensais ou até mais frequentes (quando têm patologia bilateral que assim o justifique). A administração mais precoce de brimonidina implicaria convocar o doente para estar presente no hospital com uma maior antecedência, o que iria diminuir a disponibilidade do próprio e dos familiares e comprometer a adesão à terapêutica. Alternativamente, poder-se-ia instruir o doente para que este realizasse a administração de brimonidina de forma autónoma, previamente à admissão hospitalar. Esta aplicação seria, no entanto, mais suscetível a falhas. Em conclusão, procurámos utilizar um método que pudesse ser extrapolado para a prática clínica, com maior probabilidade de ser adequadamente realizado.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo confirmam a ocorrência de um pico tensional intra-ocular após a injeção intra-vítrea de bevacizumab. Estes picos, que atingem valores máximos imprevisíveis e muito variáveis, ocorrem numa proporção significativa de doentes, com consequências funcionais potencialmente nocivas. A aplicação tópica profilática de brimonidina reduziu o aumento médio da PIO da amostra em quase 5 mmHg, revelando-se uma medida útil para atenuar esse aumento. A utilização deste fármaco ou de outros hipotensores tópicos poderá ser uma medida a integrar no protocolo de injeções intra-vítreas. Trata-se de uma medida simples e aparentemente segura, que poderá ser considerada na prestação de cuidados atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aref AA. Management of immediate and sustained intraocular pressure rise associated with intravitreal antivasular endothelial growth factor injection therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):105-10.
2. Blondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2002;37(1):21-6.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44.
4. Carnota-Mendez P, Mendez-Vazquez C, Otero-Villar J, Saavedra-Pazos JA. Effect of prophylactic medication and influence of vitreous reflux in pressure rise after intravitreal injections of anti-VEGF drugs. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(5):771-7.
5. Chen TC. Brimonidine 0.15% versus apraclonidine 0.5% for prevention of intraocular pressure elevation after anterior segment laser surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(9):1707-12.
6. Chen TC, Ang RT, Grosskreutz CL, Pasquale LR, Fan JT. Brimonidine 0.2% versus apraclonidine 0.5% for prevention of intraocular pressure elevations after anterior segment laser surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(6):1033-8.
7. El Chehab H, Le Corre A, Agard E, Ract-Madoux G, Coste O, Dot C. Effect of topical pressure-lowering medication on prevention of intraocular pressure spikes after intravitreal injection. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(3):277-83.
8. Felfeli T, Hostovsky A, Trussart R, Yan P, Brent MH, Mandelcorn ED. Hypotensive efficacy of topical brimonidine for intraocular pressure spikes following intravitreal injections of antivasular endothelial growth factor agents: a randomised crossover trial. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(10):1388-94.
9. Frenkel MP, Haji SA, Frenkel RE. Effect of prophylactic intraocular pressure-lowering medication on intraocular pressure spikes after intravitreal injections. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(12):1523-7.
10. Gao F, Liu X, Zhao Q, Pan Y. Comparison of the iCare rebound tonometer and the Goldmann applanation tonometer. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1912-6.
11. Han JA, Frishman WH, Wu Sun S, Palmiero PM, Petrillo R. Cardiovascular and respiratory considerations with pharmacotherapy of glaucoma and ocular hypertension. *Cardiol Rev*. 2008;16(2):95-108.
12. Hoguet A, Chen PP, Junk AK, Mruthyunjaya P, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, et al. The Effect of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents on Intraocular Pressure and Glaucoma: A Report by the American

- Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(4):611-22.
13. Hollands H, Wong J, Bruen R, Campbell RJ, Sharma S, Gale J. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(6):807-11.
 14. Kampougeris G, Spyropoulos D, Mitropoulou A. Intraocular Pressure rise after Anti-VEGF Treatment: Prevalence, Possible Mechanisms and Correlations. *J Curr Glaucoma Pract*. 2013;7(1):19-24.
 15. Kato Y, Nakakura S, Matsuo N, Yoshitomi K, Handa M, Tabuchi H, et al. Agreement among Goldmann applanation tonometer, iCare, and Icare PRO rebound tonometers; non-contact tonometer; and Tonopen XL in healthy elderly subjects. *Int Ophthalmol*. 2018;38(2):687-96.
 16. Katz LJ, Simmons ST, Craven ER. Efficacy and safety of brimonidine and dorzolamide for intraocular pressure lowering in glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(12):2971-83.
 17. Kim GN, Han YS, Chung IY, Seo SW, Park JM, Yoo JM. Effect of Dorzolamide/Timolol or Brinzolamide/Timolol prophylaxis on intravitreal anti-VEGF injection-induced intraocular hypertension. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(2):61-7.
 18. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):930-4 e1.
 19. Lee AJ, McCluskey P. Fixed combination of topical brimonidine 0.2% and timolol 0.5% for glaucoma and uncontrolled intraocular pressure. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(3):545-55.
 20. Mansour AM, Shahin M, Kofoed PK, Parodi MB, Shami M, Schwartz SG, et al. Insight into 144 patients with ocular vascular events during VEGF antagonist injections. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:343-63.
 21. Martinez-de-la-Casa JM, Ruiz-Calvo A, Saenz-Frances F, Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6214-8.
 22. McLaurin E, Cavet ME, Gomes PJ, Ciolino JB. Brimonidine Ophthalmic Solution 0.025% for Reduction of Ocular Redness: A Randomized Clinical Trial. *Optom Vis Sci*. 2018;95(3):264-71.
 23. Mirshahi A, Tadayoni R, Mohsenzadeh N, Saeidi Rezvani T, Abrishami M. Efficacy of adjuvant topical timolol-dorzolamide with intravitreal bevacizumab injection in diabetic macular edema: A contralateral eye study. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31(2):168-71.
 24. Novack GD. Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Surv Ophthalmol*. 1987;31(5):307-27.
 25. Ozcaliskan S, Ozturk F, Yilmazbas P, Beyazyildiz O. Effect of dorzolamide-timolol fixed combination prophylaxis on intraocular pressure spikes after intravitreal bevacizumab injection. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(3):496-500.
 26. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
 27. Simmons ST, Alphagan/Trusopt Study G. Efficacy of brimonidine 0.2% and dorzolamide 2% as adjunctive therapy to beta-blockers in adult patients with glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther*. 2001;23(4):604-19.
 28. Soheilian M, Karimi S, Montahae T, Nikkhah H, Mosavi SA. Effects of intravitreal injection of bevacizumab with or without anterior chamber paracentesis on intraocular pressure and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(9):1705-12.
 29. Yuksel N, Karabas L, Altintas O, Yildirim Y, Caglar Y. A comparison of the short-term hypotensive effects and side effects of unilateral brimonidine and apraclonidine in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmologica*. 2002;216(1):45-9.
-
- ## CONTACT
- Margarida Brízido
Av. Carlos Teixeira, nº3
2674-514 Loures
E-mail: margbrizado@hotmail.com

Investigação realizada no Serviço de Oftalmologia do Hospital Beatriz Ângelo.
Os autores negam quaisquer conflitos de interesse na realização deste artigo.
Os autores negam a publicação prévia deste artigo.
Os autores cedem os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.