

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

LEVY DA ROCHA LUCENA

**Estudo comparativo do efeito analgésico usando três
diferentes técnicas anestésicas para injeção intravítrea
de bevacizumabe**

RIBEIRÃO PRETO

2010

LEVY DA ROCHA LUCENA

Estudo comparativo do efeito analgésico usando três
diferentes técnicas anestésicas para injeção intravítrea
de bevacizumabe

Tese apresentada à da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo para obtenção do Título de
Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Mecanismos
Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e
Audio-Vestibular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Jorge

RIBEIRÃO PRETO

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Lucena, Levy da Rocha

Estudo comparativo do efeito analgésico usando três diferentes técnicas anestésicas para injeção intravítrea de bevacizumabe. Ribeirão Preto, 2010.

92p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

Orientador: Jorge, Rodrigo

1. Anestesia e Analgesia; 2. Medição da Dor; 3. Injeções/Efeitos Adversos; 4. Retina.

Dedicatória

À minha esposa Érika, minha melhor companhia, com amor por seu apoio e entusiasmo absolutos.

Dedico com gratidão aos meus colegas residentes, aos professores, à minha família e a quem mais vier fazer parte dela no futuro.

LISTA DE ABREVIATURAS

®-	Marca Registrada
ANG-	Angiopoetina
ANCHOR-	Anticorpo Anti-fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) para o Tratamento de Neovascularização Predominantemente Clássica de Coróide na Degeneração Macular Relacionada à Idade
ANVISA-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BOLT-	Bevacizumab Intravítreo ou Tratamento com LASER no Tratamento do Edema Macular Diabético
CEP-	Comitê de Ética em Pesquisa
DMRI-	Degeneração Macular Relacionada à Idade
DP-	Desvio Padrão
DRI-	Dor Relacionada à Injeção
DTP-	Dor de Todo o Procedimento
EAV-	Escala Analógica Visual
EMCS-	Edema Macular Clinicamente Significativo
EPC-	Célula Progenitora Endotelial
EPR-	Epitélio Pigmentado da Retina
ETDRS-	Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética
EUA-	Estados Unidos da América
FDA-	Agência de Vigilância de Alimentos e Medicamentos
FGF-	Fator de Crescimento de Fibroblasto
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HSC-	Número de Horas de Relógio de Hemorragia Subconjuntival

IBeNA-	Bevacizumabe Intravítreo para Neovascularização de Coróide Causada pela Degeneração Macular Relacionada à Idade
IRMA-	Anormalidades Microvasculares Intrarretinianas
LASER-	Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação
MARINA-	Ensaio Clínico do Ranibizumabe Anticorpo Anti-VEGF no Tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade Neovascular Clássica Mínima ou Oculta
ml-	Mililitro
mm-	Milímetro
mmHg-	Milímetro de Mercúrio
NVD-	Neovasos de Disco
NVE-	Neovasos Extra-discais
OCT-	Tomografia de Coerência Óptica
OD-	Olho Direito
OE-	Olho Esquerdo
PEDF-	Fator Derivado do Epitélio Pigmentar
RDP-	Retinopatia Diabética Proliferativa
SANA-	Avastin Sistêmico para Degeneração Macular Relacionada à Idade Neovascular
TCLE-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF-	Fator Transformador de Crescimento
VEGF-	Fator de Crescimento Vascular Endotelial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Instilação de iodopovidona a 5% antes do procedimento	51
Figura 2:	Cotonete embebido com anestésico	52
Figura 3:	Local aferido com um compasso para a anestesia/injeção	53
Figura 4:	Injeção subconjuntival de xilocaína a 2% na região temporal inferior	54
Figura 5:	Injeção orbital temporal inferior para aplicação de xilocaína a 2% fora do cone muscular	55
Figura 6:	Material utilizado na injeção intravítrea	56
Figura 7:	(A e B) Montagem da seringa na etapa de aspiração do bevacizumabe, para reduzir a perda de medicação (RIBEIRO et al., 2009)	56
Figura 8:	Injeção intravítrea de bevacizumabe	57
Figura 9:	Vista geral da EAV utilizada neste estudo. Apresenta um metro de extensão representado pela régua metálica, apoiada em suportes de acrílico laterais	58
Figura 10:	Visão ampliada da sequência numerada na régua, com carretel metálico (marcador) deslizante	58
Figura 11:	Hemorragia subconjuntival	59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Escore de DRI de bevacizumabe de acordo com o tipo de anestesia	63
Gráfico 2: Escore de DTP na injeção intravítrea de bevacizumabe de acordo com o tipo de anestesia	64
Gráfico 3: HSC medido 24 horas após a injeção intravítrea de bevacizumabe de acordo com o tipo de anestesia.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação da Retinopatia Diabética.....	28
Tabela 2- Dados Demográficos x Grupos.....	62

RESUMO

LUCENA, L.R. **Estudo comparativo do efeito analgésico usando três diferentes técnicas anestésicas para injeção intravítrea de bevacizumabe.** 92f. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil, 2010.

O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia analgésica e a aparência estética, avaliando a hemorragia subconjuntival, associada com as anestésias tópica, subconjuntival e peribulbar para a realização de injeção intravítrea de bevacizumabe. Sessenta pacientes com indicação de injeção intravítrea de bevacizumabe (primeira aplicação) foram randomizados para receber uma entre três tipos de anestesia: colírio de proximetacaína (grupo TÓPICA; n = 20), injeção subconjuntival de xilocaína 2% (grupo SUBCONJUNTIVAL; n = 20), e injeção peribulbar de xilocaína 2% (grupo PERIBULBAR; n = 20). A dor associada com a injeção intravítrea e com o procedimento como um todo (incluindo a administração anestésica) foi avaliada usando a escala analógica visual 15 minutos após a injeção intravítrea. Essa escala varia de 0 a 100, onde zero representa “ausência total de dor”, e 100 representa “a dor mais intensa que poderia sentir”. Foi realizada avaliação do segmento anterior 24 horas pós-injeção para mensurar, em horas de relógio, a hemorragia subconjuntival. As mensurações principais incluíram: dor relacionada à injeção intravítrea (DRI), dor de todo o procedimento (DTP), e horas de relógio de hemorragia subconjuntival (HSC).

Os valores das medianas da DRI para os grupos TÓPICA, SUBCONJUNTIVAL e PERIBULBAR foram: cinco (0 - 22); três (0 - 25) e zero (0 - 11), respectivamente ($p = 0.002$). O valor da mediana da DRI foi significativamente mais baixa no grupo PERIBULBAR comparado com os grupos TÓPICA e SUBCONJUNTIVAL ($p < 0.05$), sem diferença significativa entre os dois últimos grupos. Os valores das medianas da DTP para os grupos TÓPICA, SUBCONJUNTIVAL e PERIBULBAR foram: cinco (0 - 25); 4.45 (0 - 27) e 9.5 (2 - 30), respectivamente ($p = 0.012$). O valor da mediana da DTP foi significativamente mais alto no grupo PERIBULBAR comparado com os grupos TÓPICA e SUBCONJUNTIVAL ($p < 0.05$), sem diferença significativa entre os dois últimos grupos. As medianas de HSC nos grupos TÓPICA,

SUBCONJUNTIVAL e PERIBULBAR foram: um (0 - 2), quatro (2 - 12), e três (1 - 7), respectivamente ($p < 0.0001$). A mediana de extensão do HSC foi significativamente mais baixa no grupo TÓPICA comparada com os outros grupos ($p < 0.05$).

O estudo demonstrou que a anestesia tópica, entre as três técnicas anestésicas avaliadas, foi a mais eficiente em controlar a intensidade da dor durante todo o procedimento envolvendo a realização da injeção intravítrea de bevacizumabe, associada à melhor aparência estética após o procedimento, ou seja, menor taxa de hemorragia subconjuntival, sugerindo que pode ser considerada a técnica anestésica de escolha para a maioria dos pacientes que se submeterão à injeção intravítrea.

Palavras-chave: Anestesia e Analgesia; Medição da Dor; Injeções/Efeitos Adversos; Retina.

ABSTRACT

LUCENA, L.R. **Comparative study of analgesic effectiveness using three different anesthetic techniques for intravitreal injection of bevacizumab.** 92f. Thesis (Doctoral) – School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, 2010.

The purpose of this study was to compare the analgesic effectiveness and aesthetic appearance, evaluating the subconjunctival hemorrhage, associated with topical, subconjunctival and peribulbar anesthesia for intravitreal bevacizumab injection. Sixty consecutive patients undergoing their first intravitreal bevacizumab injection were randomized to receive one of three forms of anesthesia: proxymetacaine eyedrops (TOPICAL group; $n = 20$), subconjunctival injection of 2% xylocaine (SUBCONJUNCTIVAL group; $n = 20$), and peribulbar injection of 2% xylocaine (PERIBULBAR group; $n = 20$). Pain associated with the intravitreal injection and with the entire procedure (including anesthesia administration) was recorded using the visual analog scale 15 minutes after intravitreal injection. The visual analog scale ranges from 0 - 100, where 0 represents "No pain at all" and 100 represents "the most intense pain one could ever feel". Anterior segment evaluation was performed 24 hours post-injection to measure the number of clock-hours of subconjunctival hemorrhage (HSC). Main outcome measures included: intravitreal injection-related pain (DRI), entire procedure pain (DTP), and HSC.

Median (range) DRI scores for the TOPICAL, SUBCONJUNCTIVAL, and PERIBULBAR groups were five (0 - 22), three (0 - 25), and zero (0 - 11), respectively ($p = 0.002$). Median DRI score was significantly lower in the PERIBULBAR group compared with the TOPICAL and SUBCONJUNCTIVAL groups ($p < 0.05$), with no significant difference between the latter two groups. Median (range) DTP scores for the TOPICAL, SUBCONJUNCTIVAL, and PERIBULBAR groups were five (0 - 25), 4.45 (0 - 27), and 9.5 (2 - 30), respectively ($p = 0.012$). Median DTP score was significantly higher in the PERIBULBAR group compared with the TOPICAL and SUBCONJUNCTIVAL groups ($p < 0.05$), with no significant difference between the latter two groups. The median (range) HSC in the TOPICAL, SUBCONJUNCTIVAL, and

PERIBULBAR groups was one (0 - 2), four (2 - 12), and three (1 - 7), respectively ($p < 0.0001$). The median extent of HSC was significantly lower in the TOPICAL group compared with the other groups ($p < 0.05$).

The study showed that topical anesthesia among the three anesthetic techniques studied, was the most effective in controlling the intensity of pain during the procedure involving the execution of intravitreal bevacizumab, associated with better cosmetic appearance after the procedure, ie lower rate of subconjunctival hemorrhage, suggesting that it may be considered the anesthetic technique of choice for most patients who will undergo intravitreal injection.

Keywords: Anesthesia and Analgesia; Pain Measurement; Injections/Adverse Effects; Retina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1. Angiogênese	22
1.2. Retinopatia Diabética	25
1.3. Degeneração Macular Relacionada à Idade	31
1.4. Dor.....	35
1.5. Anestesia em Oftalmologia	39
1.5.1. Anestesia Retrobulbar	41
1.5.2. Anestesia Peribulbar	42
1.5.3. Anestesia Subconjuntival	42
1.5.4. Anestesia Subtenoniana	42
1.5.5. Anestesia Tópica.....	43
1.6. Métodos de Analgesia Utilizados Antes da Injeção Intravítrea	44
1.7. Justificativa do Estudo.....	45
2. OBJETIVOS	46
3. MATERIAL E MÉTODOS	48
3.1. Pacientes.....	49
3.1.1. Critérios de Inclusão.....	49
3.1.2. Critérios de Exclusão	50
3.1.3. Grupos de Estudo	50
3.2. Preparação para o Procedimento	50
3.3. Anestesia.....	51
3.3.1. Tópica (Grupo TÓPICA).....	52
3.3.2. Subconjuntival (Grupo SUBCONJUNTIVAL)	53
3.3.3. Peribulbar (Grupo PERIBULBAR).....	54
3.4. Injeção Intravítrea.....	55
3.5. Medida da Dor e Mascaramento do Estudo	57
3.6. Quantificação da Hemorragia Subconjuntival	59
3.7. Análise Estatística	60
4. RESULTADOS	61
4.1. Dor Relacionada à Injeção Intravítrea	63
4.2. Dor de Todo o Procedimento	64
4.3. Número de Horas de Relógio de Hemorragia Subconjuntival.....	65
4.4. Complicações do Procedimento.....	66
5. DISCUSSÃO	67
6. CONCLUSÕES	72
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
8. ANEXOS	89
ANEXO DE PUBLICAÇÃO	

1- INTRODUÇÃO

No passado, a injeção intravítrea era utilizada somente para aplicação de antibióticos, agentes antivirais e gás em raras situações como: endoftalmite, retinite por citomegalovírus, descolamento de retina e hemorragia submacular (KADERLI; AVCI, 2006). Os primeiros estudos de drogas intravítreas foram publicados em 1944 por Von Sallmann et al. Nesse trabalho, a endoftalmite experimental estafilocócica foi tratada com sucesso por meio de injeção intravítrea de penicilina (SERRACARBASSA; SERRACARBASSA; RODRIGUES, 2003; VON SALLMANN; MEYER; DI GRANDI, 1944).

Atualmente, a injeção intravítrea de medicamentos tem se tornado prática cada vez mais comum na oftalmologia, principalmente depois do desenvolvimento de medicamentos antiangiogênicos, que têm revolucionado o tratamento de doenças vasculares e degenerativas da retina.

O número de publicações, utilizando como metodologia a injeção intravítrea, tem crescido em progressão exponencial, principalmente a partir da década de 70, com um total de 3355 artigos. Sendo que somente nos últimos 10 anos, este número é de 1070 publicações, de acordo com a biblioteca eletrônica *Medline*.

Esse procedimento representa uma via direta de liberação de droga no segmento posterior do olho. Ela promove níveis altos e instantâneos de várias substâncias, incluindo: antibióticos, antivirais (TASKINTUNA et al., 1997), antifúngicos (SCOTT et al., 2004), esteróides (BONINI-FILHO et al., 2005) e, mais recentemente, agentes anti-fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (GRAGOUDAS et al., 2004; LUKE et al., 2006; ROSENFELD; MOSHFEGHI; PULIAFITO, 2005; ROSENFELD et al., 2006).

Algumas das desvantagens da injeção intravítrea são os riscos inerentes ao procedimento em si, incluindo a endoftalmite, a toxicidade ocular e retiniana do fármaco, e a curta meia vida intraocular de muitas das drogas disponíveis para uso intravítreo (AIELLO et al., 2004; JAISSE et al., 2005).

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, com sequência de aminoácidos, 93% de origem humana e 7% de origem murina, contra todas as isoformas da família VEGF-A, que tem demonstrado resultados preliminares promissores quando aplicado intravítreo para o tratamento de doenças retinianas e coroideanas associadas com formações neovasculares (AVERY, 2006; COSTA et al., 2006; JORGE et al., 2006; PRESTA et al., 1997; SILVA-PAULA et al., 2006; SPAIDE; FISHER, 2006).

O pioneirismo do uso sistêmico do bevacizumabe no tratamento de doenças oculares ocorreu com a administração da droga em duas a três injeções na dose de 5 mg/kg em intervalos de duas semanas levando à melhora significativa da acuidade visual, tomografia de coerência óptica (OCT), e angiografia em estudo fase I SANA (*Systemic Avastin for Neovascular Age-related Macular Degeneration*) em nove pacientes da avaliação inicial até uma e 12 semanas, não sendo identificado efeito colateral importante (MICHELS et al., 2005).

Os primeiros relatos da utilização do bevacizumabe em oftalmologia por meio de injeção intravítrea datam de agosto de 2005, utilizando a medicação no tratamento de patologias coroídeas e retinianas (ROSENFELD; FUNG; PULIAFITO, 2005).

1.1. Angiogênese

O processo de formação do vaso sanguíneo em adultos é conhecido como angiogênese ou neovascularização (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005). A angiogênese fisiológica é pouco frequente no adulto e ocorre, sobretudo, no aparelho reprodutor feminino e no curso dos mecanismos de cicatrização (GISÈLE; RAKIC; JEANNY, 2009). É um processo altamente dinâmico e complexo. Pode ocorrer por recrutamento das células progenitoras endoteliais (EPCs) da medula óssea ou por ramificação/extensão dos vasos sanguíneos adjacentes (FERRARA, 2002; KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Os angioblastos proliferam-se, migram para locais periféricos e diferenciam-se em células endoteliais, que formam as artérias, as veias e os linfáticos. As EPCs são semelhantes aos angioblastos e estão armazenadas na medula óssea e podem ser recrutadas nos tecidos para iniciar a angiogênese. As EPCs participam na substituição das células endoteliais perdidas, na reendotelização dos implantes vasculares e na neovascularização de órgãos isquêmicos, feridas cutâneas e tumores (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Nos vasos sanguíneos adjacentes, ocorre vasodilatação e permeabilidade aumentada, degradação da matriz extracelular e migração de células endoteliais (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005). Os estágios principais são:

- A vasodilatação em resposta ao ácido nítrico e VEGF induzido aumenta a permeabilidade do vaso preexistente (DVORAK, 2002).
- A degradação proteolítica da membrana basal do vaso progenitor por metaloproteinase e rompimento do contato célula a célula entre as células endoteliais do vaso pelo ativador do plasminogênio (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).
- A migração das células endoteliais em direção ao estímulo angiogênico (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).
- A proliferação de células endoteliais, apenas atrás da frente de condução das células migratórias (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).
- Maturação de células endoteliais, que inclui a inibição do crescimento e remodelação em tubos capilares (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).
- Recrutamento de células periendothelias (incluindo pericitos para os pequenos capilares e células da musculatura vascular lisa para os grandes vasos) para sustentar os tubos endoteliais e formar o vaso maduro (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

O VEGF é secretado por muitas células estromais e mesenquimatosas, mas o VEGFR - 2, um receptor de tirosina cinase, que é o mais importante na angiogênese, é amplamente restrito às células endoteliais e aos seus precursores. Age, por meio deste receptor, estimulando a mobilização das

EPCs e intensifica a proliferação e diferenciação dessas células no local da angiogênese. As células endoteliais derivadas desses progenitores formam, inicialmente, um plexo capilar delicado, que se desenvolve numa rede capilar madura. Na angiogênese originária de vasos locais preexistentes, o VEGF estimula a proliferação e a motilidade das células endoteliais, iniciando a germinação de novos capilares. A proliferação, diferenciação e migração celulares endoteliais também podem ser intensificadas pelo fator de crescimento de fibroblasto (FGF) - 2 (FERRARA, 2004; KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; LEUNG et al., 1989).

A estabilização dos vasos recém-formados requer o recrutamento de pericitos, células musculares lisas e a deposição de proteínas da matriz extracelular. A angiopoetina (ANG) 1 interage com um receptor nas células endoteliais, chamado de *Tie2*, para recrutar as células periendothelias. O fator de crescimento derivado das plaquetas participa no recrutamento das células musculares lisas, enquanto o fator transformador de crescimento (TGF) - β estabiliza os vasos recém-formados pela intensificação da produção de proteínas da matriz extracelular. A interação ANG 1/*Tie2* faz a mediação da maturação do vaso de tubos endoteliais simples para estruturas vasculares elaboradas e ajuda a manter a quiescência endotelial. A ANG 2, ao contrário, também interage com a *Tie2*, mas tem o efeito oposto, afrouxando as células endoteliais de modo que elas se tornam mais responsivas à estimulação por fatores de crescimento, como o VEGF ou, na ausência do VEGF, mais responsivo aos inibidores da angiogênese (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Apesar da diversidade de fatores que podem participar em várias etapas na angiogênese, o VEGF emerge como o fator de crescimento mais importante, tanto nos tecidos adultos submetidos à angiogênese fisiológica, como na patológica, vista em inflamação crônica, crescimento tumoral, retinopatia diabética e degeneração macular relacionada à idade (DMRI) (FERRARA, 2002; GISÈLE; RAKIC; JEANNY, 2009; KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

O VEGF tem sido identificado em membranas neovasculares, tanto na retinopatia diabética quanto na DMRI, e os níveis intraoculares deste fator estão correlacionados com a gravidade da neovascularização na retinopatia diabética (AIELLO et al., 1994; KVANTA et al., 1996). Nesta patologia, temos a não perfusão retiniana devido à alteração na microcirculação, própria da microangiopatia diabética, associada à super-regulação do VEGF e da angiogênese retiniana (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

O VEGF pode ser produzido por várias células retinianas, tais como: pericitos, endotelial, Müller e epitélio pigmentar. Além disso, as células endoteliais demonstram alta afinidade a esta proteína, se comparadas a outros tipos de células (AIELLO et al., 1999).

O antagonismo terapêutico do VEGF em modelos animais resultou em significativa inibição da neovascularização da retina e da coróide, assim como na redução da permeabilidade vascular (AIELLO et al., 1995; QAUM et al., 2001).

A neovascularização possui importante papel em várias doenças oculares, em que o aumento da permeabilidade vascular ou o crescimento de neovasos estão envolvidos, tais como a retinopatia diabética proliferativa, a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) forma exudativa, a retinopatia da prematuridade, o glaucoma neovascular e a oclusão de ramo ou da veia central da retina e o edema macular diabético (AREVALO et al., 2010; MANZANO et al., 2006; RAJAPPA; SAXENA; KAUR, 2010; SILVA-PAULA et al., 2006).

1.2. Retinopatia Diabética

O Diabetes Mellitus representa um grupo de doenças endócrino-metabólicas crônico degenerativas em que há deficiência de secreção e/ou ação da insulina, caracterizando-se por comprometimento do metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas, tendo a hiperglicemia como via final dessas alterações, sendo essa a responsável pelo desenvolvimento tardio de

complicações, sobretudo vasculares e neuropáticas (ALBERTI; ZIMMET, 1998).

Atualmente, não há uma cura definitiva, porém todas as suas complicações crônicas podem ser retardadas ou até mesmo evitadas pelo controle severo dos níveis glicêmicos (DCCT, 1993). Está altamente associado com redução da expectativa de vida e morbidade significativa, devido a suas complicações microvasculares específicas, risco aumentado de complicações macrovasculares como doença cardíaca isquêmica, doenças cerebrovasculares e doença vascular periférica, com consequente redução expressiva na qualidade de vida (WHO, 2006).

Estima-se que 3 a 5% da população mundial sejam diabéticos e que metade desses desconheça o diagnóstico. Desse total, 90% são do tipo II, 5 a 10 % do tipo I, 2% do tipo secundário ou associado a outras condições e 2% do tipo gestacional (ADA, 2005).

Todas as estruturas oculares, e seus anexos, podem ser afetadas pelo diabetes (KANSKI; THOMAS, 1992), bem como pelas alterações metabólicas secundárias a esse, e o acometimento ocular pode se dar por: glicosilação de proteínas; atividade da aldose redutase; hemoglobina glicosilada, tendo a hipóxia tecidual como via comum de todos esses mecanismos (BENSON, 2009).

Retinopatia diabética é o nome dado ao conjunto de alterações crônicas causadas pelo dano microvascular do diabetes na retina, sendo uma entidade altamente complexa e multifatorial, fazendo-se necessário, portanto, dividi-la de acordo com os achados clínicos observados, a fim de estabelecer planejamentos terapêuticos, acompanhamentos clínicos e prognóstico (Tabela 1) (RODRIGUES, 2009).

Pacientes com retinopatia diabética têm risco maior, cerca de 20 vezes, de desenvolver cegueira do que indivíduos não diabéticos (BENNETT; PLUM, 1997) e essa ocorre, principalmente pelas alterações retinianas observadas no diabetes (BEETHAM, 1963). A retinopatia está presente em mais de 75% dos

diabéticos com mais de 20 anos de doença e é também responsável por 4,8% de todos os casos de cegueira no mundo (WHO, 2005).

Como fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia diabética, temos: o tempo de doença (o principal fator de risco), o controle glicêmico, a gestação, a hipertensão arterial, a nefropatia, a raça negra, o aumento de lipídeos séricos e o tabagismo (RODRIGUES, 2009).

Na retinopatia diabética não proliferativa evidencia-se: microaneurismas (primeira alteração fundoscópica do diabetes), hemorragias intrarretinianas superficiais ou profundas (causadas por microaneurismas rotos), edema macular (principal causa de baixa de acuidade visual nos diabéticos) e infarto isquêmico coroidal. Os casos mais avançados são aqueles nos quais já se iniciam sinais clínicos de hipóxia retiniana e são eles: múltiplos pontos de hemorragia retiniana; aparecimento e/ou aumento dos exsudatos algodonosos, que são infartos isquêmicos na camada de fibras nervosas causados por infarto isquêmico das arteríolas pré-capilares; tortuosidades e looping's venosos; anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA's) e, à angiofluoresceinografia, áreas de não perfusão capilar. Nestes casos, de acordo com o *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (ETDRS, 1991), a evolução da retinopatia para a forma proliferativa ocorre em até 50% dos pacientes no prazo de um ano (RODRIGUES, 2009).

Tabela 1: Classificação da Retinopatia Diabética.

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS FUNDOSCÓPICAS
<i>Retinopatia Diabética Não Proliferativa</i>	
Mínima	Raros microaneurismas
Leve	Poucas hemorragias dispersas e microaneurismas
Moderada	Moderadas hemorragias, exsudatos duros e algodinosos podem estar presentes. Hemorragias intrarretinianas em todos os quadrantes.
Grave ou muito grave	Veias em rosário em pelo menos dois quadrantes. Anormalidades microvasculares intrarretinianas em pelo menos um quadrante.
<i>Retinopatia Diabética Proliferativa</i>	
Baixo risco	Neovascularização retiniana ou do disco óptico, mas sem atingir características de alto risco.
Alto risco	Neovasos no disco óptico maior do que $\frac{1}{3}$ de sua área. Hemorragia pré-retiniana ou vítrea acompanhada por neovasos do disco óptico menores do que $\frac{1}{3}$ de área de disco ou neovascularização retiniana maior que $\frac{1}{2}$ área de disco.
Avançada	Hemorragias vítreas, proliferação vítreo-retiniana e descolamento tracional de retina.

(GIL; LAVINSKY, 2008)

Apesar de as complicações observadas na retinopatia diabética não proliferativa serem as principais responsáveis pela baixa de acuidade visual nos pacientes diabéticos, eles mantêm uma visão dita ambulatorial, porém as alterações encontradas na retinopatia diabética proliferativa levam à baixa de acuidade visual mais severa e visualmente incapacitante (RODRIGUES, 2009).

Na retinopatia diabética proliferativa, os neovasos crescem de vasos venosos e, quando esses estão até a um diâmetro de disco da papila, são chamados de neovasos de disco (NVD), enquanto que os neovasos, além de um diâmetro discal, são conhecidos como neovasos extra-discais (NVE), ambos relacionados a não perfusão capilar. Hemorragias vítreas e

subhialoideas e descolamentos de retina, tracionais puros ou mistos (onde há um fator tracional associado a uma rotura retiniana, geralmente causada por tração tangencial próxima a uma área de fibrose), também fazem parte desta fase avançada da retinopatia diabética (RODRIGUES, 2009).

O tratamento de eleição para as complicações exsudativas e neovasculares da retinopatia diabética é a fotocoagulação retiniana. Após a sua realização, há uma intensa diminuição da hiperóxia ocular com consequente redução do fluxo sanguíneo ocular e, aproximadamente 14% do tecido retiniano total é destruído numa sessão de fotocoagulação, o que acarreta diminuição de 40 a 70% nos potenciais do eletrorretinograma (FOLK; PULIDO, 1997). Entre os mecanismos que explicam sua ação benéfica, podemos citar os seguintes: 1) a destruição de uma parte da retina doente permitiria melhor perfusão da parte saudável; 2) o afinamento da camada retiniana externa permitiria melhor difusão de oxigênio; 3) a redução de áreas isquêmicas diminuiria a produção de substâncias vasoproliferativas (GIL; LAVINSKY, 2008). O objetivo é a regressão total e permanente dos neovasos. Nos olhos com opacidade de meios que dificulte a panfotocoagulação, pode-se fazer uso de crioterapia na retina periférica, que pode ser capaz de regredir neovasos de disco, de retina e até mesmo os irianos, porém pode agravar prováveis alterações tracionais em 25 a 38% dos casos, desenvolvendo ou acelerando o aparecimento de descolamento de retina (RODRIGUES, 2009).

As complicações da fotocoagulação a LASER podem ser diversas: queimadura foveal, lesão do nervo óptico, edema macular, hemorragia, neovascularização e descolamento da coróide, descolamento exsudativo de retina, hemorragia vítrea, dor durante o procedimento, aumento da pressão intraocular, abrasão corneana, midríase e paresia de acomodação, perda de campo visual, menor adaptação ao escuro, opacidade do cristalino e aumento do risco de descolamentos de retina tracionais (GIL; LAVINSKY, 2008).

O ETDRS (ETDRS, 1991) definiu o edema macular clinicamente significativo (EMCS) como: 1) espessamento retiniano dentro de 500µm do centro da mácula, ou 2) exsudatos duros dentro de 500µm do centro da

mácula, associados a espessamento retiniano adjacente, ou 3) área de espessamento retiniano de um diâmetro de disco (1.500 μm) e qualquer porção dessa área a um diâmetro de disco do centro da mácula. De acordo com o estudo, o tratamento com LASER focal ou em grade (*grid*) (tratamento é focado nos microaneurismas delimitados nessa área central, além de 100 a 200 tiros adicionais, que podem ser dados na região ao redor dela) reduziu o risco de perda visual moderada secundária ao edema macular em 50%. O ETDRS também mostrou que a panfotocoagulação retiniana não faz parte das estratégias de tratamento do EMCS, sendo que olhos que receberam tal modalidade de tratamento, tendo edema macular, apresentaram piora da acuidade visual, bem como do edema (ETDRS, 1985).

Corticosteróides são usados no tratamento de edema macular cistóide devido à sua habilidade de inibir a via do ácido aracdônico, em que as prostaglandinas são o produto final, além de reduzirem a produção de VEGF (OTANI; KISHI; MARUYAMA, 1999). O acetato de triancinolona demonstrouse, experimentalmente, eficaz na redução da quebra da barreira hemato-retiniana e da permeabilidade celular endotelial (PENFOLD et al., 2001). Estudos demonstram que a triancinolona intravítrea é eficaz no tratamento do edema macular diabético, porém apresenta efeito temporário com recorrência do edema (JONAS et al., 2003), sendo mais efetiva a curto prazo em relação à sua aplicação subtenoniana (BONINI-FILHO et al., 2005). Entre os efeitos adversos associados, é possível citar o aumento transitório da pressão intraocular, glaucoma corticogênico, descolamento de retina e endoftalmite infecciosa, esta variando de 0 a 2,3% de incidência. As complicações citadas ocorrem na primeira semana após a injeção (GIL; LAVINSKY, 2008).

Soheilian et al. (2007) demonstraram que uma única injeção de bevacizumabe intravítreo em pacientes com edema macular diabético sem tratamento prévio levou a melhor resultado na acuidade visual em 12 semanas quando comparado ao tratamento com LASER, embora não tenha ocorrido diminuição significativa da espessura central da retina. Paccola et al. (2008) evidenciaram que uma única aplicação de tiancinolona intravítrea pode

oferecer algumas vantagens em comparação com o bevacizumabe no tratamento a curto prazo do edema macular refratário, especialmente em relação à espessura central da mácula.

Em outro estudo, Ahmadieh et al. (2008) adotaram um esquema de três injeções intravítreas de bevacizumabe com intervalos de seis semanas e dose de 1,25 mg para tratamento de edema macular diabético refratário. Obtiveram melhora significativa da acuidade visual e redução da espessura central da retina em 24 semanas, quando comparado com placebo.

No ensaio clínico, randomizado, prospectivo, de injeção intravítrea de bevacizumabe ou LASER para o tratamento do edema macular diabético (estudo BOLT), comparou-se o bevacizumabe à terapia com LASER macular por um período de seguimento de 12 meses. A mediana do número de injeções foi nove, para o grupo do bevacizumabe, e a mediana do número de aplicações de LASER foi três, para o grupo do LASER. Este estudo demonstrou que o efeito do tratamento com o bevacizumabe foi melhor do que com o LASER macular para os pacientes com edema macular diabético persistente, principalmente no que diz respeito à melhor acuidade visual corrigida (MICHAELIDES et al., 2010).

1.3. Degeneração Macular Relacionada à Idade

A DMRI é uma doença degenerativa da área central da retina, frequentemente associada à perda visual central, sendo a mais importante causa de cegueira irreversível em adultos nos países desenvolvidos e a terceira causa de cegueira no mundo (FERRIS 3rd; FINE; HYMAN, 1984; KLEIN; KLEIN; LINTON, 1992; RESNIKOFF et al, 2004). Sua incidência vem aumentando nas últimas décadas, afetando cerca de 8,5 a 27,9% da população maior que 75 anos (EVANS; WORMALD, 1996; SOUBRANE; HADDAD; COSCAS, 2002).

Apesar da etiologia não ter sido ainda determinada, tem sido mostrado que fatores ambientais e genéticos podem estar envolvidos (SOUBRANE;

HADDAD; COSCAS, 2002). Um insulto oxidativo que resulta na morte de fotorreceptores da mácula poderia ser a gênese do processo (BONE et al., 2003). Observa-se, em vários estudos populacionais, que fatores de risco estão relacionados à DMRI. Idade (MCARTY et al., 2001) e exposição ao fumo (DELCOURT et al., 1999; MCARTY et al., 2001) são fatores constantes de estudos recentes. Outros fatores relatados envolvem hipertensão arterial, uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina, hipermetropia, catarata e cirurgia de catarata (HYMAN et al., 2000; MCARTY et al., 2001), obesidade (SEDDON et al., 2003), cor clara de íris, exposição ocular à luz e consumo de álcool (CHO et al., 2000; MCARTY et al., 2001).

Tem sido observado, em estudos populacionais, que medidas preventivas como mudanças dietéticas podem reduzir o risco individual de desenvolvimento de DMRI (PRATT, 1999). A terapia de reposição de zinco e antioxidantes (vitamina C, E, e beta-carotenos) tem sido efetiva na prevenção da perda visual grave por DMRI em pacientes selecionados (AREDS, 2001).

A classificação, tanto clínica quanto histopatológica, divide a DMRI em forma exsudativa e não exsudativa (DMRI seca ou não-neovascular) (FERRIS 3rd; FINE; HYMAN, 1984; KLEIN; KLEIN; LINTON, 1992; RESNIKOFF et al., 2004). Alguns tratamentos atuais baseiam-se nesta classificação e são destinados exclusivamente para a forma exsudativa, como a fotocoagulação a LASER e a terapia fotodinâmica com verteporfina (VERTEPORFIN ROUNDTABLE PARTICIPANTS, 2005).

A forma não exsudativa, aproximadamente 90% dos casos, caracteriza-se pela presença de drusas, áreas de atrofia geográfica e hiperpigmentação do epitélio pigmentar da retina (EPR). O seu tratamento consiste em evitar a progressão da doença para a forma exsudativa, utilizando suplementos vitamínicos e antioxidantes, além da proteção contra raios ultravioletas. A fotocoagulação a LASER tem sido contra-indicada, pois estudos atuais não demonstraram benefícios em sua utilização (TREIN et al., 2008).

A forma exsudativa, classificada por meio da angiografia fluoresceínica, caracteriza-se por lesões neovasculares da coróide que invadem o espaço sub-

retiniano, muitas vezes levando à exsudação e hemorragia (GASS, 1967; GREEN, 1999; GREEN; ENGER, 1993; GUYER et al., 1996). Se não tratada, após meses ou anos, pode resultar em dano aos fotorreceptores e perda da visão central, com a formação de cicatriz fibrovascular. Esse escotoma central dificulta a prática de tarefas como ler, dirigir, andar e reconhecer rostos, repercutindo de forma negativa na qualidade de vida desses pacientes (DONG et al., 2004) e é responsável por 80% dos casos de cegueira legal atribuídos à DMRI (TREIN et al., 2008).

A injeção intravítrea tem sido comumente utilizada na oftalmologia para o tratamento de doenças da retina e coróide e tem sido associada à baixa incidência de complicações (JAGER et al., 2004). O acetato de triancinolona é a droga intravítrea mais comumente utilizada para o tratamento do edema macular secundário a doenças vasculares da retina. Entretanto, corticóides podem levar a complicações oculares sérias como catarata, aumento da pressão intraocular e, potencialmente, efeitos tóxicos para a retina (KWAK; D'AMICO, 1992).

O fator derivado do epitélio pigmentar (PEDF) foi inicialmente descoberto no olho, onde é sintetizado pelas células ganglionares e pelo epitélio pigmentado. É um fator antiangiogênico que induz a apoptose das células endoteliais e impede a sua migração *in vitro*. Estaria diminuído nos pacientes portadores de DMRI exsudativa em relação aos pacientes sadios da mesma faixa etária, sugerindo que a perda do PEDF seria um fator permissivo ao desenvolvimento da neovascularização (GISÈLE; RAKIC; JEANNY, 2009).

Mesmo que controversa, não se exclui a hipótese de que um componente hipóxico possa contribuir para o processo neovascular associado à DMRI. Recentemente, os processos inflamatórios, incluindo os depósitos de complexos imunes, a ativação do complemento e a infiltração de macrófagos foram propostos como mediadores importantes da patogenia da neovascularização coroideana (GISÈLE; RAKIC; JEANNY, 2009).

O VEGF foi demonstrado como o principal estímulo angiogênico para a neovascularização na DMRI (ADAMIS; SHIMA, 2005). Estudos mostram que a

inibição do VEGF e, por consequência, da angiogênese e a diminuição da permeabilidade vascular podem viabilizar um tratamento efetivo para a forma exsudativa da DMRI (AVERY et al., 2007; BOM AGGIO; EID FARAH; MELO, 2006; GRAGOUDAS et al., 2004; HEIER et al., 2006; MICHELS et al., 2005; SPAIDE et al., 2006).

A primeira droga utilizada como injeção intravítrea para o tratamento de DMRI exsudativa foi o pegaptanibe sódico (Macugen®). É um aptâmero que se liga com o VEGF 165. Entretanto, a maior parte dos pacientes tratados com o pegaptanib ainda perde acuidade visual (GRAGOUDAS et al., 2004).

Ranibizumabe (Lucentis®), um fragmento do bevacizumabe, é outro inibidor do VEGF feito especialmente para a oftalmologia e já foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para DMRI exsudativa (MICHELS; ROSENFELD, 2004). De acordo com o estudo MARINA, a administração intravítrea desta droga por dois anos preveniu a perda visual e melhorou a acuidade visual, com menor taxa de reações adversas graves aos pacientes com neovascularização de coróide oculta ou clássica mínima secundária à DMRI (ROSENFELD et al., 2006). Em dois anos do estudo ANCHOR, evidenciou-se que o ranibizumabe promoveu maior benefício clínico do que a terapia fotodinâmica com verteporfina nos pacientes com DMRI portadores de neovascularização de coróide predominantemente clássica, além das taxas de efeitos colaterais graves terem sido baixas (BROWN et al., 2009).

Dois relatos de caso de injeção intravítrea do bevacizumabe (Avastin®) foram publicados em 2005. O primeiro era um caso de neovascularização de coróide devido à DMRI exsudativa, e o outro era um caso de edema macular secundário à oclusão de veia central da retina. Em ambos os casos, uma melhora dramática da anatomia da mácula foi evidenciada pelo OCT (ROSENFELD; FUNG; PULIAFITO, 2005; ROSENFELD; MOSHFEGHI; PULIAFITO, 2005).

De acordo com o estudo IBeNA, uma única injeção intravítrea de bevacizumabe foi bem tolerada e, exceto por leves efeitos adversos locais

transitórios, nenhum outro efeito colateral foi observado. Em curto prazo, o tratamento foi associado com estabilização ou melhora da acuidade visual e ausência de mudanças desfavoráveis na lesão neovascular macular para a maioria dos pacientes (COSTA et al., 2006).

1.4. Dor

A dor pode ser descrita como uma resposta fisiológica normal, predita e decorrente de um estímulo mecânico, térmico ou químico associado com cirurgia, trauma ou uma doença aguda e, assim, caracterizada como uma resposta sensorial. De acordo com Katz e Melzack (1999), dor é uma experiência pessoal e subjetiva que pode apenas ser sentida pelo sofredor. Por ser subjetiva, é mais bem avaliada e mensurada por meio de auto-registros (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2006a).

Os aspectos principais da dor física são continuamente ajustados pelo eixo corpo-mente. O sistema nervoso central tem o papel de filtrar, avaliar e modular a informação sensorial. A maior parte do tempo, a soma destes sinais está abaixo do limiar sensorial, embora este valor possa ser modulado por fatores como inflamação e ansiedade. A dor ocorre quando os sinais excedem este limiar, após serem recebidos pelo cérebro e conscientemente notados (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2006a).

Alguns sistemas de classificação já foram desenvolvidos, cada um tomando uma característica específica da dor como critério de inclusão. A classificação mais utilizada tem sido a que se utiliza da duração da dor como referencial. Esta classificação considera a dor ao longo de um *continuum* de duração e inclui:

- Dor Aguda: Duração curta, minutos a algumas semanas.
- Dor Crônica: Duração extensa, de vários meses (em geral considera-se seis meses) a vários anos.

- Dor Recorrente: É uma dor aguda, porque ocorre em episódios de curta duração, mas tem uma característica crônica, porque se repete ao longo de muito tempo (GUIMARÃES, 1999).

Outro tipo de classificação, útil em situações de pesquisa sobre o processo perceptual e respostas ao estímulo doloroso, utiliza a natureza e a etiologia da dor como critérios determinantes para sua categorização em:

- Dor Clínica: É a dor decorrente de procedimentos médicos-hospitalares ou associada a moléstias; este tipo de dor difere da dor cotidiana, decorrente de arranhões, pequenos cortes ou pancadas.
- Dor Induzida: É a dor provocada em laboratório, em pessoas saudáveis, com início e término previsto e sob o controle de quem recebe o estímulo doloroso (GUIMARÃES, 1999).

Os termos mensuração e avaliação são amplamente usados na literatura acerca da dor e são diferenciados da seguinte maneira. Mensuração refere-se ao escalonamento de um valor e é comumente associada com a dimensão de intensidade da dor; avaliação descreve um processo mais complexo, no qual informações sobre a dor, seu significado e seus efeitos sobre a pessoa são consideradas juntamente com valores quantitativos. Juntas (mensuração e avaliação) constituem o processo de sintetizar as informações coletadas e capturadas pelas escalas unidimensionais e multidimensionais durante o exame do paciente para estabelecer um diagnóstico, prognóstico e planejar um programa de controle e manejo da dor (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2006a).

A mensuração da dor clínica constitui-se em desafio aos pesquisadores da área considerando-se a subjetividade, complexidade e multidimensionalidade da experiência dolorosa. Nas duas últimas décadas, houve avanços referentes à elaboração de instrumentos, os quais facilitam a comunicação entre os pacientes e os profissionais da área, possibilitando conhecer tanto a incidência, a duração e a intensidade da dor sentida, quanto o alívio obtido mediante aplicação de diferentes técnicas analgésicas (PEREIRA; SOUSA, 1998).

A psicofísica é um ramo da Psicologia que trabalha magnificando e medindo estímulos de natureza sensitiva e perceptiva, que tendem a gerar nos indivíduos respostas que podem ser numericamente quantificadas em seus componentes sensoriais e cognitivos, como no caso da dor (HORTENSE; ZAMBRANO; SOUSA, 2008). Por isso foram desenvolvidas escalas e questionários para quantificação e qualificação da dor, sendo as mesmas unidimensionais, quando somente a quantidade de dor experimentada será avaliada (componente sensorial), ou ainda multidimensionais, onde outros parâmetros, que não somente a intensidade, mas as características do fenômeno doloroso são também pesquisadas (McCARTHY et al., 2005)

As escalas unidimensionais apenas quantificam a severidade ou a intensidade da dor e são usadas em contextos clínicos para obter informações rápidas. São úteis para mensurar a dor aguda. Os instrumentos multidimensionais, por outro lado, são utilizados para avaliar e medir as diferentes dimensões de dor (tais como a sensorial, a afetiva e a avaliativa), a partir de diferentes indicadores de respostas e suas interações, e são imprescindíveis na avaliação da dor crônica (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2006a).

Os instrumentos de mensuração da dor têm sido amplamente utilizados ao longo dos anos e, por isso, a maioria dos clínicos assume que estes são plenamente fidedignos e válidos para serem adequadamente empregados com a população de pacientes em geral. Todavia, uma análise cuidadosa da literatura revela que não há um único instrumento que atualmente possui tal nível de estabilidade psicométrica. Portanto, os instrumentos de mensuração da dor devem ser selecionados baseando-se em sua adequação de uso para uma dada população de pacientes. Os profissionais de saúde devem ser treinados para o uso dos instrumentos de mensuração da dor, evitando, assim, a introdução de vieses (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2006c).

A escala analógica visual (EAV) surgiu no início do século XX como um tipo de escala unidimensional. É atualmente um dos instrumentos mais utilizados para mensurar a dor. Ela consiste de uma linha de 10 cm, com

âncoras em ambas as extremidades. Numa delas é colocado o descritor “nenhuma dor” e na outra extremidade o descritor verbal “a pior dor possível ou a pior dor imaginável”, ou frases similares. Os pacientes devem indicar a magnitude da dor simplesmente marcando um ponto ao longo do comprimento da linha. Uma régua é usada para quantificar a mensuração numa escala 0 - 100 mm. A linha pode ser horizontal ou vertical, porém evidência clínica tem indicado que a versão horizontal é a preferida (DA SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2006b).

As vantagens da EAV estão na facilidade de uso nos diversos cenários clínicos, ausência de necessidade de conhecimento de escrita, facilidade de construção da mesma e possibilidade de uso sequencial (HO; SPENCIE; MURPHY, 1996). Comparada as escalas de categorias numéricas ou verbais, a EAV tem a vantagem de reduzir a influência de respostas prévias (efeito de antecipação), quando muitas e repetidas respostas são solicitadas a um mesmo doente. Além disso, aumenta a probabilidade de que cada resposta seja de fato baseada na experiência subjetiva daquele momento. A escala independe de suas variantes, é limitada em seus extremos, isto é, apresenta espaço finito para as respostas, é susceptível aos mesmos problemas ou vieses metodológicos que afetam as categorias numéricas ou verbais. É sensível a variáveis: amplitude, frequência e espaçamento entre a apresentação dos sintomas (SOUSA et al., 2003).

Diante dessas vantagens, esta escala é muito utilizada na oftalmologia, em estudos que investigam a intensidade de dor durante procedimentos, como a cirurgia de catarata e a injeção intravítrea, comparando a eficácia analgésica de diferentes técnicas anestésicas empregadas (BARDOCCI et al., 2003; BOEZAART; BERRY; NELL, 2000; KOZAK; CHENG; FREEMAN, 2005; ZAFIRAKIS et al., 2001;).

Uma das desvantagens do uso clínico da EAV é a utilização restrita em pacientes com deficiências cognitivas, físicas e até mesmo visuais (SOUSA; SILVA, 2004), além da imprecisão entre o quanto em milímetros corresponde à intensidade de dor sofrida por um indivíduo (COLLINS; MOORE; McQUAY,

1997). De fato, alguns dados indicam que, apesar desta aparente simplicidade no uso da EAV, nem todos os doentes entendem o conceito subjacente à escala como uma representação gráfica da dor. Aproximadamente 7 a 11% dos adultos e até 25% dos idosos são incapazes de usá-la (SOUSA et al., 2003).

1.5. Anestesia em Oftalmologia

A inervação sensorial da conjuntiva bulbar é feita por meio dos nervos ciliares longos, que é ramo do nasociliar e divisão oftálmica do trigêmio (VIEIRA; HÖFLING-LIMA, 2008).

O suprimento de nervos da esclera posterior é derivado dos nervos ciliares curtos, onde penetram na esclera, próximo ao nervo óptico. Anteriormente, ele é derivado de ramos dos nervos ciliares longos, que acompanham os nervos ciliares posteriores longos. No equador, os nervos ciliares longos se dividem, alguns retornam posteriormente na própria esclera para tornar a penetrar na coróide na região da lâmina fosca. Daqueles que seguem à frente, a maioria penetra no corpo ciliar, mas alguns formam as alças nervosas. Os últimos são nervos que, tendo penetrado no corpo ciliar, saem através da espessura completa da esclera e retomam ao corpo ciliar através do mesmo canal (DANTAS, 2008a).

A coróide é inervada, principalmente pelos nervos ciliares posteriores curtos, embora também possam ser encontradas algumas ramificações dependentes dos nervos ciliares longos. Os nervos ciliares curtos, que partem do gânglio ciliar, contêm fibras sensitivas simpáticas e parassimpáticas, mielinizadas até sua ramificação na supracoroide, de onde perdem sua bainha, convertendo-se em amielínicas (DANTAS, 2008b).

Os anestésicos locais evitam a geração e condução do impulso nervoso. Agem bloqueando os canais de sódio operados por voltagem. Os canais de sódio operados por ligantes permanecem ativados e são despolarizados no processo da dor. Contudo, por mais que os canais de sódio operados por ligantes estejam despolarizados, não haverá propagação do potencial de ação,

já que não ocorre pico de despolarização (mediado por canais de sódio operados por voltagem) (ALVES; GUANAIS, 1998; BRISOLA; SHIROMA, 2002).

No entanto, certas propriedades devem ser apresentadas por uma substância para que possa ser utilizada como anestésico local, como por exemplo:

- Bloqueio reversível do nervo;
- Irritação mínima para os tecidos;
- Boa difusibilidade através dos tecidos;
- Baixa toxicidade sistêmica;
- Início rápido de ação;
- Eficácia quando administrados por infiltração ou por meios tópicos (ALVES; GUANAIS, 1998).

A lidocaína (xilocaína) é um potente anestésico para anestesia tópica ou infiltrativa. É encontrada em concentrações de 0,5 a 5% com ou sem adrenalina; as concentrações utilizadas comumente são de 0,5 a 1% para as anestésias infiltrativas e de 1 a 2% para bloqueio nervoso. Soluções com concentrações maiores de 1% não aumentam o efeito anestésico, nem prolongam a duração de ação. As maiores vantagens são seu rápido início e mais longa duração de ação, melhores propriedades difusas e efeito anestésico mais potente do que doses equivalentes de procaína. Como é eficaz sem adrenalina, é o anestésico de escolha em pacientes sensíveis ao efeito sistêmico da adrenalina (KING; WADSWORTH, 1993).

O cloridrato de proparacaína 0,5% (proximetacaína) é semelhante à tetracaína em eficácia, no entanto, é mais comumente usado do que este anestésico porque causa menos desconforto após a instilação e é menos tóxico ao epitélio corneano. Tem início rápido (seis a 20 segundos) e duração moderada (10 a 20 minutos) de ação (KING; WADSWORTH, 1993).

Durante muito tempo a anestesia retrobulbar foi a única modalidade anestésica usada em cirurgias oftalmológicas (ATKINSON, 1936). A anestesia peribulbar foi introduzida no arsenal cirúrgico como uma alternativa segura e

efetiva às injeções retrobulbares (DAVIS II; MANDEL, 1986). Entretanto, a segurança da anestesia peribulbar começou a ser questionada quando sérias complicações foram relatadas, incluindo perfuração do globo ocular, hemorragia retrobulbar, trauma do nervo óptico, disfunção da musculatura extra-ocular e oclusões venosas retinianas (MORGAN et al., 1998).

Dependendo da experiência da equipe cirúrgica, das características emocionais do paciente e do tipo de cirurgia a ser empregado, o cirurgião pode utilizar diferentes modalidades anestésicas incluindo retrobulbar, peribulbar, subconjuntival, subtenoniana e tópica (DUGUID et al, 1995; GABOW, 1993; STEVENS, 1992).

1.5.1. Anestesia Retrobulbar

A anestesia retrobulbar começou a ser aplicada nas décadas finais de 1800, mas tornou-se amplamente utilizada após 1940 (KATZ et al., 2000), quando a cocaína foi substituída para outros fármacos, como a procaína e lidocaína, que apresentavam menos efeitos colaterais sistêmicos (BRISOLA; SHIROMA, 2002).

Consiste na injeção de pequenos volumes (3 a 5 ml) de anestésico local no espaço retrobulbar, dentro do cone muscular formado pelos músculos retos e seus septos intermusculares (BRISOLA; SHIROMA, 2002). No interior desse cone encontra-se a maior parte das inervações sensitivas e motoras do globo ocular, bem como suas principais artérias, além do nervo óptico localizado no seu centro (GILLART; DUALÉ; CURT, 2002; HAMILTON, 2000).

Técnica de grande utilização no passado vem perdendo espaço para outras técnicas, pelos riscos de complicações sérias como: injeção intravascular, hemorragia retrobulbar, lesão do nervo óptico, perfuração do globo ocular, oclusão da artéria central da retina e parada cardiorrespiratória (BRISOLA; SHIROMA, 2002; GILLART; DUALÉ; CURT, 2002; GUNJA; VARSHNEY, 2006; HAMILTON, 2000).

1.5.2. Anestesia Peribulbar

Com a finalidade de reduzir algumas complicações da aplicação retrobulbar, a técnica peribulbar foi introduzida na década de 1960 (KATZ et al., 2000). A anestesia peribulbar, descrita por Davis II e Mandel, em 1986, preconiza a localização da agulha no espaço retrobulbar extraconal. O volume anestésico injetado deve ser maior do que na retrobulbar, para que se difunda dentro do cone muscular e proporcione anestesia e acinesia adequadas do globo ocular (KATSEV; DREWS; ROSE, 1989).

A técnica inicialmente descrita é a punção dupla, ínfero-temporal e súpero-medial, mas existem algumas variações. Com o melhor conhecimento da anatomia da órbita, passou a ser sugerido o uso de agulhas menores, no máximo 30 mm de comprimento, para uma execução mais segura, diminuindo a probabilidade de atingir estruturas orbitárias (KATSEV; DREWS; ROSE, 1989).

Apesar da sua aparente segurança, há complicações, tais como: perfuração do globo ocular, maior tensão palpebral, equimose periorbital e quemose conjuntival (BRISOLA; SHIROMA, 2002; GUNJA; VARSHNEY, 2006).

1.5.3. Anestesia Subconjuntival

A técnica envolve o uso de agulha de insulina para injeção de pequeno volume de anestésico local no espaço subconjuntival, na área a ser submetida ao procedimento cirúrgico. A lidocaína 2% é a droga mais comumente utilizada, geralmente acompanhada de vasoconstrictor como a adrenalina, com a função de prolongar a ação deste anestésico (ALVES; GUANAIS, 1998; KOZAK; CHENG; FREEMAN, 2005).

1.5.4. Anestesia Subtenoniana

A administração de pequeno volume de anestésico local sob a cápsula de Tenon foi descrita por Swan, em 1956, relatando melhores resultados do que os obtidos com a anestesia subconjuntival (BRISOLA; SHIROMA, 2002).

O espaço sub-tenoniano é alcançado por meio de dissecação cirúrgica da conjuntiva bulbar, preferencialmente superior, para introdução de cânula e administração do anestésico, que se alojará no espaço intra-conal (BRISOLA; SHIROMA, 2002; PACCOLA et al., 2008). Também apresenta algumas complicações, a saber: quemose, hemorragia conjuntival e lesão de veia vortícosa (BRISOLA; SHIROMA, 2002; ZAFIRAKIS et al., 2001).

1.5.5. Anestesia Tópica

Na forma de colírios ou gel, é indicado para suprimir a dor de origem corneana ou dos envoltórios externos do olho. Recentemente, o seu uso tem aumentado como forma de reduzir complicações associadas com a anestesia injetável, além de recuperação visual mais rápida (KATZ et al., 2000).

Não é um procedimento novo, pois, em 1884, Knapp descreveu a instilação de cocaína para realização de cirurgia conjuntival, com resultado satisfatório (BRISOLA; SHIROMA, 2002; ROMAN; AUCLIN; ULLERN, 1996). Um dos fatores essenciais está na seleção dos pacientes, com um bom preparo psicológico, pois a colaboração durante a cirurgia é imprescindível, já que não há acinesia (BRISOLA; SHIROMA, 2002).

As principais drogas disponíveis no mercado como anestésicos locais de rápida ação para uso tópico são a tetracaína e a proximetacaína. A proximetacaína, denominação comum brasileira para proparacaína, causa pouca irritação quando comparada com a tetracaína que, embora menos tóxica, penetra mais profundamente no epitélio, provocando ardor por aproximadamente 30 segundos (BRISOLA; SHIROMA, 2002).

A lidocaína, também conhecida comercialmente como xilocaína, é utilizada na forma de gel para anestesia tópica, mostrando-se tão segura e eficaz quanto à tetracaína colírio (SHIROMA, 2008).

1.6. Métodos de Analgesia Utilizados Antes da Injeção Intravítrea

Na era atual da farmacomodulação de diversas doenças do segmento posterior do olho usando drogas tais como antiangiogênicos e esteróides, a injeção intravítrea tem sido realizada frequentemente como procedimento vitreoretiniano. Todavia, existem poucas publicações acerca dos efeitos analgésicos dos diferentes tipos de anestesia empregados neste procedimento (FRIEDMAN; MARGO, 2006; KADERLI; AVCI, 2006; KOZAK; CHENG; FREEMAN, 2005).

O olho oferece uma situação privilegiada para a farmacoterapia, pois é um órgão exposto de fácil acesso cirúrgico e tem uma farmacocinética relativamente bem estudada. A aplicação ocular do fármaco minimiza a sua absorção sistêmica, evitando-se, assim, as eventuais complicações associadas a esse uso. As diversas vias de acesso para a aplicação de agentes farmacológicos, na terapia de doenças da retina, incluem a injeção just-escleral, a inserção de implante intraocular e a injeção intravítrea de drogas (KURZ; CIULLA, 2002).

O tipo de anestesia desejada para injeções intravítreas varia de acordo com a experiência e a preferência do cirurgião.

As anestésias subconjuntival e tópica são efetivas e confiáveis para pacientes cooperativos. Embora a injeção subconjuntival de lidocaína controle melhor a dor durante a injeção intravítrea, sua aplicação é dolorosa e pode causar hemorragia subconjuntival e quemose. A via peribulbar pode ser preferida por cirurgiões menos experientes, em pacientes pouco cooperativos (KISHORE; CONWAY; PEYMAN, 2001; RODRIGUES et al., 2008) e em situações em que a injeção intravítrea causaria maior dor, como em endoftalmite (FRIEDMAN; MARGO, 2006; KADERLI; AVCI, 2006; KOZAK; CHENG; FREEMAN, 2005).

1.7. Justificativa do Estudo

Visto que múltiplas injeções intravítreas são necessárias para manter o efeito desejado relacionado ao tratamento antiangiogênico para condições como a DMRI e a retinopatia diabética (GRAGOUDAS et al., 2004; ROSENFELD et al., 2006), a importância do conforto do paciente diante da variedade de métodos anestésicos disponíveis motivou a realização deste trabalho.

2. OBJETIVOS

Objetiva o presente estudo:

Comparar a eficácia analgésica entre três tipos de técnicas anestésica (tópica, subconjuntival e peribulbar) comumente utilizadas em procedimentos oftalmológicos, avaliando a intensidade da dor, na realização da injeção intravítrea de bevacizumabe, e a aparência estética, estimando a área de hemorragia subconjuntival.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Pacientes

O protocolo de estudo obedeceu aos princípios da Declaração de Helsinki. Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) (Anexo 1), foram selecionados os pacientes atendidos no setor de Retina e Vítreo do Serviço de Oftalmologia do HCFMRP-USP, entre dezembro de 2005 e julho de 2006, que apresentavam indicação para receber a primeira injeção intravítrea de bevacizumabe (Avastin®; Genentech, Inc., San Francisco, Califórnia, EUA).

Nesse momento, após a realização de exame oftalmológico completo, os pacientes eram informados sobre a realização deste estudo. O pesquisador explicava o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2), de forma clara e objetiva, além de esclarecer todas as dúvidas sobre o estudo vigente.

Após o esclarecimento de todas as dúvidas, havendo concordância do paciente em participar do estudo, eram colhidas as assinaturas e os referidos registros gerais do pesquisador, do paciente, e ainda de uma terceira testemunha que tivesse presenciado a leitura do TCLE e a aceitação do paciente.

3.1.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes avaliados no Setor de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP, entre dezembro de 2005 e julho de 2006, que apresentavam indicação para receber a primeira injeção intravítrea de bevacizumabe para tratamento das seguintes doenças: DMRI neovascular, retinopatia diabética proliferativa e edema macular diabético.

3.1.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentavam:

- História de injeção subconjuntival, peribulbar ou intravítrea;
- História de vitrectomia via *pars plana*;
- Qualquer cirurgia de grande porte realizada 28 dias antes ou planejada para os próximos seis meses;
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada (pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg e pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg);
- Qualquer história de fenômeno tromboembólico;
- Distúrbios sanguíneos ou úlcera péptica com sangramento;
- Anormalidades da coagulação ou uso de medicação anticoagulante de forma contínua.

3.1.3. Grupos de Estudo

Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber um dos três diferentes tipos de anestesia (tópica, subconjuntival e peribulbar), antes da administração do bevacizumabe na sala de procedimento, assim distribuídos, respectivamente, nos grupos: TÓPICA, SUBCONJUNTIVAL e PERIBULBAR.

3.2. Preparação para o procedimento

Para a visualização do fundo de olho após a injeção, foi realizada dilatação pupilar em todos os pacientes, instilando uma gota de colírio de tropicamida a 1% (Mydracyl[®], Alcon Inc., Fort Worth, Texas, EUA) e uma gota de colírio de cloridrato de fenilefrina a 10% (Fenilefrina[®], Allergan Ltda., São Paulo, São Paulo, Brasil)

Foram tomados cuidados com a desinfecção das mãos, a preparação do campo operatório, além da utilização de seringas e cânulas esterilizadas.

O especialista em retina encarregado do procedimento realizou a escovação tradicional das mãos e utilizou luvas estéreis durante todo o procedimento, assim como usou máscara para a cobertura das vias aéreas.

Foi utilizado campo estéril fenestrado e o olho foi exposto com blefarostato também estéril.

3.3. Anestesia

Todos os pacientes foram tratados com uma gota de cloridrato de proximetacaína a 0,5% (Anestalcon[®], Alcon Inc., Fort Worth, Texas, EUA) seguido de uma gota de iodopovidona a 5% antes do posicionamento do blefarostato.



Figura 1: Instilação de iodopovidona a 5% antes do procedimento.

A anti-sepsia ocular com iodopovidona a 5% (Figura 1) antes do procedimento, como medida profilática antibacteriana, é necessária, pois a principal origem de endoftalmite pós-operatória infecciosa é a flora local dos tecidos perioculares e anexos, como conjuntiva e pálpebra (APT et al., 1984;

CIULLA; STARR; MASKET, 2002; TA, 2004). Esta solução de iodopovidona a 5% deposita-se na membrana celular, exercendo ação bactericida para a maioria das bactérias, vírus e esporos (APT et al., 1984; JAISSE; BARTZ-SCHMIDT, 2005). Por conseguinte, a anestesia designada (tópica, subconjuntival ou peribulbar) foi aplicada e, logo depois, foi realizada a injeção intravítrea de bevacizumabe. Nenhum tipo de sedativo foi administrado ao paciente.

3.3.1. Tópica (Grupo TÓPICA)

Após o posicionamento do blefarostato, os pacientes receberam uma gota adicional de cloridrato de proximetacaína a 0.5%. Um cotonete embebido com cinco gotas de cloridrato de proximetacaína a 5% foi levemente pressionado por 30 segundos sobre o local escolhido para a injeção (quadrante temporal inferior a 3.0 mm posterior ao limbo nos pseudofácicos e a 3.5 mm nos fácicos) (Figuras 2 e 3).



Figura 2: Cotonete embebido com anestésico.



Figura 3: Local aferido com compasso para a anestesia/injeção.

3.3.2. Subconjuntival (Grupo SUBCONJUNTIVAL)

Os pacientes receberam 0.4 ml de xilocaína a 2% (Xylestesin[®], Cristália Ltda., Itapira, São Paulo, Brasil) injetada via agulha de insulina descartável, 30 gauge, ½ inch (Becton Dickinson Ltda., Curitiba, Paraná, Brasil) dentro do espaço subconjuntival a 3.5 mm do limbo, no quadrante temporal inferior (Figura 4). A injeção intravítrea de bevacizumabe foi realizada 60 segundos depois da anestesia.

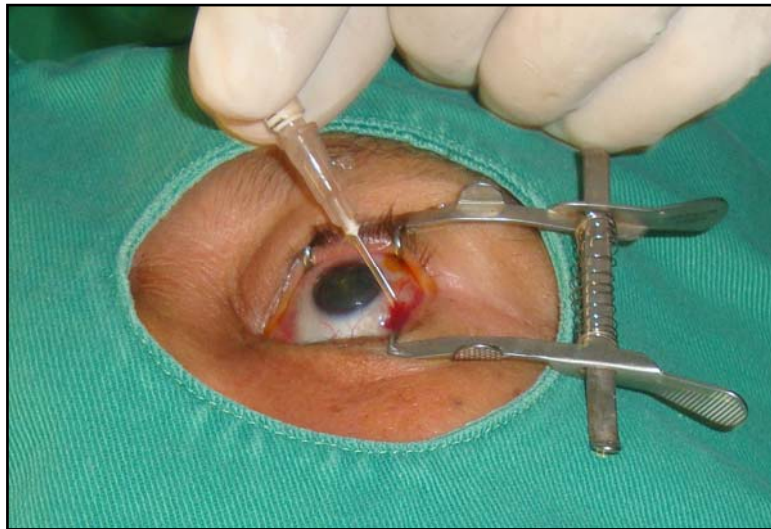


Figura 4: Injeção subconjuntival de xilocaína a 2% na região temporal inferior.

3.3.3. Peribulbar (Grupo PERIBULBAR)

Uma injeção orbital temporal inferior, penetrando a pálpebra inferior foi realizada, inserindo uma agulha descartável de 27 gauge, $\frac{3}{4}$ inch (Hurricane Medical Inc., Bradenton, Flórida, EUA) para injetar 4 ml de xilocaína a 2% fora do cone muscular (Figura 5).

A agulha foi introduzida paralela ao assoalho da órbita e avançada ultrapassando o equador do globo ocular, sem tangenciá-lo, permanecendo, assim, extraconal. Foi direcionada ligeiramente para cima e medialmente, onde o anestésico foi injetado. A injeção intravítrea foi realizada após 10 minutos.



Figura 5: Injeção orbital temporal inferior para aplicação de xilocaína a 2% fora do cone muscular.

3.4. Injeção Intravítrea

Todas as injeções foram realizadas pelo mesmo especialista em retina. Foi utilizada uma agulha de 29 gauge, ½ inch (Becton Dickinson Ltda., Curitiba, Paraná, Brasil) e 0.06 ml de bevacizumabe. O sítio da injeção foi determinado posicionando o compasso a 3.0 mm (nos pseudofácicos), ou a 3.5mm (nos fácicos), posterior ao limbo temporal inferior (Figura 6).

Todos os pacientes foram informados quando a injeção intravítrea era realizada. Duas gotas de moxifloxacin a 0.5% (Vigamox[®], Alcon Inc., Fort Worth, Texas, EUA) foram aplicadas topicamente depois da injeção.

Imediatamente após a injeção, o paciente foi examinado por técnica de oftalmoscopia binocular indireta, para a verificação da perfusão da artéria central da retina, o posicionamento do medicamento, além de observar a exclusão de complicações como o deslocamento da retina, a catarata traumática ou hemorragia vítrea.



Figura 6: Material utilizado na injeção intravítrea.

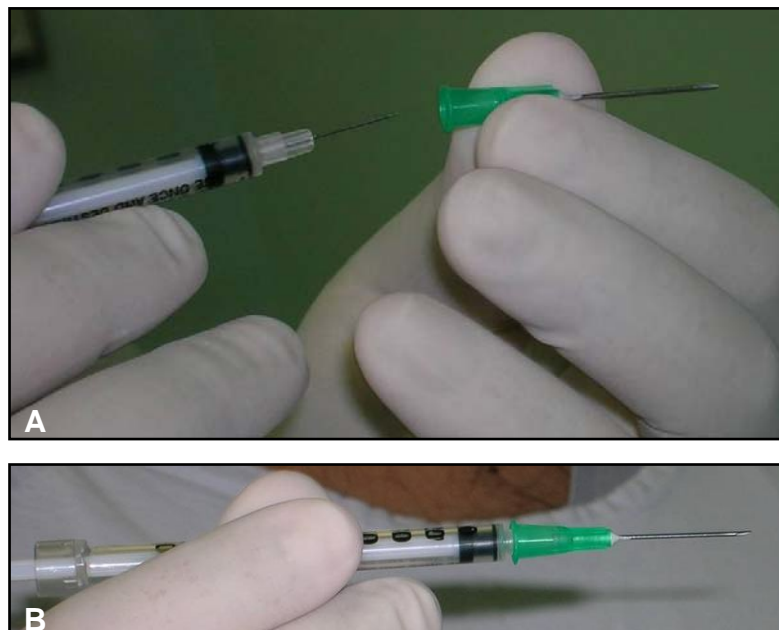


Figura 7: (A e B) Montagem da seringa na etapa de aspiração do bevacizumabe para reduzir a perda de medicação (RIBEIRO et al., 2009).



Figura 8: Injeção intravítrea de bevacizumabe.

3.5. Medida da Dor e Mascaramento do Estudo

A medida da dor foi realizada 15 minutos após a injeção intravítrea por um único especialista em retina, diferente daquele que realizou a injeção. Esse especialista não sabia o tipo de anestesia utilizada no paciente, já que este saía da sala de procedimento com um curativo oclusivo no olho submetido à injeção.

Para estimar o valor da dor, foi empregada uma EAV unidimensional modificada, com 100 cm de comprimento (equivalente a 100 graus), onde os números (graus) desta são visíveis somente no lado do examinador (Figura 9).

Antes da mensuração da dor, cada paciente foi estimulado a passar o marcador ao longo da escala, com a ajuda do examinador (Figura 10). No ponto “0”, o examinador esclareceu para o paciente ser o ponto da escala que representava “nenhuma dor”, e, no ponto “100”, o examinador explicou que ali estava representada a “dor mais intensa que ele poderia ter sentido”. O paciente foi questionado sobre:

- 1º- **Dor Relacionada à Injeção (DRI):** a dor que ele sentiu quando a injeção foi aplicada.

2º- **Dor de Todo o Procedimento (DTP)**: a intensidade da dor durante todo o procedimento. Depois de cinco minutos, um segundo teste foi realizado para quantificar a DRI e a DTP, e a média das duas medidas foi registrada.

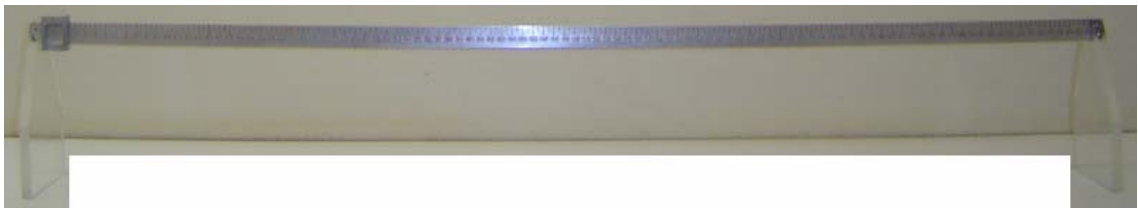


Figura 9: Vista geral da EAV utilizada neste estudo. Apresenta um metro de extensão representado pela régua metálica, apoiada em suportes de acrílico laterais.

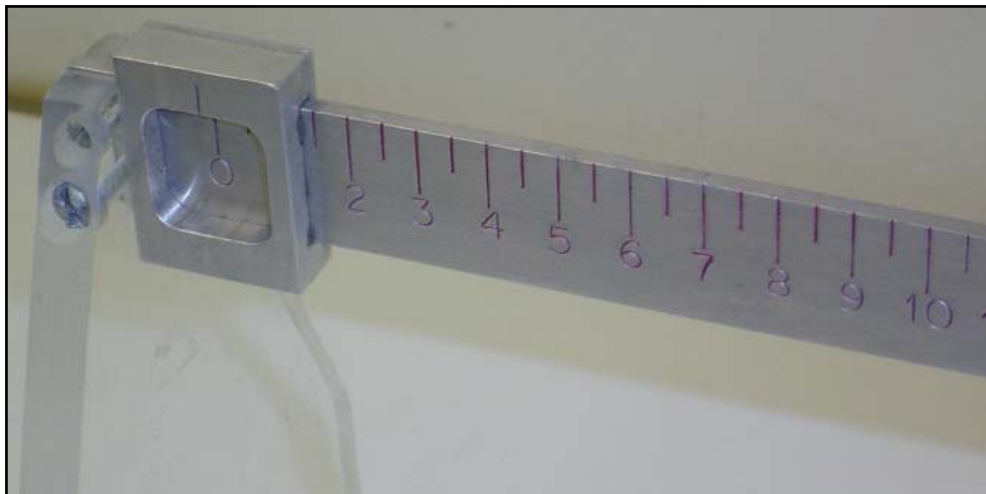


Figura 10: Visão ampliada da sequência numerada na régua, com carretel metálico (marcador) deslizante.

3.6. Quantificação da Hemorragia Subconjuntival

Após 24 horas do procedimento de injeção intravítrea, foi realizado exame oftalmológico completo e fotos do segmento anterior do olho (Figura 11).

Foi utilizado um retinógrafo com câmera digital (AngioCam[®] - Digital Angiography System, Opto Ltda., São Carlos, São Paulo, Brasil). A área da hemorragia subconjuntival foi medida dividindo-se a fotografia radialmente em 12 partes (como em um relógio), contando-se o número de partes com hemorragia.

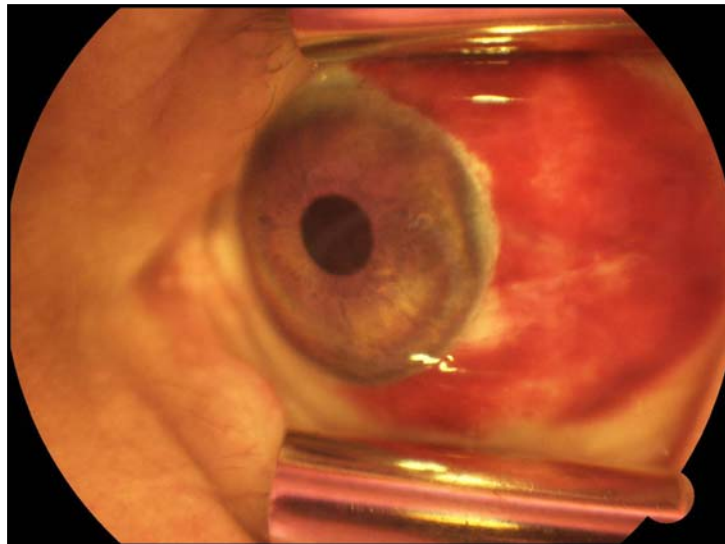


Figura 11: Hemorragia subconjuntival.

3.7. Análise Estatística

Análise de variância não paramétrica (teste de Kruskal-Wallis) foi empregada para comparar a diferença na graduação da dor e área de hemorragia entre os três grupos. O pós-teste de Dunn foi utilizado para múltiplas comparações. O nível de significância foi ajustado em 5% ($p < 0.05$).

4. RESULTADOS

O presente estudo foi composto por 60 pacientes. Os dados demográficos dos pacientes nos três grupos estão resumidos na Tabela 2.

A média \pm desvio padrão (DP) da idade dos indivíduos nos grupos TÓPICA, SUBCONJUNTIVAL e PERIBULBAR foi, respectivamente, 59.80 ± 11.52 , 60.86 ± 10.13 , 57.26 ± 10.93 .

O grupo TÓPICA foi constituído de nove indivíduos do sexo masculino e onze do sexo feminino. O grupo SUBCONJUNTIVAL apresentou doze indivíduos do sexo masculino e oito do sexo feminino, enquanto o grupo PERIBULBAR, treze do sexo masculino e sete do feminino.

Com relação ao olho envolvido no procedimento, o grupo TÓPICA obteve sete olhos direitos (OD) e treze olhos esquerdos (OE), o grupo SUBCONJUNTIVAL apresentou onze OD e nove OE, enquanto que o grupo PERIBULBAR, doze OD e oito OE.

Não houve diferença significativa entre os três grupos de anestesia em relação ao sexo, à idade ou lateralidade do olho que recebeu a injeção intravítrea.

Tabela 2: Dados demográficos x Grupos.

Grupos de Anestesia	Idade média \pm DP	Sexo masculino/feminino	Olho OD/OE	Patologias
TÓPICA	59.80 ± 11.52	9/11	7/13	11RDP; 4DMRI; 5EMCS
SUBCONJUNTIVAL	60.86 ± 10.13	12/8	11/9	9RDP; 5DMRI; 6EMCS
PERIBULBAR	57.26 ± 10.93	13/7	12/8	13RDP; 4DMRI; 3EMCS

DP= desvio padrão; OD= olho direito; OE= olho esquerdo; RDP= retinopatia diabética proliferativa; DMRI= degeneração macular relacionada à idade; EMCS= edema macular clinicamente significativo.

No grupo TÓPICA houve onze casos de retinopatia diabética proliferativa (RDP), quatro de DMRI neovascular e cinco de EMCS. O grupo SUBCONJUNTIVAL apresentou nove indivíduos com RDP, cinco com DMRI e seis com EMCS. Já o grupo PERIBULBAR obteve treze com RDP, quatro com

DMRI e três com EMCS. Indicando que as distribuições de indicação (patologia de base) da injeção intravítrea foram similares em todos os grupos.

4.1. Dor Relacionada à Injeção Intravítrea

Houve diferença significativa no valor médio da DRI entre os três grupos ($p = 0.002$, teste de Kruskal-Wallis) (Gráfico 1).

A mediana do escore da DRI no grupo PERIBULBAR foi zero (variando de 0 - 11) e foi significativamente menor do que a mediana da DRI nos grupos TÓPICA (cinco; variando de 0 - 22) e SUBCONJUNTIVAL (três; variando de 0-25) ($p < 0.05$, pós-teste de Dunn).

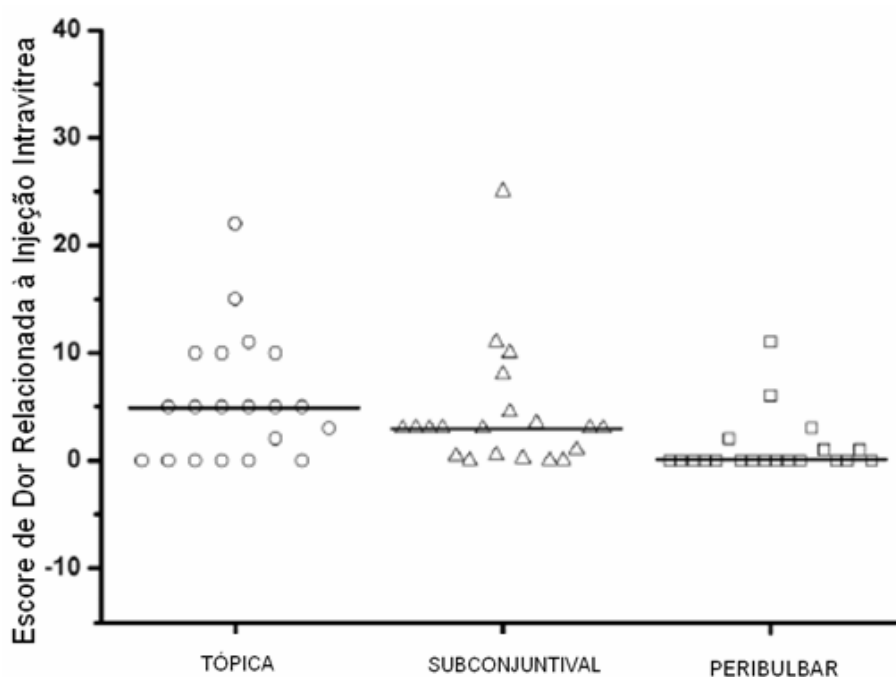


Gráfico 1: Escore de DRI de bevacizumabe de acordo com o tipo de anestesia.

Não houve diferença significativa no valor médio da DRI entre os grupos TÓPICA e SUBCONJUNTIVAL ($p > 0.05$, pós-teste de Dunn).

4.2. Dor de Todo o Procedimento

Houve diferença significativa no valor médio da DTP entre os três grupos ($p = 0.01$, Kruskal-Wallis test) (Gráfico 2).

A mediana do escore da DTP para o grupo PERIBULBAR foi 9.5 (variando de 2 - 30), que foi significativamente maior que a mediana dos grupos TÓPICA (cinco; variando de 0 - 25) e SUBCONJUNTIVAL (4.45; variando de 0 - 27) ($p < 0.05$, pós-teste de Dunn).

Não houve diferença significativa no valor médio da DTP entre os grupos TÓPICA e SUBCONJUNTIVAL ($p > 0.05$, pós-teste de Dunn).

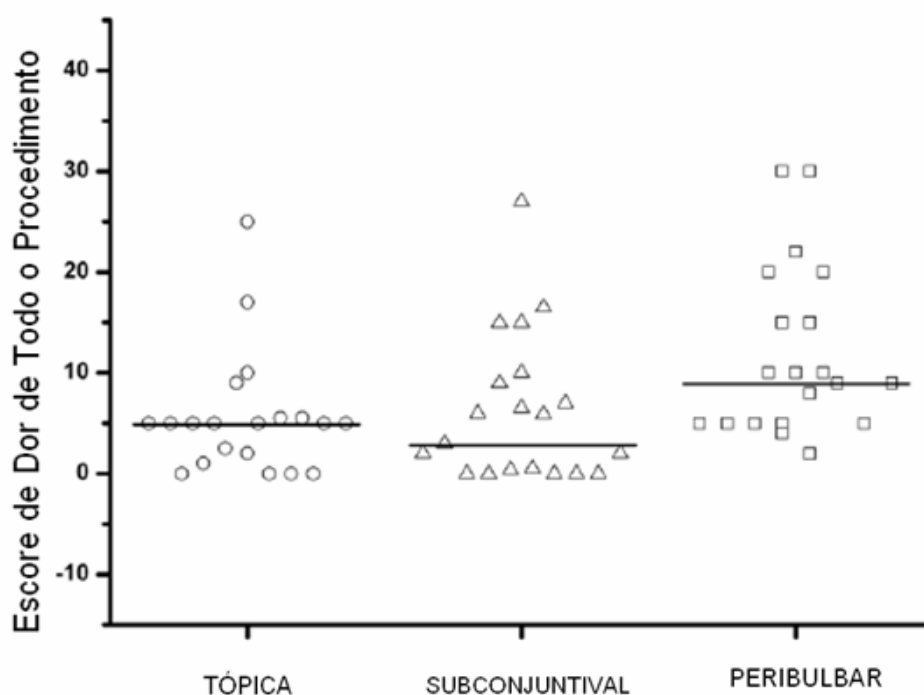


Gráfico 2: Escore de DTP na injeção intravítrea de bevacizumabe de acordo com o tipo de anestesia.

4.3. Número de Horas de Relógio de Hemorragia Subconjuntival

Houve diferença significativa no valor médio do número de horas de relógio de hemorragia subconjuntival (HSC) entre os três grupos ($p < 0.0001$, teste de Kruskal-Wallis) (Gráfico 3).

A área média de HSC do grupo TÓPICA foi de uma hora (variando de 0 - 2), que foi significativamente menor do que a área média dos grupos SUBCONJUNTIVAL (quatro; variando de 2 - 12) e PERIBULBAR (três; variando de 1 - 7) ($p < 0.05$, pós-teste de Dunn).

Não houve diferença significativa na área média de HSC entre os grupos SUBCONJUNTIVAL e PERIBULBAR ($p > 0.05$, pós-teste de Dunn).

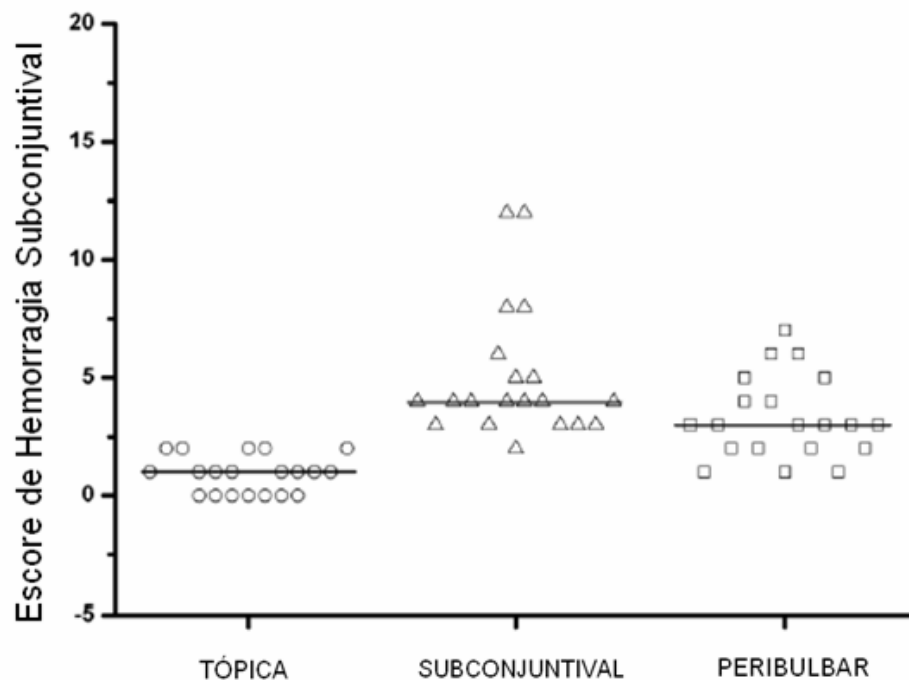


Gráfico 3: HSC medido 24 horas após a injeção intravítrea de bevacizumabe de acordo com o tipo de anestesia.

4.4. Complicações do Procedimento

Não houve complicações, tais como perfuração do globo ocular ou hemorragia orbitária, durante o procedimento, em qualquer paciente incluído neste estudo.

5. DISCUSSÃO

As vias tópica, subconjuntival e peribulbar são as principais vias de administração anestésica em procedimentos oculares, incluindo as injeções intravítreas (FRIEDMAN; MARGO, 2006; KADERLI; AVCI, 2006; KISHORE; CONWAY; PEYMAN, 2001; KOZAK; CHENG; FREEMAN, 2005).

No presente estudo, foi empregado colírio em vez de gel na anestesia tópica, visto que o primeiro tem sido utilizado mais frequentemente na literatura. Além disso, o custo do procedimento com colírio é 3.5 vezes menor que com o gel de lidocaína a 2%.

A escala analógica visual (EAV) numérica empregada no presente estudo foi uma derivação da EAV padrão reportada no passado (HUSKISSON, 1983; PRICE et al., 1983; PRICE et al., 1994). Ela era linear, mas os dados obtidos não foram necessariamente sempre normalmente distribuídos. Por este motivo, foram aplicados testes estatísticos não paramétricos para analisar os dados. Além disso, a maior parte dos pacientes não conseguia utilizar plenamente a escala e repetiam a medida que podia alcançar uma variância de 20% (ROSIER; IADAROLA; COGHILL, 2002). Para minimizar este efeito, o examinador primeiro demonstrou e explicou toda a extensão da régua escalonada. Ademais, os valores usados no presente estudo foram médias de duas medidas separadas para cada pergunta, desta forma reduzindo o viés na avaliação da dor (LUKE et al., 2006).

Para reduzir o viés, todos os pacientes deveriam ter procedimentos idênticos de administração do anestésico tópico (gotas do colírio), subconjuntival ou peribulbar, com os respectivos grupos controles, permitindo, assim, uma conclusão mais consistente. No entanto, isso não foi possível pelas seguintes razões: 1) a via de administração do anestésico tópico (colírio) não teria como ser mascarada como uma injeção subconjuntival ou peribulbar; 2) nos grupos SUBCONJUNTIVAL e PERIBULBAR, em especial a injeção subconjuntival, a dor está principalmente relacionada à infusão do anestésico e um grupo controle com placebo seria antiético e a injeção simulada (sem agulha) seria inútil, além de não acrescentar relevância clínica ao presente estudo.

Como esperado, a dor relacionada à injeção intravítrea foi significativamente menor no grupo PERIBULBAR, visto que o estímulo da dor associado com a injeção intravítrea foi provavelmente bloqueado quase por completo pelo efeito da lidocaína (administrada via injeção peribulbar) nas fibras do nervo oftálmico.

Acredita-se que as anestésias, subconjuntival e tópica, induzem efeito anestésico similar, ambas agindo diretamente nos receptores da dor localizados na conjuntiva e na úvea. Neste estudo, ambos os procedimentos foram equivalentes em relação aos seus efeitos anestésicos.

Por outro lado, Kaderli e Avci (2006) recentemente relataram que a dor relacionada à injeção intravítrea foi significativamente menor com a anestesia subconjuntival quando comparada com anestesia tópica em pacientes que se submeteram à injeção intravítrea. Essa disparidade pode estar relacionada, pelo menos em parte, a diferenças na técnica empregada para a anestesia tópica. Enquanto uma gota de proximetacaína e leve pressão com um cotonete embebido de anestésico aplicado por 30 segundos no local da injeção foram utilizadas no presente estudo, Kaderli e Avci (2006) usaram lidocaína, diluída em solução salina, a 4% e leve pressão por cinco minutos. A diluição do anestésico local pode influenciar as concentrações de sódio e cloreto da droga e, conseqüentemente, o efeito analgésico (KANAI; HOKA, 2006). Ademais, Kaderli e Avci (2006) empregaram uma escala de dor de quatro pontos, que pode mais facilmente levar ao viés do que a escala de 100 graus, como relatado por Da Silva e Ribeiro-Filho (2006b). Apesar destas diferenças, Kaderli e Avci (2006) também verificaram que a dor de todo o procedimento era semelhante nos grupos TÓPICA e SUBCONJUNTIVAL, como confirmado no presente estudo.

A dor de todo o procedimento foi significativamente maior no grupo PERIBULBAR. A dor associada com a anestesia peribulbar baseia-se na estimulação de nociceptores da pele e da órbita durante a penetração da agulha e a injeção de anestésico peribulbar. Apesar da possibilidade de perfuração do globo (EDGE; NAVON, 1999), alguns oftalmologistas (SPAIDE;

FISHER, 2006) usam esse tipo de anestesia para diminuir o risco de movimento ocular durante a injeção intravítrea, já que 4 ml de lidocaína é responsável pela quase ausência de dor e pelo bloqueio motor. Desta forma, diminui os riscos de catarata traumática durante o procedimento, tornando-a a técnica ideal para pacientes pouco cooperativos e para oftalmologistas com pouca experiência.

Os anestésicos utilizados neste experimento não apresentam efeito vasoconstrictor. A fenilefrina empregada para midríase antes da injeção intravítrea foi instilada em todos os pacientes, portanto a sua ação vasoconstrictora foi aplicada em todos os pacientes, não gerando diferenças na taxa de hemorragia subconjuntival entre os grupos estudados.

A área de hemorragia subconjuntival foi significativamente menor no grupo TÓPICA, corroborando com os resultados de outro estudo (KADERLI; AVCI, 2006). A hemorragia subconjuntival é uma complicação cosmeticamente indesejada da injeção intravítrea, especialmente quando injeções semelhantes são repetidas mensal (GRAGOUDAS et al., 2004) ou bimestralmente (COSTA et al., 2006).

O presente estudo mostrou que a anestesia peribulbar, entre as três técnicas anestésicas avaliadas, foi a mais eficiente em controlar a dor relacionada à injeção intravítrea. No entanto, foi responsável pela maior queixa de dor quando foram consideradas todas as etapas envolvidas no procedimento (isto é, administração de anestésico e injeção intravítrea), denominadas neste estudo de dor de todo o procedimento.

As anestésias tópica e subconjuntival foram associadas com menores índices de dor na dor de todo o procedimento. Não houve diferença significativa na escala de dor entre os grupos TÓPICA e SUBCONJUNTIVAL. A anestesia tópica, dentre todas as técnicas, foi a menos associada à hemorragia subconjuntival. Portanto, de acordo com os resultados obtidos, não há justificativa para o uso da anestesia subconjuntival, ao invés da tópica.

A administração de drogas por via intravítrea vem se tornando um procedimento frequente no tratamento de numerosas doenças vítreoretinianas.

Existem muitos métodos de anestesia que podem ser utilizados para este procedimento. Dentre eles, a anestesia tópica com colírio vem ganhando destaque entre os especialistas, pois, como demonstra esta tese, é uma técnica de rápida e fácil execução, baixo custo, menor desconforto e efeitos adversos ao paciente e satisfatório controle da dor durante a injeção intravítrea.

A Organização Mundial de Saúde define qualidade de vida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (THE WHOQOL GROUP, 1994). O processo que envolve o diagnóstico e o tratamento de doenças interfere na qualidade de vida do indivíduo, sendo o controle da dor ferramenta fundamental para manutenção de uma qualidade de vida satisfatória.

6. CONCLUSÕES

O estudo demonstrou que a anestesia tópica, entre as três técnicas anestésicas avaliadas, foi a mais eficiente em controlar a intensidade da dor durante todo o procedimento envolvendo a realização da injeção intravítrea de bevacizumabe, associada à melhor aparência estética após o procedimento, ou seja, menor taxa de hemorragia subconjuntival, sugerindo que pode ser considerada a técnica anestésica de escolha para a maioria dos pacientes que se submeterão à injeção intravítrea.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMIS, A.P.; SHIMA, D.T. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. **Retina**, v. 25, p. 111-118, 2005.
ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 28, p. S37-S42, 2005.

AHMADIEH, H.; RAMEZANI, A.; SHOEIBI, N. et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 246, p. 483-489, 2008.

AIELLO, L.P.; AVERY, R.L.; ARRIGG, P.G. et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. **N Engl J Med**, v. 331, p. 1480-1487, 1994.

AIELLO, L.P.; PIERCE, E.A.; FOLEY, E.D. et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 92, p. 10457-10461, 1995.

AIELLO, L.P.; BRUCKER, A.J.; CHANG, S. et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. **Retina**, v. 24, p. S3-S19, 2004.

AIELLO, L.M.; CAVALLERANO, J.D.; AIELLO, L.P. et al. **Diabetic retinopathy**. In: GUYER, D. R.; YANNUZZI, L. A.; CHANG, S. et al. *Retina-Vitreous-Macula*. 1ª Ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 1999. cap. 26, p. 316-344.

ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.Z. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnostic and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. **Diabet Med**, v. 15, p. 539-553, 1998.

ALVES, T.C.A.; GUANAIS, O. **Anestésicos locais**. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. cap. 45, p. 434-451.

APT, L.; ISEBERG, S.; YOSHIMORI, R. et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III. Effect of povidone-iodine on the conjunctiva. **Arch Ophthalmol**, v. 102, p. 728-729, 1984.

AREDS (AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS Report 8. **Arch Ophthalmol**, v. 119, p. 1417-1436, 2001. Comment in: **Arch Ophthalmol**, v. 119, p. 1533-1534, 2001.

AREVALO, J.F.; SANCHEZ, J.G.; LASAVE, A.F. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin[®]) for diabetic retinopathy at 24-months: the 2008 Juan Verdaguer-Planas lecture. **Curr Diabetes Rev**, v. 6, p. 313-322, 2010.

ATKINSON, W.S. Retrobulbar injection of anesthetic within the muscular cone (cone injection). **Arch Ophthalmol**, v. 16, p. 494-503, 1936.

AVERY, R.L. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. **Retina**, v. 26, p. 352-354, 2006.

AVERY, R.L.; PIERAMICI, D.J.; RABENA, M.D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 113, p. 363-372, 2006. Comment in: **Ophthalmology**, v. 114, p. 400, author reply 400-401, 2007.

BARDOCCI, A.; LOFOCO, G.; PERDICARO, S. et al. Lidocaine 2% gel versus lidocaine 4% unpreserved drops for topical anesthesia in cataract surgery. **Ophthalmology**, v. 110, p. 144-149, 2003.

BEETHAM, W.P. Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy. **Br J Ophthalmol**, v. 67, p. 58-67, 1963.

BENNETT, J.C.; PLUM, F. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. cap. 205, p. 1391-1413.

BENSON, W.E. **Duane's Clinical Ophthalmology**. CD-ROM, 15^a Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. v. 3, cap. 30.

BOEZAART, A.; BERRY, R.; NELL, M. Topical anesthesia versus retrobulbar block for cataract surgery: the patients' perspective. **J Clin Anesth**, v. 12, p. 58-60, 2000.

BOM AGGIO, F.; EID FARAH, M.; MELO, G.B. Intravitreal bevacizumab for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. **Acta Ophthalmol Scand**, v. 84, p. 713-714, 2006.

BONE, R.A.; LANDRUM, J.T.; GUERRA, L.H. et al. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. **J Nutr**, v. 133, p. 992-998, 2003.

BONINI-FILHO, M.A.; JORGE, R.; BARBOSA, J.C. et al. Intravitreal injection versus sub-tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 46, p. 3845-3849, 2005.

BRISOLA, I.V.; SHIROMA, H.F. **Anestesia para cirurgia de catarata**. In: ARIETA, C. E. L. Manual CBO de Cristalino e Catarata. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2002. cap. 6, p. 73-92.

BROWN, D.M.; MICHELS, M.; KAISER, P.K. et al. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. **Ophthalmology**, v. 116, p. 57-65, 2009.

CHO, E.; HANKINSON, S.E.; WILLET, W.C. et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. **Arch Ophthalmol**, v. 118, p. 681-688, 2000.

CIULLA, T.A.; STARR, M.B.; MASKET, S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. **Ophthalmology**, v. 109, p. 13-24, 2002.

COLLINS, S.L.; MOORE, R.A.; McQUAY, H.J. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? **Pain**, v. 72, p. 95-97, 1997.

COSTA, R.A.; JORGE, R.; CALUCCI, D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase I dose-escalation study. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 47, p. 4569-4578, 2006.

DA SILVA, J.A.; RIBEIRO-FILHO, N.P. **Prólogo**. In: DA SILVA, J.A.; RIBEIRO-FILHO, N.P. Avaliação e Mensuração de Dor: Pesquisa, Teoria e Prática. Ribeirão Preto, SP: FUNPEC editora, 2006a. p. 17-22.

DA SILVA, J.A.; RIBEIRO-FILHO, N.P. **Mensuração da dor clínica: escalas unidimensionais**. In: DA SILVA, J.A.; RIBEIRO-FILHO, N.P. Avaliação e Mensuração de Dor: Pesquisa, Teoria e Prática. Ribeirão Preto, SP: FUNPEC editora, 2006b. cap. 13, p. 327-348.

DA SILVA, J.A.; RIBEIRO-FILHO, N.P. **A dor da dor**. In: DA SILVA, J.A.; RIBEIRO-FILHO, N.P. Avaliação e Mensuração de Dor: Pesquisa, Teoria e Prática. Ribeirão Preto, SP: FUNPEC editora, 2006c. cap. 16, p. 433-438.

DANTAS, A.M. **Fisiologia da túnica fibrosa**. In: LIMA-FILHO, A.N.S.; DANTAS, A.M.; SALLUM, J.M.F. et al. Série Oftalmologia Brasileira Bases da Oftalmologia - vol. 2. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2008a. cap. 32, p. 505-571.

DANTAS, A.M. **Fisiologia da túnica vascular**. In: LIMA-FILHO, A.N.S.; DANTAS, A.M.; SALLUM, J.M.F. et al. Série Oftalmologia Brasileira Bases da Oftalmologia – vol. 2. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2008b. cap. 33, p. 573-608.

DAVIS II, D.B.; MANDEL, M.R. Posterior peribulbar anesthesia: an alternative to retrobulbar anesthesia. **J Cataract Refract Surg**, v. 12, p. 182-184, 1986.

DCCT (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH STUDY GROUP). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, v. 329, p. 977-986, 1993.

DELCOURT, C.; CRISTOL, J.P.; TESSIER, F. et al. Age related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. **Arch Ophthalmol**, v. 117, p. 1384-1390, 1999.

DONG, L.M.; CHILDS, A.L.; MANGIONE, C.M. et al. Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report no. 4. **Am J Ophthalmol**, v. 138, p. 91-108, 2004.

DUGUID, I.G.; CLAONÉ, C.M.; THAMBY-RAJAH, Y. et al. Topical anesthesia for phacoemulsification surgery. **Eye**, v. 9, p. 456-459, 1995.

DVORAK, H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. **J Clin Oncol**, v. 20, p. 4368-4380, 2002.

EDGE, R.; NAVON, S. Scleral perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia: risk factors and outcome in 50,000 consecutive injections. **J Cataract Refract Surg**, v. 25, p. 1237-1244, 1999.

ETDRS (EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP). Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS Report Number 1. **Arch Ophthalmol**, v. 103, p. 1976-1806, 1985.

ETDRS (EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP): Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the modified Airlie House Classification. ETDRS Report Number 10. **Ophthalmology**, v. 98, p. 786-806, 1991.

EVANS, J.; WORMALD, R. Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? **Br J Ophthalmol**, v. 80, p. 9-14, 1996.

FERRARA, N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. **Nat Rev Cancer**, v. 2, p. 795-803, 2002.

FERRARA, N. Vascular Endothelial growth factor: basic science and clinical progress. **Endocr Rev**, v. 25, p. 581-611, 2004.

FERRIS 3rd, F.L.; FINE, S.L.; HYMAN, L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. **Arch Ophthalmol**, v. 102, p. 1640-1642, 1984.

FOLK, J.C.; PULIDO J.S. Laser Photocoagulation of the Retina and Choroid. **American Academy of Ophthalmology**, p. 1-23, 1997.

FRIEDMAN, S.M.; MARGO, C.E. Topical gel vs subconjunctival lidocaine for intravitreal injection: a randomized clinical trial. **Am J Ophthalmol**, v. 142, p. 887-888, 2006.

GABOW, H.B. Topical anesthesia for cataract surgery. **Eur J Implant Refract Surg**, v. 5, p. 20-24, 1993.

GASS, J.D. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. **Am J Ophthalmol**, v. 63, p. S1-S139, 1967.

GIL, A.L.; LAVINSKY, J. **Retinopatia Diabética**. In: ÁVILA, M.; LAVINSKY, J.; MOREIRA Jr, C.A. Série Oftalmologia Brasileira Retina e Vítreo. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2008. cap. 07, p. 169-194.

GILLART, T.; DUALÉ, C.; CURT, I. Ophthalmic regional anaesthesia. **Curr Opin Anaesthesiol**, v. 15, p. 503-509, 2002.

GISÈLE, S.; RAKIC, J.M.; JEANNY, J.C. **Degeneração macular relacionada à idade**. In: GISÈLE, S. DMRI – Degeneração Macular Relacionada à Idade. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2009. cap. 5, p. 249-446.

GRAGOUDAS, E.S.; ADAMIS, A.P.; CUNNINGHAM Jr, E.T. et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. **N Engl J Med**, v. 351, p. 2805-2816, 2004.

GREEN, W.R. Histopathology of age-related macular degeneration. **Mol Vis**, v. 5, p. 27-36, 1999.

GREEN, W.R.; ENGER, C. Age-related macular degeneration histopathologic studies: the 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. **Ophthalmology**, v. 100, p. 1519-1535, 1993.

GUIMARÃES, S.S. **Introdução ao estudo da dor**. In: CARVALHO, M.M.M.J. Dor: Um Estudo Multidisciplinar. São Paulo: Summus Editorial, 1999. p. 13-30.

GUNJA, N.; VARSHNEY, K. Brainstem anaesthesia after retrobulbar block: a rare cause of coma presenting to the emergency department. **Emerg Med Australas**, v. 18, p. 83-85, 2006.

GUYER, D.R.; YANNUZZI, L.A.; SLAKTER, J.S. et al. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. **Ophthalmology**, v. 103, p. 2054-2060, 1996.

HAMILTON, R.C. A discourse on the complications of retrobulbar and peribulbar blocked. **Am J Ophthalmol**, v. 35, p. 363-372, 2000.

HEIER, J.S.; ANTOSZYK, A.N.; PAVAN, P.R. et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. **Ophthalmology**, v. 113, p. 633-642, 2006.

HO, K.; SPENCIE, J.; MURPHY, M.F. Review of pain measurement tools. **Ann Emerg Med**, v. 27, p. 427-432, 1996.

HORTENSE, P.; ZAMBRANO, E.; SOUSA, F.A.E.F. Validation of the ratio scale of the different types of pain. **Rev Latino Am Enfermagem**, v. 16, p. 720-726, 2008.

HUSKISSON, E.C. **Visual analogue scales**. In: MELZAK, R. Pain Measurement and Assessment. New York: Raven Press, 1983. p. 33-37.

HYMAN, L.; SCHACHAT, A.P.; HE, Q. et al. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. **Arch Ophthalmol**, v. 118, p. 351-358, 2000.

JAGER, R.D.; AIELLO, L.P.; PATEL, S.C. et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. **Retina**, v. 24, p. 676-698, 2004.

JAISSE, G.B.; BARTZ-SCHMIDT, K.U. Intravitreal injections - high standard of the procedure necessary. **Klin Monatsbl Augenheilkd**, v. 222, p. 389, 2005.

JAISSLE, G.B.; SZURMAN, P.; BARTZ-SCHMIDT, K.U. et al. Recommendation for the implementation of intravitreal injections-statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). **Klin Monatsbl Augenheilkd**, v. 222, p. 390-395, 2005.

JONAS, J.B.; KREISSIG, I.; SOFKER, A. et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. **Arch Ophthalmol**, v. 121, p. 57-61, 2003.

JORGE, R.; COSTA, R.A.; CALUCCI, D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBePe Study). **Retina**, v. 26, p. 1006-1013, 2006.

KADERLI, B.; AVCI, R. Comparison of topical and subconjunctival anesthesia in intravitreal injection administrations. **Eur J Ophthalmol**, v. 16, p. 718-721, 2006.

KANAI, A.; HOKA, S. A comparison of epidural blockade produced by plain 1% lidocaine and 1% lidocaine prepared by dilution of 2% lidocaine with the same volume of saline. **Anesth Analg**, v. 102, p. 1851-1855, 2006.

KANSKI, J.J.; THOMAS, D.J. **El Ojo en las Enfermedades Sistêmicas**. Madrid: Editorial Marbán, 1992. cap. 2, p. 18-25.

KATSEV, D.A.; DREWS, R.C.; ROSE, B.T. An anatomic study of retrobulbar needle path length. **Ophthalmology**, v. 96, p. 1221-1224, 1989.

KATZ, J.; FELDMAN, M.A.; BASS, E.B. et al. Injectable versus topical anesthesia for cataract surgery. **Ophthalmology**, v. 107, p. 2054-2060, 2000.

KATZ, J.; MELZACK, R. Measurement of pain. **Surg Clin North Am**, v. 79, p. 231-252, 1999.

KING JR, J.H.; WADSWORTH, J.A.C. **Atlas de Cirurgia Oftálmica**. 3ª. Ed. São Paulo: Roca, 1993. cap. 2, p. 12-23.

KISHORE, K.; CONWAY, M.D.; PEYMAN, G.A. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. **Ophthalmic Surg Lasers**, v. 32, p. 183-192, 2001.

KLEIN, R.; KLEIN, B.E.; LINTON, K.L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. **Ophthalmology**, v. 99, p. 933-943, 1992.

KOZAK, I.; CHENG, L.; FREEMAN, W.R. Lidocaine gel anesthesia for intravitreal drug administration. **Retina**, v. 25, p. 994-998, 2005.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. **Tecido de renovação e reparação: regeneração, cicatrização e fibrose**. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran/Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 7ª. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 3, p. 91-124.

KURZ, D.; CIULLA, T.A. Novel approaches for retinal drug delivery. **Ophthalmol Clin North Am**, v. 15, p. 405-410, 2002.

KVANTA, A.; ALGVERE, P.V.; BERGLIN, L. et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascularendothelial growth factor. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 37, p. 1929-1934, 1996.

KWAK, H.W.; D'AMICO, D.J. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. **Arch Ophthalmol**, v. 110, p. 259-266, 1992.

LEUNG, D.W.; CACHIANES, G.; KUANG, W.J. et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. **Science**, v. 246, p. 1306-1309, 1989.

LUKE, M.; WARGA, M.; ZIEMSEN, F. et al. Tuebingen Bevacizumab Study Group. Effects of bevacizumab on retinal function in isolated vertebrate retina. **Br J Ophthalmol**, v. 90, p. 1178-1182, 2006.

MANZANO, R.P.A.; PEYMAN, G.A.; KHAN, P. et al. Toxicidade intravítrea do bevacizumab (Avastin®). **Retina**, v. 26, p. 257-261, 2006.

MCARTY, C.A.; MUKESH, B.N.; FU, C.L. et al. Risk factors for age-related maculopathy: the visual impairment project. **Arch Ophthalmol**, v. 119, p. 1455-1462, 2001.

McCARTHY, M. Jr.; CHANG, C.; PICKARD, A.S. et al. Visual analog scales for assessing surgical pain. **J Am Coll Surg**, v. 201, p. 245- 252, 2005.

MICHAELIDES, M.; KAINES, A.; HAMILTON, R.D. et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumabe or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study). **Ophthalmology**, v. 117, p. 1078-1087, 2010.

MICHELS, S.; ROSENFELD, P.J. Ranibizumab therapy for neovascular age related macular degeneration. **Retinal Physician**, v. 1, p. 16-22, 2004.

MICHELS, S.; ROSENFELD, P.J.; PULIAFITO, C.A. et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. **Ophthalmology**, v. 112, p. 1035-1047, 2005.

MORGAN, C.M.; SCHATZ, H.; VINE, A.K. et al. Ocular complications associated with retrobulbar injections. **Ophthalmology**, v. 95 p. 660-665, 1998.

OTANI, T.; KISHI, S.; MARUYAMA, Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. **Am J Ophthalmol**, v. 127, p. 688-693, 1999.

PACCOLA, L.; COSTA, R.A.; FOLGOSA, M.S. et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema (IBEME study). **Br J Ophthalmol**, v. 92, p. 76-80, 2008.

PENFOLD, P.L.; WONG, J.G.; GYORY, J. et al. Effects of triamcinolone acetonide on microglial morphology and quantitative expression of MHC-II in exudative age-related macular degeneration. **Clin Exp Ophthalmol**, v. 29, p. 188-192, 2001.

PEREIRA, L.V.; SOUSA, F.A.E.F. Mensuração e avaliação da dor pós-operatória: uma breve revisão. **Rev Latino Am Enfermagem**, v. 6, p. 77-84, 1998.

PRATT, S. Dietary prevention of age-related macular degeneration. **J Am Optom Assoc**, v. 70, p. 39-47, 1999.

PRESTA, L.G.; CHEN, H.; O'CONNOR, S.J. et al. Humanization of an anti-VEGF monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. **Cancer Res**, v. 57, p. 4593-4599, 1997.

PRICE, D.D.; MCGRATH, P.A.; RAFII, A. et al. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. **Pain**, v. 17, p. 45-56, 1983.

PRICE, D.D.; BUSH, F.M.; LONG, S. et al. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. **Pain**, v. 56, p. 217-226, 1994.

QAUM, T.; XU, Q.; JOUSSEN, A.M. et al. VEGF- initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 42, p. 2408-2413, 2001.

RAJAPPA, M.; SAXENA, P.; KAUR, J. Ocular angiogenesis: mechanisms and recent advances in therapy. **Adv Clin Chem**, v. 50, p. 103-121, 2010.

RESNIKOFF, S.; PASCOLINI, D.; ETYA'ALE, D. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. **Bull World Health Organ**, v. 82, p. 844-851, 2004.

RIBEIRO, J.A.S.; MESSIAS, A.; SCOTT, I.U. et al. Alternative technique for reducing compound waste during intravitreal injections. **Arq Bras Oftalmol**, v. 72, p. 641-644, 2009.

RODRIGUES, A.F. **Avaliação do efeito analgésico do diclofenaco potássico, em pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa, submetidos à panfotocoagulação retiniana: estudo piloto**. 2009. 116f. Dissertação (Mestrado em Oftalmologia) - Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

RODRIGUES, E.B.; MAIA, M.; PENHA, F.M. et al. Técnica para injeção intravítrea de drogas no tratamento de doenças vítreoretinianas. **Arq Bras Oftalmol**, v. 71, p. 902-907, 2008.

ROMAN, S.; AUCLIN, F.; ULLERN, M. Topical versus Peribulbar anesthesia in cataract surgery. **J Cataract Refract Surg**, v. 22, p. 1121-1124, 1996.

ROSENFELD, P.J.; MOSHFEGHI, A.A.; PULIAFITO, C.A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. **Ophthalmic Surg Lasers Imaging**, v. 36, p. 331-335, 2005.

ROSENFELD, P.J.; FUNG, A.E.; PULIAFITO, C.A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. **Ophthalmic Surg Lasers Imaging**, v. 36, p. 336-339, 2005.

ROSENFELD, P.J.; BROWN, D.M.; HEIER, J.S. et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. **N Engl J Med**, v. 355, p. 1419-1431, 2006.

ROSIER, E.M.; IADAROLA, M.J.; COGHILL, R.C. Reproducibility of pain measurement and pain perception. **Pain**, v. 98 p. 205-216, 2002.

SCOTT, I.U.; CRUZ-VILLEGAS, V.; FLYNN, H.W. et al. Delayed-onset, bleb-associated endophthalmitis caused by *Lecytophora mutabilis*. **Am J Ophthalmol**, v. 137, p. 583-585, 2004.

SEDDON, J.M.; COTE, J.; DAVIS, N. et al. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. **Arch Ophthalmol**, v. 121, p. 785-792, 2003.

SERRACARBASSA, P.D.; SERRACARBASSA, L.L.; RODRIGUES, L.D. Antibióticos intravítreos. **Arq Bras Oftalmol**, v. 66, p. 527-530, 2003.

SHIROMA, H.F. **Técnicas anestésicas para facectomia**. In: ARIETA, C. E. L.; PADILHA, M. A.; BECHARA, S. J. Série Oftalmologia Brasileira Cristalino e

Catarata. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2008. cap. 6, p. 55-62.

SILVA-PAULA, J.; JORGE, R.; COSTA, R.A. et al. Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma. **Acta Ophthalmol Scand**, v. 84, p. 556-557, 2006.

SOHEILIAN, M.; RAMEZANI, A.; BIJANZADEH, B. et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. **Retina**, v. 27, p. 1187-1195, 2007.

SOUBRANE, G.; HADDAD, W.M.; COSCAS, G. Age-related macular degeneration. **Presse Med**, v. 31, p. 1282-1287, 2002.

SOUSA, F.A.E.F.; PEREIRA, L.V.; GIUNTINI, P.B. et al. **Mensuração da dor**. In: TEIXEIRA, M.J.; BRAUM FILHO, J.L.; MARQUEZ, J.O. et al. Dor: Contexto Interdisciplinar. 1ª. Ed. Curitiba: Editora Maio, 2003. cap. 10, p. 180-186.

SOUSA, F.A.E.F.; SILVA, J.A. Avaliação e mensuração da dor em contextos clínicos e de pesquisa. **Rev Dor**, v. 5, p. 408-429, 2004.

SPAIDE, R.F.; FISHER, Y.L. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. **Retina**, v. 26, p. 275-278, 2006.

SPAIDE, R.F.; LAUD, K.; FINE, H.F. et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. **Retina**, v. 26, p. 383-390, 2006.

STEVENS, J.D. A new local anesthesia for cataract extraction by one quadrant sub-Tenon's infiltration. **Br J Ophthalmol**, v. 76, p. 670-674, 1992.

TA, C.N. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. **Retina**, v. 24, p. 699-705, 2004.

TASKINTUNA, I.; RAHHAL, F.M.; AREVALO, J.F. et al. Low-dose intravitreal cidofovir (HPMPC) therapy of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. **Ophthalmology**, v. 104, p. 1049-1057, 1997.

THE WHOQOL GROUP. Development of the WHOQOL: rationale and current status. Monograph on Quality of Life Assessment: cross-cultural issues – 2. **Int J Ment Health**, v. 23, p. 24-56, 1994.

TREIN Jr, J.A.; LAVINSKY, J.; ISAAC D.L.C. et al. **Doenças adquiridas da mácula**. In: ÁVILA, M.; LAVINSKY, J.; MOREIRA Jr, C.A. Série Oftalmologia Brasileira Retina e Vítreo. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2008. cap. 4, p. 113-145.

VERTEPORFIN ROUNDTABLE PARTICIPANTS. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. **Retina**, v. 25, p. 119-134, 2005.

VIEIRA, L.A.; HÖFLING-LIMA, A.L. **Estrutura e função da região externa do olho e córnea**. In: HÖFLING-LIMA, A. L.; DANTAS, M. C. N.; ALVES, M. R. Série Oftalmologia Brasileira Doenças Externas Oculares e Córnea. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2008. cap. 1, p. 5-13.

VON SALLMANN, L.; MEYER, K.; DI GRANDI, J. Experimental study on penicillin treatment of exogenous infection of vitreous. **Arch Ophthalmol**, v. 32, p. 179-189, 1944.

WHO. **Prevention of blindness from Diabetes Mellitus**. Report of a World Health Organization. Geneva Switzerland, 2005.



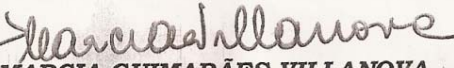
WHO. **Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia**. Report of World Health Organization. Geneva-Switzerland, 2006.

ZAFIRAKIS, P.; VOUDOURI, A.; ROWE, S. et al. Topical versus sub-tenon's anesthesia without sedation in cataract surgery. **J Cataract Refract Surg**, v. 27, p. 873-879, 2001.

8. ANEXOS

ANEXO 1

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO	
www.hcrp.fmrp.usp.br		USP - RIBEIRÃO assistência - ensino - pesquisa
Ribeirão Preto, 18 de julho de 2007		
Ofício nº 2438/2007 CEP/MGV		
Prezado Senhor,		
<p>O trabalho intitulado “ESTUDO COMPARATIVO DO EFEITO ANALGÉSICO USANDO TRÊS DIFERENTES TÉCNICAS ANESTÉSICAS PARA INJEÇÃO INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMABE”, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 250ª Reunião Ordinária realizada em 16/07/2007, e enquadrado na categoria: <u>APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</u>, de acordo com o Processo HCRP nº 3718/2007.</p>		
<u>Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.</u>		
Atenciosamente.		
 DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP		
Ilustríssimo Senhor LEVY DA ROCHA LUCENA PROF. DR. RODRIGO JORGE (Orientador) Depto. de Oftalmo, Otorrino e Cirurgia de Cabeça e Pescoço Oftalmologia		
<hr/> <small>Comitê de Ética em Pesquisa HC e FMRP-USP - Campus Universitário FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.fmrp.usp.br Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP</small>		

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você será submetido à injeção intravítrea de bevacizumabe e está sendo convidado a participar do estudo comparativo do efeito analgésico usando três diferentes técnicas de anestesia para injeção intravítrea.

Os avanços nas melhores técnicas de anestesia para o paciente ocorrem em estudo como este, e por isto sua participação é importante.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a intensidade da dor no procedimento de injeção intravítrea de bevacizumabe (Avastin) em três grupos utilizando-se três tipos diferentes de anestesia.

Neste estudo serão formados três grupos de pacientes que serão submetidos a uma das três técnicas de anestesia, o que significa que você poderá ser submetido à anestesia tópica (só colírio), anestesia subconjuntival (injeção com agulha de insulina na “película” que reveste o branco do olho) ou anestesia peribulbar (usando agulha de insulina, introduzida pela pele indo ao lado do olho onde o anestésico é injetado). A escolha da técnica será feita de forma aleatória, através de sorteio prévio. Na anestesia tópica será usado colírio de anestésico e na anestesia subconjuntival e peribulbar será utilizado xilocaína a 2% sem vasoconstritor. Sendo todas três técnicas seguras e consagradas na literatura mundial e realizadas de rotina para vários procedimentos oftalmológicos neste hospital.

Caso você participe da pesquisa será necessário que responda a um questionário logo após o procedimento sobre o que sentiu usando uma escala de dor.

A sua anestesia será por “**colírio tópico**” que consiste em pingar gotas de um anestésico chamado proximetacaína sobre o seu olho, antes da injeção. Trata-se de uma técnica simples de se administrar o anestésico, não havendo risco de perfuração do globo ocular, ou sangramento debaixo da conjuntiva. No entanto, requer habilidade extrema do cirurgião, pois o paciente pode mexer o olho, caso sinta algum tipo de dor ao penetrar-se a parede ocular para injeção do medicamento. Trata-se da técnica mais fácil para se fazer a anestesia, porém requer grande colaboração do paciente para que o mesmo não mexa o olho durante a injeção, o que pode acarretar danos à lente do olho (cristalino) e ao tecido que forra o fundo do olho (retina).

O benefício esperado com este estudo é definir, qual técnica anestésica é mais confortável e segura para o paciente que será submetido à injeção intravítrea de bevacizumabe.

Para que o estudo tenha sucesso, precisamos que responda, a um questionário sobre a dor que sentiu no procedimento, usando uma escala de dor que ensinaremos a você usar.

O Dr Levy da Rocha Lucena, CRM 114.853, Dra Léssia Pedro Cintra, CRM, e o Dr Rodrigo Jorge, CRM 81886 podem ser contatados todos os dias da semana através dos seguintes telefones: 16 36022323 – 16 36022312 ou 16 39645154, e serão os responsáveis pelo seu procedimento e farão o seu acompanhamento conforme consta no padrão ético e vigente no Brasil.

Você também, se desejar, poderá optar por umas das técnicas propostas, não sendo submetido a sorteio.

Estão garantidas todas as informações que você queira antes, durante e depois do estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar ou se aceitar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção do seu atendimento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Para sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza, relatório e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para recusar a participar deste estudo, e qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

Comparative Study of Analgesic Effectiveness Using Three Different Anesthetic Techniques for Intravitreal Injection of Bevacizumab

Léssia P. Cintra, MD; Levy R. Lucena, MD; José A. Da Silva, PhD; Rogério A. Costa, MD, PhD; Ingrid U. Scott, MD, MPH; Rodrigo Jorge, MD, PhD

■ **BACKGROUND AND OBJECTIVE:** To compare the analgesic effectiveness and aesthetic appearance associated with topical, subconjunctival, and peribulbar anesthesia for intravitreal bevacizumab injection.

■ **PATIENTS AND METHODS:** Sixty consecutive patients undergoing their first intravitreal bevacizumab injection were randomized to receive one of three forms of anesthesia: proxymetacaine eye drops, subconjunctival injection of 2% xylocaine, and peribulbar injection of 2% xylocaine. Pain associated with the intravitreal injection and with the entire procedure (including anesthesia administration) was recorded using a Visual Analog Scale 15 minutes after intravitreal injection. Anterior segment evaluation was performed 24 hours after injection to measure the number of clock hours of subconjunctival hemorrhage.

■ **RESULTS:** Median injection-related pain score was

significantly lower in the peribulbar group compared with the topical and subconjunctival groups ($P < .05$). Median entire procedure pain score was significantly higher in the peribulbar group compared with the topical and subconjunctival groups ($P < .05$). The median extent of subconjunctival hemorrhage was significantly lower in the topical group compared with the other groups ($P < .05$).

■ **CONCLUSION:** Among the three anesthetic techniques, peribulbar anesthesia was associated with greater effectiveness in controlling injection-related pain but was least effective in controlling entire procedure pain. There was no significant difference in pain scores between the topical and subconjunctival groups, and topical anesthesia was associated with less subconjunctival hemorrhage.

[*Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:13-18.]

From the Ribeirão Preto School of Medicine (LPC, LRL, RAC, RJ) and the Department of Psychology (JAD), Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; U.D.A.T. Macular Imaging & Treatment Division (RAC), Hospital de Olhos de Araraquara, Araraquara, São Paulo, Brazil; and the Departments of Ophthalmology and Public Health Sciences (IUS), Penn State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania.

Accepted for publication April 19, 2008.

The authors have no financial or proprietary interests in the materials presented herein.

Address correspondence to Ingrid U. Scott, MD, MPH, Penn State College of Medicine, Department of Ophthalmology, 500 University Drive, HU19, Hershey, PA 17033-0850.

INTRODUCTION

Intravitreal injection represents a direct route of drug delivery into the posterior segment of the eye. This technique has the ability to provide immediate high vitreous levels of drugs, such as antibiotics, antivirals,¹ antifungals,² steroids,³ and, more recently, anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents.⁴⁻⁷ Bevacizumab is a humanized, full-length monoclonal antibody against all isoforms of the VEGF-A family and has demonstrated promising preliminary results when used

intravitreally for the management of choroidal and retinal diseases associated with neovascular formations.⁸⁻¹²

The type of anesthesia employed for intravitreal injections varies according to surgeon experience and preference. Types of anesthesia that have been employed for intravitreal injection include topical eye drops or gel,^{13,14} peribulbar and subconjunctival injections,^{15,16} and placement of an anesthetic-soaked cotton-tipped applicator over the injection site for a short period of time before the injection.¹⁶ Because multiple intravitreal injections are often needed to maintain a desirable effect associated with intravitreal anti-angiogenic treatment for conditions such as age-related macular degeneration,^{4,5} the importance of patient comfort and the variety of anesthetic methods available led us to design a study to compare the analgesic effectiveness of three types of anesthesia used for intravitreal injection.

PATIENTS AND METHODS

The study protocol adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the local Institutional Review Board. All participants gave written informed consent to participate in the study. All patients evaluated at the Retina Section of the Department of Ophthalmology, School of Medicine of Ribeirão Preto, in São Paulo, Brazil, who were scheduled to receive their first intravitreal bevacizumab (Avastin; Genentech, Inc., San Francisco, CA) injection between December 2005 and July 2006 were invited to participate in the study.

The diseases for which patients were being treated with intravitreal bevacizumab included neovascular age-related macular degeneration, proliferative diabetic retinopathy, and diabetic macular edema. None of the patients had received subconjunctival, peribulbar, or intravitreal injections previously. Patients were excluded if they had any of the following: a history of pars plana vitrectomy; any major surgery within the prior 28 days or one planned within the next 6 months; any history of a thromboembolic event; uncontrolled systemic arterial hypertension (diastolic pressure at 90 mm Hg or greater or systolic pressure at 140 mm Hg or greater); bleeding disorders or peptic ulcer disease with bleeding; and known coagulation abnormalities or current use of anticoagulative medication other than aspirin.

Treatment Assignment

Patients were randomly assigned to one of the three types of anesthesia (topical, subconjunctival, or peribulbar) prior to admission at the procedure room and

were randomized in groups of three. As the first patient was prepared for treatment, the nurse was asked to pick up one of three identical opaque envelopes, with each containing the designation for either topical anesthesia, subconjunctival, or peribulbar anesthesia. The second patient was assigned one of the remaining two envelopes and the third patient was automatically assigned the third envelope. For all patients, one drop of 0.5% proxymetacaine chlorhydrate (Anestalcon; Alcon Inc., Fort Worth, TX) and one drop of 5% topical povidone-iodine were administered before placement of the eyelid speculum. After that, the assigned anesthesia (topical, subconjunctival, or peribulbar) was administered as follows.

In the topical group, patients received one additional drop of 0.5% proxymetacaine chlorhydrate and gentle pressure was applied over the injection site for 30 seconds with a cotton-tipped applicator soaked in 5 drops of proxymetacaine chlorhydrate. In the subconjunctival group, patients received 0.4 mL of 2% xylocaine (Xylolestesin; Cristália, São Paulo, Brazil) injected via a 30-gauge, ½-inch disposable needle (Becton Dickinson Ltda., Curitiba, Brazil) into the subconjunctival space 3.5 mm posterior to the inferotemporal limbus and the anti-VEGF injection was performed 60 seconds later. In the peribulbar group, a transpalpebral orbital inferotemporal injection was performed by inserting a 27-gauge, ¾-inch disposable needle (Hurricane Medical, Bradenton, FL) to inject 4 mL of 2% xylocaine extraconally when the tip of the needle was judged to be located beyond the equator of the globe (Table 1). Intravitreal injection was performed 10 minutes after anesthesia.

The intravitreal injection procedure was the same for all 60 patients, as follows. The injection site was determined by positioning the caliper 3.0 mm (pseudophakic) or 3.5 mm (phakic) posterior to the inferotemporal limbus. All patients were informed when the intravitreal injection had been performed. All injections were performed by the same retina specialist (RJ) using a 29-gauge, ½-inch needle and 0.06 mL of bevacizumab. Two drops of moxifloxacin 0.5% (Vigamox; Alcon Inc.) were applied topically post-injection. No sedative was given to any patient.

Main Outcome Measures

Injection-related Pain and Entire Procedure Pain Scores. Pain scores were evaluated by a single masked retina specialist (LPC) 15 minutes after com-

TABLE 1
Topical, Subconjunctival, and Peribulbar Anesthetic Techniques

Type	Anesthetic	Volume	Technique
Topical	0.5% proxymetacaine chlorhydrate	6 drops of proxymetacaine chlorhydrate	One drop of 0.5% proxymetacaine chlorhydrate administered over the injection site followed by 30 seconds of gentle pressure with a cotton-tipped applicator soaked in 5 drops of proxymetacaine chlorhydrate
Subconjunctival	2% xylocaine	0.4 mL of 2% xylocaine	Subconjunctival injection of 0.4 mL of 2% xylocaine
Peribulbar	2% xylocaine	4 mL of 2% xylocaine	Transpalpebral inferotemporal injection of 4 mL of 2% xylocaine extraconally

pletion of the intravitreal injection. For pain score estimation, a 100° Visual Analog Scale was employed. The numbers of the scale were visible only on the examiner's side so that patients could not choose the same number to guide pain scores.¹⁵ Prior to rating level of pain, each patient was asked to slide the marker along the entire scale, with the aid of the examiner. At point 0, the examiner clarified to the patient that this point of the scale represented "no pain at all"; at point 100, the examiner clarified to the patient that this point of the scale represented "the most intense pain one could ever feel." Initially, the patient was asked about the amount of pain he or she felt at the moment of the injection procedure (injection-related pain). Subsequently, the patient was asked about the intensity of pain during the whole procedure (entire procedure pain). A second test to score injection-related pain and entire procedure pain was performed in 5 minutes and the average score of the two tests was recorded.

Subconjunctival Hemorrhage Evaluation. Pictures of the anterior segment of the eye were taken 24 hours after the intravitreal injection procedure using a digital retinal fundus camera (AngioCam Digital Angiographic System; Opto, São Carlos, Brazil). The area of subconjunctival hemorrhage was measured circumferentially and noted as number of clock hours.

Statistical Analysis

Nonparametric one-way analysis of variance was used to compare the difference in pain scores and the area of the subconjunctival hemorrhage among the three study groups (Kruskal–Wallis test). Dunn's posttest was used for multiple comparisons. The level of significance was set at a *P* value of less than .05.

RESULTS

Demographic data for the patients in the three groups are summarized in Table 2. There were no significant differences between the three treatment groups regarding age, gender, or laterality of eye receiving the intravitreal injection. There was a comparable distribution of underlying disease in both groups (neovascular age-related macular degeneration, proliferative diabetic retinopathy, and diabetic macular edema).

There was a significant difference in median injection-related pain scores among the three groups ($P = .002$, Kruskal–Wallis test) (Fig. 1). The median injection-related pain score in the peribulbar group was 0 (range: 0–11) and was significantly lower than median injection-related pain scores in the topical (5; range: 0–22) and subconjunctival (3; range: 0–25) groups ($P < .05$, Dunn's posttest). There was no significant difference in median injection-related pain scores between the topical and subconjunctival groups ($P > .05$, Dunn's posttest).

There was a significant difference in median entire procedure pain scores among the three groups ($P = .01$, Kruskal–Wallis test) (Fig. 2). The median entire procedure pain score for the peribulbar group was 9.5 (range: 2–30), which was significantly higher than the median entire procedure pain scores for the topical (5; range: 0–25) and subconjunctival (4.45; range: 0–27) groups ($P < .05$, Dunn's posttest). There was no significant difference in median entire procedure pain scores between the topical and subconjunctival groups ($P > .05$, Dunn's posttest).

There was a significant difference in the median number of clock hours of subconjunctival hemorrhage among the three groups ($P < .0001$, Kruskal–Wallis test) (Fig. 3). The median area of subconjunctival hemorrhage for the topical group was 1 clock hour (range:

TABLE 2
Patient Demographic Data

Technique Type	Age (Y) Mean ± SD	Gender (Male/Female)	Study Eye (Right/Left)	Disease
Topical	59.80 ± 11.52	9/11	7/13	11 PDR; 4 AMD; 5 CSME
Subconjunctival	60.86 ± 10.13	12/08	11/9	9 PDR; 5 AMD; 6 CSME
Peribulbar	57.26 ± 10.93	13/07	12/8	13 PDR; 4 AMD; 3 CSME

SD = standard deviation; PDR = proliferative diabetic retinopathy; AMD = age-related macular degeneration; CSME = clinically significant macular edema.

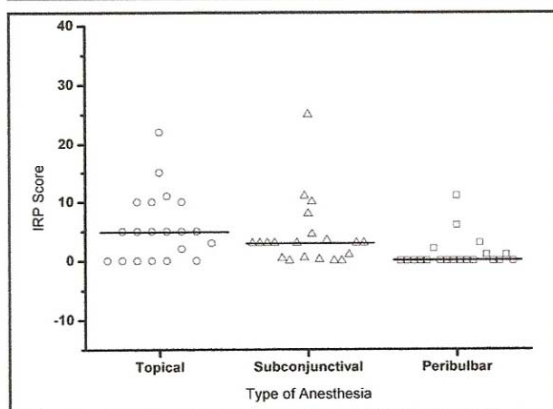


Figure 1. Injection-related pain (IRP) scores for bevacizumab intravitreal injections according to the type of anesthesia. The topical group had the highest median score (straight line). IRP scores and medians are similar ($P > .05$) for the topical and subconjunctival groups. Note that the majority of patients in the peribulbar group had no injection-related pain.

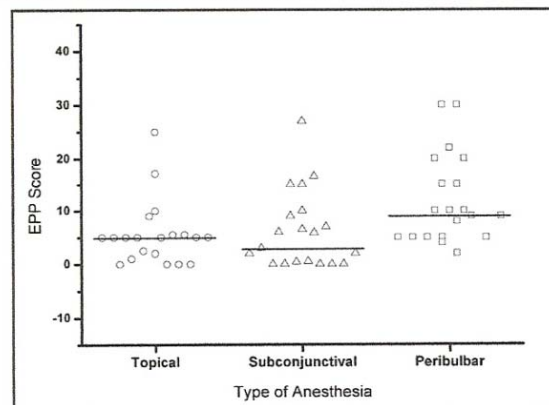


Figure 2. Entire procedure pain (EPP) scores for bevacizumab intravitreal injections according to the type of anesthesia. The peribulbar group had the highest median score (straight line). EPP scores and medians are similar ($P > .05$) for the topical and subconjunctival groups.

0–2), which was significantly lower than the median subconjunctival hemorrhage area for the subconjunctival (4; range: 2–12) and peribulbar (3; range: 1–7) groups ($P < .05$, Dunn’s posttest). There was no significant difference in median area of subconjunctival hemorrhage between the subconjunctival and peribulbar groups ($P > .05$, Dunn’s posttest). No complications such as globe perforation or orbital hemorrhage occurred in any patient included in the study.

DISCUSSION

In the current era of pharmacomodulation of various posterior segment diseases using drugs such as anti-angiogenic agents and steroids, intravitreal injection has become a frequently performed vitreoretinal procedure. Nevertheless, there are only a few reports of the analge-

sic effects of the different types of anesthesia employed for this procedure.^{13,14,16} The topical, subconjunctival, and peribulbar routes are the main routes of anesthetic administration for eye procedures, including intravitreal injections.¹³⁻¹⁶ In the current study, we employed eye drops instead of gel for topical anesthesia because the former have been used more frequently in the available peer-reviewed literature. In addition, the cost associated with the procedure using eye drops is 3.5 times lower than the cost when 2% lidocaine gel is employed.

The numerical Visual Analog Scale used in the current study is a derivative of the standard Visual Analog Scale reported in the past.¹⁷⁻¹⁹ It is linear, but the data obtained are not necessarily always normally distributed. For this reason, we used nonparametric statistical tests to analyze our data. In addition, most patients may not use all of the scale and repeated scoring with

weeks, topical anesthesia may be considered the anesthetic technique of choice for most patients undergoing intravitreal injections of bevacizumab.

REFERENCES

1. Taskintuna I, Rahhal FM, Arevalo JF, et al. Low-dose intravitreal cidofovir (HPMPC) therapy of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1997;104:1049-1057.
2. Scott IU, Cruz-Villegas V, Flynn HW Jr, Miller D. Delayed-onset, bleb-associated endophthalmitis caused by *Lecytophora mutabilis*. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:583-585.
3. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3845-3849.
4. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431.
6. Luke M, Warga M, Ziemssen F, et al. Effects of bevacizumab on retinal function in isolated vertebrate retina. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1178-1182.
7. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:133-135.
8. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase I dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4569-4578.
9. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006;26:352-354.
10. Silva Paula J, Jorge R, Costa RA, Rodrigues ML, Scott IU. Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:556-557.
11. Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBePe Study). *Retina*. 2006;26:1006-1013.
12. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26:275-278.
13. Friedman SM, Margo CE. Topical gel vs subconjunctival lidocaine for intravitreal injection: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:887-888.
14. Kozak I, Cheng L, Freeman WR. Lidocaine gel anesthesia for intravitreal drug administration. *Retina*. 2005;25:994-998.
15. Kishore K, Conway MD, Peyman GA. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2001;32:183-192.
16. Kaderli B, Avci R. Comparison of topical and subconjunctival anesthesia in intravitreal injection administrations. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:718-721.
17. Huskisson EC. Visual analogue scales. In: Melzak R, ed. *Pain Measurement and Assessment*. New York: Raven Press; 1983:33-37.
18. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17:45-56.
19. Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain*. 1994;56:217-226.
20. Rosier EM, Iadarola MJ, Coghill RC. Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain*. 2002;98:205-216.
21. Kanai A, Hoka S. A comparison of epidural blockade produced by plain 1% lidocaine and 1% lidocaine prepared by dilution of 2% lidocaine with the same volume of saline. *Anesth Analg*. 2006;102:1851-1855.
22. Da Silva JA. Avaliação e mensuração de dor: pesquisa, teoria e prática. In: Ribeiro Filho NP, ed. *Mensuração Psicofísica de Atributos Hedônico e Cognitivos da Sensação de Dor*. Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil: FUNPECRP-Editora (Francisco Moura Duarte); 2006:279-325.
23. Edge R, Navon S. Scleral perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia: risk factors and outcome in 50,000 consecutive injections. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25:1237-1244.