

Efeitos da injeção intravítrea de acetato de triancinolona com e sem preservativo

Milton Moraes Filho, Mauricio Maia, Michel Eid Farah, Rubens N. Belfort, Fernando Marcondes Penha, Acácio A. S. Lima Filho, Fabio Bom Aggio, Rubens Belfort Jr.

Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo

Introdução

A injeção intravítrea de acetato de triancinolona (AT) tem sido comumente administrada em todo o mundo para o tratamento de edema macular por diversas causas.¹⁻⁷

A duração prolongada da ação do AT nos olhos está relacionada à sua formulação cristalina, que é insolúvel.¹ Entretanto, hipópio ou pseudo-hipópio, inflamação intraocular ou todas essas (endofalmitis não-infecciosa) podem se desenvolver após injeção intravítrea de AT.^{1,3-9} Frequentemente é difícil distinguir hipópio de pseudo-hipópio; este último achado clínico provavelmente ocorre como um resultado do depósito de cristais na câmara anterior e é comumente observado poucas horas após a injeção in-

travítrea.^{1,7,9} O desenvolvimento de endofalmitis infecciosa após injeção intravítrea de esteroide é geralmente associado com poucos sintomas em relação a endofalmitis secundária à extração da catarata e ao trauma, provavelmente devido à inibição do processo inflamatório pelo esteroide, o qual pode retardar o diagnóstico correto.^{1,7,9}

Os “patomecanismos” da endofalmitis não-infecciosa são desconhecidos. A ocorrência de uma reação tóxica estéril é considerada, provavelmente, devido ao veículo preservativo nas formas comerciais disponíveis de AT.^{1,5} Entretanto, outros estudos têm sugerido que a endofalmitis infecciosa após a injeção de AT estaria relacionada à inflamação induzida pela migração de macrófagos, causada

pelos seus cristais.^{1,9} A taxa de endofalmitis não-infecciosa (pseudofalmitis ou endofalmitis estéril) após injeção intravítrea de AT foi de 1,6% em um seguimento de 441 injeções.⁹

Nós, retrospectivamente, avaliamos a segurança das injeções intravítreas de acetato de triancinolona com preservativo (KE) e de acetato de triancinolona sem preservativo (ATSP).

Métodos

Uma revisão retrospectiva de prontuários do Departamento de Oftalmologia, Instituto da Visão, da Universidade Federal de São Paulo, foi realizada de janeiro de 2002 a março de 2006. Seiscentas e quarenta e seis injeções intravítreas de esteroide foram administradas em 467

olhos consecutivos e não randomizados de 471 pacientes para tratar diferentes doenças. Um total de 577 injeções intravítreas de ATSP e 69 injeções de KE foi administrado. Todas as injeções intravítreas do esteroide (4 mg/0,1mL) foram realizadas sob anestesia tópica. Os procedimentos foram executados por três especialistas vitreoretinianos, seguindo a seguinte metodologia:

A instilação conjuntival tópica de povidona 5% foi seguida de injeção intravítrea de AT (Triancinolona Ophthalmos, Laboratório Ophthalmos, São Paulo, Brasil) ou KE (Kenalog, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA), realizadas após a colocação de campo cirúrgico estéril, paracentese de câmara anterior e remoção de 0,1 mL de humor aquoso. Esses procedimentos foram feitos em centro cirúrgico e sucedidos por instilação conjuntival de uma combinação de dexametasona 0,1% com ciprofloxacina 0,3% por 7 dias, seis vezes por dia.

Os corticosteroides foram então injetados através da pars plana temporal inferior, 4,0 mm posterior ao limbo em olhos fáccicos e 3,0 mm posterior ao limbo em olhos pseudofáccicos, utilizando uma agulha de 27 gauge.

A dose de 40 mg/mL do corticosteroide foi usada em cada grupo. Nenhuma tentativa foi feita para isolar o sobrenadante dos cristais do esteroide no grupo KE.

Os pacientes foram acompanhados e examinados 1, 7 e 28 dias e 3, 4, 6 e 12 meses após a injeção e, depois disso, anualmente. Exame oftalmológico completo foi executado em cada visita. Olhos com hipópio ou debris vítreos após injeção foram examinados e acompanhados depois de tratamento apropriado. Medidas da pressão intraocular (PIO) foram feitas com a tonometria de aplanção de Goldman em todos os olhos; elevações da PIO maiores que 23 mmHg por três medidas consecutivas foram consideradas como hipertensão ocular.

Somente olhos com um seguimento mínimo de 6 meses foram avaliados e a progressão da catarata não foi analisada neste estudo retrospectivo.

A endoftalmite não-infecciosa foi definida como pseudo-hipópio ou hipópio com ou sem uma reação inflamatória, a qual regrediu após manutenção da instilação tópica de uma combinação de dexametasona 0,1% com ciprofloxacina 0,3% por 7-14 dias adicionais. A endoftalmite infecciosa foi suspeitada clinicamente por uma diminuição na visão, olho

vermelho e dor, e confirmada por crescimento de bactérias ou fungos em culturas.

Uma análise estatística foi efetuada utilizando teste exato de Fisher para endoftalmite não-infecciosa e teste X2 para a PIO. Os valores de p abaixo de 0,05 foram considerados significantes.

Resultados

De todos os 471 pacientes submetidos à injeção intravítrea de triancinolona, 263 (56%) eram homens e 208 (44%) eram mulheres. A idade dos pacientes variou de 22 a 89 anos (média de 69, DP 10,35). Cento e trinta e dois pacientes (29,93%) estavam sob tratamento para diabetes. Não havia diferenças entre os dois grupos em relação a gênero, idade e status diabético. As principais indicações para tal tratamento foram edema macular decorrente de: síndrome de Irvine-Gass (27,86%), retinopatia diabética (25,38%), oclusão de ramo venoso da retina (23,83%), oclusão de veia central da retina (21,70%) e retinose pigmentária (1,23%).

O seguimento variou de 6 a 57 meses (média de 13, DP 7,5) após as injeções. As principais anormalidades pós-operatórias observadas foram PIO elevada (19,8%), endoftalmite não-infecciosa (1,9%) e endoftalmite infecciosa evidenciada por cultura (0,15%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Achados após injeção intravítrea de triancinolona com e sem preservativo

Diagnóstico	Endoftalmite bacteriana	Endoftalmite não-infecciosa presumida (inflamação mais intensa)	Endoftalmite não-infecciosa presumida (inflamação leve)
Achados clínicos	Perda visual indolor e hipópio somente poucos dias após a injeção. Diagnóstico atrasado	Perda visual dolorosa e olho vermelho leve; hipópio devido à reação inflamatória poucos dias após a injeção	Formação precoce de pseudo-hipópio (poucas horas após a injeção) provavelmente devido à migração de cristais para a câmara anterior
Injeção de ATSP (577) 89,32%	0	0	7 (12%)
Injeção de KE (69) 10,86%	1	5 (7,3%)	0
Total de injeções (646) 100%	Total de endoftalmite 1 (0,15%)	Total de endoftalmite não-infecciosa com ou sem reação inflamatória 12 (1,9%) teste exato de Fisher (7,3% x 1,2%; p=0,005)	

ATSP: acetato de triancinolona sem preservativo; KE: acetato de triancinolona com preservativo

Endoftalmite não-infecciosa

Endoftalmite não-infecciosa desenvolveu-se em 12 olhos (1,9%) após 646 injeções intravítreas do esteroide.

Dois padrões de endoftalmite não-infecciosa foram observados. No primeiro, 7 (1,2%) das 577 injeções de ATSP resultaram em pseudo-hipópio sem dor ocular e hiperemia conjuntival mas com reação vítrea mínima. No segundo padrão, 5 (7,3%) das 69 injeções de triancinolona contendo preservativo desenvolveram hipópio e apresentaram achados clínicos de dor e olho vermelho leves. A diferença nas taxas de endoftalmite não-infecciosa entre os dois grupos (1,2% do grupo ATSP versus 7,3% do grupo KE) foi estatisticamente significativa ($p=0,005$) (Tabela 1).

Endoftalmite evidenciada por cultura

Das 646 injeções intravítreas, 1 olho (0,15%) do grupo KE desenvolveu endoftalmite bacteriana evidenciada por cultura (Tabela 1). Aspiração por agulha seguida por coloração Gram revelou leucócitos e cocos gram-positivos. Cultura demonstrou *Staphylococcus epidermidis*. O olho foi tratado com duas injeções intravítreas de vancomicina 1,0 mg/0,1 mL e ceftazidima 2,25 mg/0,1 mL; a acuidade visual final foi 20/200.

Pressão intraocular elevada

Cento e vinte e oito olhos (19,8%) após todas as 646 injeções obtiveram PIO elevada (média de 28 mmHg, DP 4 mmHg) incluindo todas as medidas de PIO >23 mmHg. Uma elevação pós-operatória da PIO ocorreu em 19,1% dos olhos após injeção de ATSP e em 26,1% dos olhos após injeção de KE. A diferença não alcançou significância estatística ($p=0,167$) (Tabela 2).

Dos 128 olhos com PIO elevada, 4 olhos (3,15%) necessitaram de trabeculectomia para controlar a PIO (duas após injeções intravítreas de KE e duas após ATSP).

Discussão

No presente estudo, 69 injeções intravítreas de KE e 577 injeções intravítreas de ATSP foram administradas. Doze (1,9%) injeções intravítreas de esteroides causaram endoftalmite não-infecciosa, com diferença significativa entre os grupos ($p=0,005$). Supomos que a elevada taxa de pseudoendoftalmite no grupo KE em relação ao grupo ATSP foi relacionada ao álcool benzila na formulação da molécula do KE.

As injeções de KE e ATSP resultaram em dois diferentes padrões de endoftalmite não-infecciosa presumida. Todos os procedimentos que resultaram em endoftalmite não-infecciosa presumida com reação inflamatória mínima (formação precoce de pseudo-hipópio) foram relacionados às injeções de AT sem preservativo (Tabela 1). Entretanto, todos os procedimentos que resultaram em endoftalmite não-infecciosa presumida com uma reação inflamatória mais intensa (reação de hipópio) foram relacionados às injeções de KE (Tabela 1).

Estudos experimentais baseados em informações clínicas e morfológicas, utilizando coelhos como modelos de toxicidade retiniana, mostraram que a forma comercial do AT (Kenalog) e seu veículo, isoladamente, não foram tóxicos para a retina do coelho.¹⁰ Mais recentemente, Lang e col. mostraram em 32 olhos que KE intravítreo não foi tóxico para a retina humana, com base na análise eletrofisiológica, embora nenhuma informação a respeito de endoftalmite não-infecciosa tenha sido apresentada.⁸

Um estudo recente também relatou que 1,6% dos pacientes que se submeteram à injeção intravítrea de Kenalog

Tabela 2 – Elevação da pressão intraocular após injeção intravítrea de triancinolona com e sem preservativo

Elevação da pressão intraocular (PIO) (>23 mmHg)	Grupo		
	Injeção de ATSP (%)	Injeção de KE (%)	Total (%)
Positiva	110 (19,1)	18 (26,1)	128 (19,8)
Negativa	467 (80,9)	51 (73,9)	518 (80,2)
Total	577 (100)	69 (100)	646 (100)
Teste X ²	P=0,167		

(Bristol-Myers, USA) desenvolveu endoftalmite não-infecciosa,⁹ uma baixa taxa em relação ao estudo (7,3%) dos casos KE de endoftalmite não-infecciosa (Tabela 2). O KE contém álcool benzila 0,99%, carboximetilcelulose 0,75% e polissorbato 80 0,04%.^{1,9} ATSP contém cloreto de sódio, fosfato sódico monobásico e dibásico, polissorbato 80 0,04%, água para injeção e não contém álcool benzila (Laboratório Ophthalmos, São Paulo, Brasil, comunicação escrita, julho de 2006). Esses compostos químicos podem ser um estímulo potencial para a reação inflamatória dentro do olho ou mesmo para aumentar a reação inflamatória, que também pode ser inicialmente induzida pelos cristais do AT. É desconhecido se o preservativo álcool benzila pode influenciar as propriedades de agregação dos cristais ou mesmo causar uma reação inflamatória mais importante.

Dos olhos que desenvolveram pseudo-hipópio e uma reação inflamatória mínima, todos receberam uma injeção de AT sem preservativo. Nesses olhos, o pseudo-hipópio foi observado dentro do primeiro dia após injeção na maioria dos pacientes, o que sugere que o mecanismo de formação do pseudo-hipópio seja relacionado à migração de cristais de esteroide para a câmara anterior.

Somente um caso (0,15%) de endoftalmite infecciosa se desenvolveu após 646 injeções intravítreas. Não havia evidência de que esse achado teria sido relacionado ao tipo de es-

teróide usado (AT ou KE) (Tabela 1), e pode ser coincidência, embora tenha acontecido após injeção de KE. A incidência de endoftalmite infecciosa relatada após AT intravítrea tem sido 0,45% após 440 injeções intravítreas.^{1,9} Consideramos que o pré-operatório de campo cirúrgico estéril e a pré-injeção de povidona tópica, assim como instilações pós-operatórias frequentes de colírios antibióticos, deveriam ser utilizados para minimizar essas complicações.

O paciente com endoftalmite bacteriana apresentou um quadro clínico atípico cinco dias após a injeção intravítrea de AT, caracterizado por início lento e indolor de perda visual, similar a um relato prévio.⁹ Esse paciente necessitou de duas injeções intravítreas de antibióticos para controlar a infecção.

Muito cuidado deve ser tomado pelos clínicos para diferenciar endoftalmite infecciosa de não-infecciosa. É necessária também atenção à variabilidade da apresentação clínica. A dificuldade em diferenciar essas entidades pode resultar em tratamentos invasivos desnecessários.

Em suma, este estudo preliminar sugere que o AT sem preservativo é mais seguro que o AT com preservativo para o uso intravítreo, considerando que a ocorrência e a intensidade de reações inflamatórias secundárias e os eventos adversos graves são muito raros com ambas as formulações. Isso deveria ser levado em conta antes de selecionar AT intravítreo para injeção em olhos humanos. ■

Referências bibliográficas

1. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24:587-611.

2. Horio N, Horiguchi M, Yamamoto N. Triamcinolone-assisted internal limiting membrane peeling during macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:96-9.

3. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1663-9.

4. Gilles MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of intravitreal injection of triamcinolone: results from a clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:336-42.

5. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Retinal complications of intravitreal injections of triamcinolone acetonide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242:184-8.

6. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide as a treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240:782-9.

7. Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, et al. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:579-80.

8. Lang Y, Leib R, Shoham N, et al. Evaluation of intravitreal kenalog toxicity in humans. *Ophthalmology* 2007; 07; 114:724-31.

9. Nelson ML, Tennant MT, Sivaligan A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone injection. *Retina* 2003; 23:686-91.

10. Dierks D, Lei B, Zhang K, et al. Electroretinographic effects of an intravitreal injection of triamcinolone in rabbit retina. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1563-9.