

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

**Avaliação do efeito analgésico do diclofenaco
potássico, em pacientes portadores de retinopatia
diabética proliferativa, submetidos à
panfotocoagulação retiniana: estudo piloto**

ALEXANDRE DE FARIA RODRIGUES

**Ribeirão Preto
2009**

ALEXANDRE DE FARIA RODRIGUES

**Avaliação do efeito analgésico do diclofenaco
potássico, em pacientes portadores de retinopatia
diabética proliferativa, submetidos à
panfotocoagulação retiniana: estudo piloto**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre junto ao Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

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

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Jorge

Ribeirão Preto

2009

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Rodrigues, Alexandre de Faria

Avaliação do efeito analgésico do diclofenaco potássico, em pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa, submetidos à panfotocoagulação retiniana: estudo piloto.

102p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Orientador: Jorge, Rodrigo

1. dor; 2. fotocoagulação retiniana; 3. diclofenaco.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, João Roberto e Maria Helena, à minha esposa Márcia, à minha Ana Helena e às minhas irmãs Lu, Li, Do e Ju.

Obrigado por vocês existirem!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por dar-me força para alcançar meus objetivos.

Aos meus pais e às minhas irmãs, pelo carinho e por sempre me apoiarem incondicionalmente.

À minha esposa Márcia, por sua paciência, amor, incentivo e companheirismo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rodrigo Jorge, pela oportunidade de ingresso na pós-graduação, pelos seus ensinamentos e, sobretudo, pela paciência.

Aos meus grandes mestres: Dr. Alcides Hirai, Dr. Sérgio e Mara Asperti, Dra Áurea Fudo, Dr. Wilson Yoshiassu e Dra Natália Saito, pelos conselhos, ensinamentos e exemplos de retidão e profissionalismo.

Aos amigos de profissão: Dr. Alcides Oliveira, Dr. Marcus Monteiro, Dr. Rogério Shinsato e Dr. Tomás Sacuma, pela amizade sincera.

Aos amigos André Messias e Gustavo Viani Arruda, por seu fundamental apoio na análise estatística.

À Maria Cecília Onofre, por sua paciência e apoio.

Aos funcionários, residentes e estagiários que, de alguma forma, colaboraram na elaboração desta dissertação, em especial aos amigos Felipe Almeida, Matheus Tonello, Marco Folgosa, Daniel e Levi Lucena.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, pela oportunidade de realização da pós-graduação.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA-	American Diabetes Association
AINES-	Antiinflamatórios não hormonais
CEP-FMRP-USP-	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo
COX-	ciclooxigenase
DCCT-	<i>Diabetes Control Clinical Trial</i>
DRS-	<i>Diabetic Retinopathy Study</i>
DRVS-	<i>Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study</i>
ETDRS-	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FMRP-USP-	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HDL-	<i>High density lipoprotein</i>
IRMA's-	<i>Intraretinal microvascular anomaly</i>
LADA-	<i>Latent autoimmune diabetes in adults</i>
LDL-	<i>Low density lipoprotein</i>
MPQ-	<i>McGill Pain Questionnaire</i>
NVD-	Neovasos de disco
NVE-	Neovasos Extra disciais
OMS-	Organização Mundial de Saúde
REM-	<i>Rapid eye movements</i>
SUS-	Sistema Único de Saúde
TCLE-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOTG-	Teste oral de tolerância à glicose
VAS-	<i>Visual Analogue Scale</i>
VEGF-	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Vista geral da VAS elaborada para o estudo, tendo a mesma um metro de extensão representado pela régua metálica, apoiada em suportes acrílicos laterais.	65
Figura 2: Vista ampliada da sequência numerada na régua	65
Figura 3: Vista ampliada do carretel metálico deslizante	66

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 4: Análise dos dados obtidos no Grupo I (Diclofenaco x Placebo).	71
Gráfico 5: Análise dos dados obtidos no Grupo II (Diclofenaco x Nenhum tratamento).....	72
Gráfico 3: Análise dos dados obtidos no Grupo III (Nenhum tratamento x Placebo)	73
Gráfico 4: Cálculo do tamanho da amostra	80

RESUMO

Rodrigues, A.F. **Avaliação do efeito analgésico do diclofenaco potássico, em pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa, submetidos à panfotocoagulação retiniana: estudo piloto.** 102f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Foi realizada avaliação prospectiva de 30 pacientes do Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), diabéticos, virgens de tratamento, portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral, submetidos à fotocoagulação retiniana na retina nasal de cada olho e, posteriormente, avaliados por meio de questionário utilizando-se a Visual Analogue Scale (VAS) modificada para o estudo para se determinar a ação analgésica do diclofenaco potássico durante a fotocoagulação. Os pacientes foram divididos em três grupos, aos quais, antes da panfotocoagulação de um dos olhos oferecia-se um comprimido de diclofenaco, ou comprimido de placebo, ou nenhuma medicação e, posteriormente, na fotocoagulação do outro olho oferecia-se uma das três opções anteriormente citadas, excetuando-se aquela usada no primeiro olho, sendo eles: Grupo I: Diclofenaco x Placebo, Grupo II: Diclofenaco x Nenhum tratamento e Grupo III: Placebo x Nenhum tratamento. Quando foram avaliados os valores dos resultados das respostas dentro dos grupos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos grupos I e III e no grupo II, tal diferença foi identificada. O presente estudo encontrou dados que serão usados em estudos futuros, como as diferenças de pontuação relacionadas à dor utilizando-se essa nova escala VAS, e mesmo com uma amostra pequena, já foi possível demonstrar o efeito do fármaco em relação à conduta padrão habitual, que é a realização do laser sem analgesia prévia.

Palavras-chave: dor, fotocoagulação retiniana, diclofenaco.

ABSTRACT

Rodrigues, A.F. **Evaluation of analgesic effect of the potassium diclofenac in patients with proliferative diabetic retinopathy, treated by retinal photocoagulation: pilot study.** 102f. (Dissertation) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Prospective evaluation of 30 diabetic patients of ophthalmologic clinic of the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo with bilateral proliferative diabetic retinopathy, non previously treated were submitted to retinal photocoagulation at nasal retina and later evaluated through Visual Analogue Scale (VAS) modified for the study to determine the analgesic effect of the potassium diclofenac during the photocoagulation. The patients had been divided in three groups, in which in the first eye treated on the laser episode was offered diclofenaco, placebo or none medication, and in the other eye another intervention among the three previously cited, excepting those used in the first eye. The groups are: Group I: Diclofenac x Placebo, Group II: Diclofenac x No treatment and Group III: Placebo x No treatment. When the VAS scores inside of the groups had been evaluated, we did not found significant statistical difference in groups I and III and in group II, such difference was identified. The present study it found data that will be used in future studies, as the differences of punctuation related to pain using itself this new VAS scale, being that even with a small sample, the analgesic effect of the diclofenac in relation the behavior habitual standard, that would be the accomplishment of the laser without previous analgesia was demonstrated.

Key words: pain, retinal photocoagulation, diclofenac.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	16
1.1. Diabetes Mellitus	17
1.2. Histórico	17
1.3. Classificação do Diabetes	19
1.4. Diagnóstico do Diabetes	23
1.5. Fatores de Risco do Diabetes	24
1.6. Tratamento do Diabetes	25
1.7. Epidemiologia do Diabetes e suas Complicações	26
1.8. Complicações oculares do diabetes mellitus.....	30
1.9. Retinopatia Diabética	35
1.9.1. Retinopatia Diabética não Proliferativa	35
1.9.2. Retinopatia Diabética Proliferativa.....	37
1.10. Fatores de Risco para Retinopatia Diabética	39
1.11. Tratamento da Retinopatia Diabética.....	42
1.12. Complicações da Fotocoagulação Retiniana	45
1.13. A Dor como Complicação da Fotocoagulação Retiniana	49
1.14. Diclofenaco de Potássio	51
1.15. Escala Visual de Avaliação de Dor (<i>VISUAL ANALOGUE SCALE-</i> VAS)	54
1.16. Justificativa	56
2- OBJETIVOS	57
3- MATERIAL E MÉTODOS.....	59
3.1. Escolha dos Pacientes	60
3.2. Preparo dos Pacientes	61
3.3. Escolha da Medicação e Randomização	61
3.4. Tempo de Oferta da Drágea	62
3.5. Realização da Fotocoagulação	63
3.6. Realização do Questionário	64
3.7. Análise Estatística	66
4- RESULTADOS	68
5- DISCUSSÃO	74
6- CONCLUSÕES.....	81
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
8- ANEXOS	95
ANEXO DE PUBLICAÇÃO	

1. INTRODUÇÃO

1.1. Diabetes mellitus

O Diabetes mellitus representa um grupo de doenças endócrino-metabólicas crônico degenerativas, desencadeado por fatores hereditários e/ou ambientais, onde 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).

1.2. Histórico

Historicamente, pode ser dividido com relação a fatos que, de alguma forma, mudaram o curso da doença, sendo eles (CRUZ; CAVALCANTE; LIRA, 2006):

- **Período descritivo:** É o mais longo, entre 1500a.C e 1675d.C; representado por papiros do antigo Egito, que descreviam quadros clínicos compatíveis com diabetes, bem como relatos de médicos hindus que versavam sobre a presença de moscas e formigas na urina de certas pessoas, situação denominada “*madhumea*”, ou urina de mel. O termo diabetes vem do grego e foi proposto pela primeira vez nesse período, mais precisamente no século II a.C, por Areteu da Capadócia, significando passar através, sifão. Em toda essa época acreditava-se que o diabetes fosse uma doença causada pelos rins. Finalizaram esse período as descobertas de Thomas Willis (1621-1675), que em Oxford reconheceu o diabetes como doença do sangue e diferenciou

cl clinicamente, graças ao sabor doce da urina, os tipos que atualmente conhecemos como mellitus e insipidus.

- **Período diagnóstico:** De 1675 até o início do século XIX, quando se começou a creditar ao pâncreas a causa na gênese do diabetes através dos relatos isolados de Brunner em 1682, Dobson em 1776 e Cawley em 1788 que encontraram alterações pancreáticas em necropsias de portadores de diabetes, sem, contudo, relacioná-las à doença. O sobrenome *mellitus*, que significa doce ou “de mel” tem sua origem no latim e também foi adicionado nessa fase histórica pelo escocês William Cullen, e também pela primeira vez em 1796, John Rollo falou em dietoterapia antidiabética, com restrição de carboidrato, embora o mesmo creditasse ao diabetes, uma origem gástrica.
- **Período experimental ou de tratamento empírico:** Pelos novos conhecimentos de disciplinas de ciência básica, como bioquímica e fisiologia, o século XIX consagrou-se como aquele que forneceu os fundamentos mais importantes para a compreensão e conhecimento do diabetes. Separaram-se mais detalhadamente os dois tipos de diabetes mellitus (Tipo I e Tipo II), identificou-se a glicosúria, bem como métodos para determiná-la, caracterizaram-se a cetoacidose diabética e suas anormalidades bioquímicas, descobriram-se as ilhotas pancreáticas e sua função endócrina; a função glicogênica do fígado e seu papel no diabetes foram explicitados e produziu-se diabetes experimentalmente em cães, através de pancreatectomia. Como medidas dietéticas, preconizavam-se sobrecargas de açúcar para compensar perdas pela glicosúria, jejum forçado por dias e restrição de carboidratos, sendo que à época, percebeu-se que essa última orientação tinha o melhor resultado, por isso a tendência de adotá-la, principalmente no

último quarto do século, quando também se iniciou o uso empírico de salicilato de sódio como medicação.

- **Período terapêutico ou de tratamento eficiente:** Compreendido entre o início do século XX e os dias de hoje, tem na descoberta da insulina por Frederick Banting e Charles Best em 1921 e seu uso clínico em 1922 por Banting, Best e Collip, o principal feito com relação à condução e tratamento do diabetes. Posteriormente a isso, iniciou-se um campo novo de descobertas com relação à própria insulina, como ação, estrutura, síntese, purificação e modificação, bem como o aparecimento dos antidiabéticos orais e de substâncias associadas, como Glucagon, Somatostatina, Peptídeo C e pró-insulina. Deu-se também, a partir dessa fase, importância fundamental ao controle do diabetes com monitorização da glicemia a fim de que suas complicações agudas e crônicas fossem evitadas.
- **Período das complicações crônicas:** Confunde-se seu início com o início do período de tratamento, uma vez que, desde que se começou a tratar eficazmente o diabetes (investir em diagnóstico e tratamento precoces), as complicações crônicas oriundas da doença também passaram a ser observadas através de grandes ensaios clínicos multicêntricos até os recentes dias.

1.3. Classificação do Diabetes

De acordo com a última classificação feita em 2003 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (COMMITTEE, 2003), o diabetes é assim identificado:

- 1) **Diabetes mellitus tipo I.** É uma forma auto-imune, rara, responsável por cerca de 5% dos casos e caracterizada pela produção de anticorpos detectáveis em até 90% dos pacientes

que destroem as células beta do pâncreas responsáveis pela produção de insulina levando à deficiência total da mesma. Há uma predisposição genética identificada pela presença de certos antígenos do sistema HLA, aparecendo mais frequentemente em crianças e jovens, mas podendo ocorrer também em faixas etárias mais avançadas, sendo nessas, conhecido como Latent autoimmune diabetes in adults (LADA).

- 2) **Diabetes mellitus tipo II.** Compreende um grupo de doenças com diferentes mecanismos de formação, porém, com características comuns, responsáveis por 80% a 90% de todos os casos de diabetes, em que a auto-imunidade não é demonstrável, há componente familiar importante, porém, não relacionado ao antígeno HLA, mas provavelmente genético, ainda não bem conhecido. Surge, em geral, na maturidade, após os 45 anos de idade. Há uma deficiência relativa da insulina, uma vez que essa pode estar em níveis normais ou até aumentados, contudo, há um aumento da resistência periférica à mesma. É frequentemente associada ao diabetes gestacional prévio em mulheres, ou ainda à obesidade (sobretudo do tipo abdominal), dislipoproteinemia, doença cardiovascular e hipertensão.

- 3) **Diabetes gestacional:** É aquele no qual há hiperglicemia resultante da intolerância aos carboidratos, de início ou descoberta na gravidez. Mulheres idosas, intolerância prévia à glicose, mães com bebês grandes para a idade gestacional, certos grupos étnicos (tribo de índios Pima e hispânicas) e hiperglicemias plasmáticas ao acaso compõem o grupo de risco para desenvolvimento de diabetes gestacional e por isso devem ser investigadas no primeiro trimestre de gestação, sendo que

as mulheres fora do grupo de risco devem ser avaliadas entre 24 e 28 semanas.

- 4) **Defeitos genéticos da função das células beta:** Várias formas de diabetes estão relacionadas a defeitos monogênicos na função das células beta sendo, frequentemente, herdados de forma autossômica dominante. Já foram mapeadas, até agora, alterações em quatro *locus* genéticos em diferentes cromossomos, sendo eles: No cromossomo 12, um fator nuclear de transcrição hepático, conhecido como HNF1 α , que é o mais comumente encontrado, mutações no gene da glucoquinase no cromossomo 7p, no gene HNF4 α do cromossomo 20q e no fator de transcrição genética IPF-1, que em sua forma homozigótica leva à agenesia pancreática total. Modificações puntiformes no DNA mitocondrial podem levar ao diabetes e à surdez, sendo a mais comum, a mutação na posição 3243 do RNA transportador do gene da leucina. Em algumas poucas famílias foram detectados defeitos genéticos transmitidos de forma autossômica dominante nos quais há dificuldade de conversão da pró-insulina em insulina, ou ainda, moléculas mutantes de insulina com fraca ligação com os receptores.
- 5) **Defeitos genéticos da ação da insulina:** Algumas raras condições podem levar a graus moderados de hiperglicemia por alterações genéticas no receptor da insulina, sendo que os pacientes com tal condição podem apresentar acantose *nigrans*, com virilização e cistos ovarianos em mulheres, condição conhecida no passado como resistência insulínica do tipo A. O Leprechaunismo e a Síndrome de Rabson-Mendenhall são também duas síndromes pediátricas que

alteram o gene do receptor de insulina e, conseqüentemente, causam hiperglicemia.

- 6) **Doenças do pâncreas exócrino:** Processos adquiridos como pancreatite, infecções, trauma, pancreatectomia e carcinoma pancreático podem levar ao diabetes por mecanismos que não compreendem somente a perda maciça de células beta, visto que carcinomas envolvendo pequenas partes do pâncreas podem gerar a doença. De forma menos comum e com acometimentos extensos, fibrose cística, hemocromatose e pancreatopatia fibrocalculosa, também podem gerar a doença.
- 7) **Endocrinopatias:** Doenças como acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma e glucagonoma, produzem em excesso, respectivamente, hormônio do crescimento, cortisol, epinefrina e glucagon que antagonizam a ação da insulina e por isso podem causar diabetes, sendo esse resolvido com a normalização dos níveis hormonais. Somatostinoma e aldosteronoma também podem gerar diabetes por inibição da secreção de insulina devido à hipocalcemia, conseqüente aos mesmos.
- 8) **Diabetes induzido por substâncias químicas ou drogas:** Um extenso grupo de drogas e substâncias pode causar ou precipitar, ainda que raramente, o aparecimento do diabetes, por disfunção ou destruição direta das células beta, aumento da resistência à insulina e diminuição na ação da insulina.
- 9) **Infecções.** Alguns tipos de vírus estão implicados em destruição das células beta, sendo eles vírus da rubéola (20%

de cinco a vinte anos nos casos congênitos), Coxsakie B, Citomegalovirus, Adenovirus, Enterovirus e vírus da caxumba.

10) **Formas incomuns de diabetes imunomediado:** Várias doenças autoimunes, com diferentes etiologias e patogêneses, podem levar ao diabetes por produção de auto-anticorpos, como os anti-ilhotas, que podem ocorrer em pacientes recebendo terapia por Interferon α e os anticorpos anti receptor de insulina em portadores de lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças autoimunes, que em casos de intensa resistência à insulina, levam aos seus portadores o aparecimento de acantose *nigrans*, reconhecida no passado como resistência insulínica do tipo B.

11) **Outras Síndromes genéticas associadas ao Diabetes:** As síndromes de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Lawrence-Moon-Biedel, Prader-Willi, bem como outras doenças genéticas como porfiria, distrofia miotônica, coréia de Huntington e ataxia de Friedreich podem estar associadas ao aparecimento de diabetes.

1.4. Diagnóstico do Diabetes

Os critérios para diagnóstico de diabetes mellitus foram revisados pela Associação Americana de Diabetes (ADA) (ADA, 2005), considerando diabético o paciente que apresente glicemia de jejum definida como a medida da glicose no plasma ou soro após 8 a 12 horas de jejum $\geq 126\text{mg/dl}$ e/ou teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que consiste na administração de 75g de glicose anidra por via oral com medida da glicemia nos tempos de zero e 120 minutos após sua ingestão de $\geq 200\text{mg/dl}$ em 120 minutos e/ou glicose plasmática

≥200mg/dl, com sintomas clássicos de diabetes. Pacientes com glicemia de jejum >100 e menor que 126mg/dl ou TOTG entre 140 e 199mg/dl são considerados com tolerância reduzida à glicose.

Para o diabetes gestacional, a ADA recomenda o seguinte critério diagnóstico: Glicemia de jejum ≥126mg/dl e/ou glicemia ao acaso ≥200mg/dl são os limites para o diagnóstico, contudo, em gestantes de risco, nas quais não se atingem esses valores, deve-se fazer o TOTG, medido uma hora pós-sobrecarga oral de 50g de glicose anidra. Em gestantes, cujos valores encontrados nesse teste estiverem entre 130 e 140mg/dl, deve-se fazer o teste completo, que consiste na sobrecarga oral de 100g de glicose anidra, e valores acima de 95mg/dl ao jejum, 180mg/dl pós 1h, 155mg/dl pós 2h e 140mg/dl pós 3 horas de teste confirmam o diagnóstico (ADA, 2005).

1.5. Fatores de risco do Diabetes

São considerados fatores de risco para maior incidência do diabetes: a idade (entre 10 e 14 anos para o tipo I e acima dos 45 anos para o tipo II); o sexo (1,4 a 1,8 vezes mais frequente nas mulheres para o tipo II, sendo que para o tipo I não há diferença); o grupo étnico (ligeiramente mais elevada em caucasóides para o tipo II e altamente relacionada a etnias de países de climas temperados no grupo I), porém nos Estados Unidos, nota-se maior incidência em índios norte-americanos, descendentes de mexicanos e afro-americanos, bem como na população japonesa que se mudou para os Estados Unidos (BENSON, 2009) e para o Brasil (GIMENO et al., 2000), sendo esse fato também observado em populações de aborígenes australianos que se mudam para regiões ocidentalizadas, o que sugere uma incapacidade de adaptação metabólica aos padrões ocidentais, isto é, menor atividade, com maior ingestão calórica (BENNETT; PLUM, 1997); os fatores

genéticos (indivíduos com certos marcadores genéticos, especialmente HLA DR3 e DR4, apresentam um risco de quatro a nove vezes maior de desenvolver diabetes mellitus tipo I; familiares de primeiro grau de diabéticos tipo II têm duas a seis vezes mais chance de desenvolverem diabetes tipo II); a obesidade (risco três vezes maior para o tipo II e duas vezes maior para o diabetes gestacional), sendo que quanto maior a gravidade e duração da obesidade, maior é o risco de desenvolver a doença. O tipo de obesidade também se faz importante, uma vez que indivíduos que têm maior relação cintura-quadril, isto é, obesidade centrípeta (ou visceral), apresentam risco maior de desenvolver diabetes; o sedentarismo (para o tipo II por induzir a obesidade e a intolerância à glicose); diabetes gestacional (risco de 60% de desenvolver diabetes após a gestação) (BENNETT; PLUM, 1997).

1.6. Tratamento do Diabetes

Nos diabéticos Tipo II, nos quais a obesidade e a resistência insulínica estão presentes em mais de 80% dos casos, o tratamento é dirigido, principalmente para o manuseio dietético envolvendo uma dieta hipocalórica e implementação da atividade física e outras mudanças de hábitos de vida (TUOMILEHTO et al., 2001). Quando essas medidas são insuficientes para controlar as alterações metabólicas está indicado o tratamento farmacológico, com agentes hipoglicemiantes orais e, em último caso, com insulina associada ou não aos hipoglicemiantes orais. Em contraste, o diabetes Tipo I, caracterizado por uma deficiência absoluta de insulina, não apresentará melhora pela administração de agentes orais e nem será substancialmente influenciado apenas pela dieta, requerendo tratamento com insulina.

A terapêutica do paciente diabético deve ser promovida e buscada para o curto e longo prazos com os seguintes objetivos: a) normalização

do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas com consequente compensação dos sintomas clínicos e assim melhora da sensação de bem estar; b) prevenção das complicações metabólicas agudas: cetoacidose, coma hiperosmolar e hipoglicemia; c) adaptação psicossocial (educação e informação do paciente diabético); e d) prevenção ou minimização das complicações crônicas como aterosclerose acelerada (macroangiopatia) e microangiopatia (retino, nefro e neuropatia) (BENNETT; PLUM, 1997).

A doença é hoje classificada como uma doença crônico-degenerativa, onde 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), bem como de outros parâmetros clínico-laboratoriais, como níveis de colesterol (CHEW, et al., 1996), hemoglobina (DCCT, 1995) e pressão arterial (UKPDS, 1998a).

1.7. Epidemiologia do Diabetes e suas Complicações

O diabetes é uma doença de importância cada vez maior em saúde pública mundial, independente do grau de desenvolvimento dos países, uma vez que sua incidência e prevalência estão aumentando de forma assustadora (WILD et al., 2004). Está altamente associado com a 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 geral 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).

A prevalência de diabetes tipo I é de 0,30%, sendo essa considerada altamente acurada, uma vez que os indivíduos afetados, invariavelmente tornam-se sintomáticos (BENNETT; PLUM, 1997). Há uma nítida prevalência geográfica no diabetes mellitus tipo I, e a Finlândia (40,9/100.000), Escandinávia, Escócia e Sardenha, respectivamente, têm as maiores prevalências mundiais, enquanto que o oriente médio (0,5/100.000 no Paquistão), a Europa meridional e os países asiáticos, sobretudo o Japão, detêm as menores prevalências mundiais, sendo que nos últimos 50 anos notou-se um aumento da incidência anual de diabetes tipo I na Europa setentrional, indicando assim, a presença de um fator ambiental, ainda não identificado (BENNETT; PLUM, 1997). Já o tipo II apresenta prevalência bastante variada, situando-se entre 1,1% na África subsaariana, passando a 3,3% nos países em desenvolvimento, até 5,6% nos países desenvolvidos (ESCHWEGE, 2000). Nos Estados Unidos, tal prevalência é de 3 a 5%, contudo, acredita-se que essas sejam subestimadas pela pouca abrangência das campanhas para se detectar novos casos assintomáticos. Isso se confirma, quando se estuda a mesma prevalência em indivíduos maiores de 50 anos, e tais taxas sobem para 10 a 15% (BENNETT; PLUM, 1997).

O diabetes e as complicações a ele associadas são a principal causa de morbidade e mortalidade nos Estados Unidos (COWIE et al., 2006). A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira legal em indivíduos entre 20 e 74 anos, atribuindo-se também ao diabetes a maior causa de amputação não traumática de membro e doença renal terminal (1/3 do total de casos) nos Estados Unidos (BENNETT; PLUM, 1997). Ainda nos Estados Unidos, o diabetes constitui a razão mais comum pela qual os pacientes procuram assistência médica, constituindo importante causa de dias de trabalho perdidos, incapacidade e de mortes de indivíduos em idade produtiva (BENNETT; PLUM, 1997).

Para muitos especialistas, o diabetes é hoje uma pandemia, que leva a óbito aproximadamente 2,8 milhões de pessoas por ano, e a OMS espera para o ano de 2025, uma população mundial de 300 milhões de pessoas com a doença (HERMANN, 2007), e até 366 milhões em 2030 (WILD et al., 2004), que estaria, sobretudo, nos países mais pobres, com 10% dos custos totais em saúde pública diretamente ligados à ela (MAFFEI, 2002).

Em 1992, a prevalência geral do diabetes na população americana era de 3,5%, o que corresponderia na época, a uma população de aproximadamente nove milhões de americanos doentes (ADA, 1997), passando a 12,1 milhões em 2002 com projeções de 14,5 milhões em 2010 e 17,4 milhões em 2020 (ADA, 2003).

Se forem levados em consideração todos os custos relacionados à saúde e à perda de produtividade resultante do diabetes, estima-se que tenha sido próximo a 132 bilhões de dólares em 2002 (COWIE et al., 2006), sendo que desses, 92 bilhões foram gastos diretos com exames e cuidados médicos (ADA, 2003), o que corresponderia a 15 % dos custos totais com saúde pública naquele ano nos Estados Unidos (RUBIN; ALTMANN; MENDELSON, 1994). Estima-se também, que os gastos possam se elevar a 156 bilhões em 2010 e 192 bilhões em 2020, com o aumento da população de diabéticos, bem como da sobrevivência dos mesmos (ADA, 2003).

Enquanto os gastos médicos americanos *per capita* situaram-se em 2.560 dólares para pacientes sem diabetes, esses chegaram a 13.243 dólares para os diabéticos, que quando ajustados por diferenças em sexo, idade e etnia, geram uma média de gastos 2,4 vezes maior para os diabéticos (ADA, 2003).

Pacientes com retinopatia diabética têm risco maior, cerca de vinte vezes, de desenvolver cegueira do que indivíduos não diabéticos (BENNETT; PLUM, 1997), sendo que a mesma 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).

Custos estimados com a cegueira decorrente da retinopatia diabética entre pacientes com 40 anos ou mais nos Estados Unidos situaram-se próximos a 500 milhões de dólares (SAADDINE et al., 2008) e o custo anual total associado à retinopatia diabética e a suas complicações chega a 2,8 bilhões de dólares (JAVITT et al., 1991).

Estima-se que no Brasil, pelos dados obtidos através do censo nacional do diabetes de 1988, que 7,6% da população entre 30 e 69 anos sejam diabéticos, o que corresponderia, na época, a aproximadamente cinco milhões de brasileiros portadores, com as maiores taxas de prevalência na região sul e sudeste. Contudo, mesmo em cidades das regiões norte e nordeste, onde se encontram os menores índices, esses são comparáveis aos de países desenvolvidos (MALERBI; FRANCO, 1992). Estudo mais recente mostrou taxa de 12,1% em Ribeirão Preto (TORQUATO et al., 2003), o que evidencia provável aumento da taxa nacional. Outro estudo de 2007, que analisou a taxa de indivíduos internados no Brasil através do Sistema Único de Saúde (SUS) entre 1999 e 2001, que tinham diagnóstico de diabetes (372.800 internações), constatou que a idade média de internação era menor nos homens que nas mulheres (53,2/57,3 anos), além de terem maior tempo de internação (6,7/6,3 dias), maior gasto durante a internação (155,36/148,54 US\$), bem como maior letalidade (5,9/5,0%), embora as mulheres apresentassem coeficiente de internação hospitalar 44% maior que o dos homens (7,5/5,2 10.000 habitantes) (ROSA et al., 2007). Ainda, no ano de 2000, foram gastos no Brasil 22 bilhões de dólares com pacientes diabéticos, sendo desses, 18 bilhões com custos diretos. Nesse mesmo ano, o custo *per capita* com saúde foi de 270 dólares, chegando a 872 dólares em pacientes diabéticos (BARCELÓ et al., 2003). Esses e outros aspectos sócio-econômicos motivam maior

investimento em pesquisas que possibilitem maior entendimento da doença e melhoria na qualidade de vida dos diabéticos.

1.8. Complicações oculares do diabetes mellitus

Todas as estruturas oculares e seus anexos podem ser afetados pelo diabetes (KANSKI; THOMAS, 1992), bem como pelas alterações metabólicas secundárias a esse, e o acometimento ocular pode se dar por: (1) glicolisação de proteínas; (2) atividade da aldose redutase; (3) hemoglobina glicosilada, tendo a hipóxia tecidual, como via comum de todos esses mecanismos (BENSON, 2009).

O risco de cegueira em pacientes diabéticos é cerca de 20 vezes maior do que na população geral (BENNETT; PLUM, 1997) e essa se dá, principalmente pelas alterações retinianas observadas no diabetes (BEETHAM, 1963). Na córnea, como alteração mais conhecida causada pelo diabetes, tem-se a diminuição da sensibilidade corneana, contudo, ainda hoje, não se sabe se o que ocorre na córnea é apenas mais uma apresentação da neuropatia diabética sensitiva, ou uma entidade própria com características clínicas definidas (BENSON, 2009). Ainda na córnea percebem-se espessamentos e descontinuidades nas membranas basais, além de alterações de número e forma das células epiteliais e endoteliais (pleomorfismo e polimegatismo), o que faz com que haja aumento de permeabilidade epitelial (cerca de cinco vezes maior), redução das taxas de sucesso pós-ceratoplastia penetrante pela diminuição da adesividade celular (SHULTZ et al., 1984), bem como dificuldade de cicatrização epitelial, o que se faz importante nos casos de cirurgia refrativa, tornando, assim, tais pacientes, contra indicados para o procedimento, na opinião de alguns cirurgiões (SHULTZ et al., 1984).

O glaucoma também é um importante tópico a ser considerado em pacientes portadores de diabetes, sobretudo alguns tipos especiais

como o Neovascular, seja pelos recentes estudos nos quais se relaciona a sua ocorrência à presença de substâncias produzidas pela retina isquêmica com a capacidade de produzir neovasos (CASEY; LI, 1997), ou pela agressividade de tal tipo de glaucoma (BENSON, 2009).

Ainda não se consegue estabelecer, com certeza, a associação entre diabetes mellitus e glaucoma crônico de ângulo aberto, porém, Klein, Klein e Jansen, em 1994, encontraram uma associação positiva, onde o glaucoma era duas vezes mais frequente em pacientes diabéticos do tipo II (KLEIN; KLEIN; JANSEN, 1994).

Há mais de 50 anos, Michaelson (CASEY; LI, 1997) formulou a hipótese que o tecido retiniano isquêmico seria capaz de produzir e liberar uma substância angiogênica e, recentemente, foi descoberto e isolado o *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), que faz o papel de tal substância, sendo encontrado em concentrações elevadas no humor aquoso de pacientes com retinopatia diabética proliferativa (JOUSSEN et al., 2002), quando se comparava a pacientes sem a doença, bem como em pacientes com glaucoma neovascular e outras doenças vasculares retinianas, onde tais concentrações eram ainda mais elevadas (AIELLO et al., 1994).

O glaucoma neovascular é uma doença de vários estágios: o estágio de pré-rubeosis, no qual não há qualquer sinal de neovascularização do segmento anterior, porém já existem neovasos na parte posterior do olho; o estágio de pré-glaucoma, também conhecido como rubeosis iridis quando já existem neovasos detectáveis no segmento anterior do olho, que são observados, primariamente, no bordelete da íris; o estágio de glaucoma de ângulo aberto, em que há aumento de tais neovasos, além de crescimento dos mesmos para a região do ângulo da câmara anterior. Nesse estágio inicia-se o crescimento de uma membrana fibrovascular que começa na íris e se dirige para o ângulo da câmara anterior; o último estágio é o de glaucoma de ângulo fechado, quando há o crescimento dessa

membrana para o ângulo da câmara anterior, com conseqüente fechamento do mesmo e bloqueio da drenagem de aquoso (FOLK; PULIDO, 1997).

O tratamento e o prognóstico do glaucoma neovascular dependem da fase em que o mesmo se encontra, e podem variar desde extensa panfotocoagulação retiniana (FOLK; PULIDO, 1997), passando por cirurgias de colocação de dispositivos de drenagem (HONG et al., 2005), até procedimento ciclodestrutivos nos estágios finais da doença e mais recentemente, injeção intravítrea de substâncias com propriedades antiangiogênicas, capazes de inibir a ação do VEGF (COSTAGLIOLLA et al., 2008), porém o prognóstico visual em qualquer dos estágios é geralmente pobre (PUCCI et al., 2003).

Como alterações do diabetes no cristalino têm-se os erros refracionais, a deficiência na capacidade de acomodação e a formação de catarata. A glicose pode passar passivamente para o interior do cristalino através da cápsula, e quando há hiperglicemia, essa pode levar a mudanças de osmolaridade no cristalino, que por sua vez, podem gerar alterações no índice de refração por deposição da glicose no mesmo, além de mudanças na curvatura do cristalino e da cápsula cristaliniana, causadas pelo aumento de hidratação secundário à hiperosmolaridade pelo acúmulo de glicose (EDERER; HILLER; TAYLOR, 1981). Tais alterações podem gerar erros refracionais, os mais variados possíveis, dependendo do momento em que se examina o paciente, bem como a condição clínica na qual ele se encontra, ou seja, a hiperglicemia e o coma hiperosmolar geram acúmulo de glicose no interior do cristalino, e esse acúmulo, por hidratação ou mudança de índice de refração, pode levar ao aparecimento de miopia (ALBUQUERQUE, 2000), e de forma contrária, a hipoglicemia e a cetoacidose diabética podem, por desidratação cristaliniana, gerar uma hipermetropia transitória (ALBUQUERQUE, 2000).

A presbiopia também pode ocorrer precocemente no paciente diabético, seja pelo aumento da hidratação do cristalino e de sua cápsula, ou pela deposição de glicogênio no corpo ciliar, que pode fazer com que esse não responda tão prontamente às mudanças exigidas pela acomodação (EDERER; HILLER; TAYLOR, 1981).

O excesso de glicose no interior do cristalino pode sofrer ação da enzima aldose redutase e ser assim convertido em sorbitol, um álcool que também altera a osmolaridade e a permeabilidade do cristalino, favorecendo assim, o aparecimento de catarata (BENSON, 2009).

Existem alguns tipos especiais de catarata em pacientes diabéticos, sobretudo os do tipo I com descontrole glicêmico, como a catarata em “flocos de neve”, tipicamente bilateral, subcapsular posterior, e rapidamente progressiva, contudo essa é rara nos dias de hoje (BENSON, 2009). A catarata senil, embora não seja uma catarata diabética verdadeira, é encontrada nos diabéticos em uma frequência de três ou mais vezes maior que nos não diabéticos da mesma idade (EDERER; HILLER; TAYLOR, 1981).

O crescimento dos neovasos do plano da retina para o vítreo faz com que esses, seja pelas suas múltiplas fenestrações, ou pela presença de células de junção endotelial incompetentes, transudem plasma sanguíneo, proteínas e outras macromoléculas na cavidade vítrea, causando uma degeneração vítrea precoce (BENSON, 2009). Entretanto, o local de crescimento dos neovasos, a base vítrea, a papila e as impressões vasculares constituem-se em pontos de forte adesão vitreoretiniana, por isso, como nos indivíduos não diabéticos, a liquefação vítrea ocorre, porém diferente desses. Nos diabéticos ela ocorre mais precocemente, mais precisamente após o início da formação de neovasos, pelas alterações degenerativas causadas pelos mesmos (KANSKI; THOMAS, 1992).

Com a liquefação vítrea e a movimentação ocular, o vítreo tende a se colabar, e assim se descolar, permanecendo aderido somente nas

áreas de maior adesão. Contudo, como os neovasos têm suas paredes enfraquecidas e, por outro lado, são regiões onde há aumento de adesão vítrea, quando há o colabamento vítreo, tais neovasos tendem a se romper, causando as Hemorragias Vítreas (ANDERSON; 1980; PALMBERG et al., 1981).

O diabetes é também a causa dita clínica (ou médica) mais frequente de paralisia isolada de nervos motores oculares que ocorre, supostamente, por alterações na microcirculação do nervo, o que causaria uma desmielinização focal com conseqüente manifestação clínica (KANSKI; THOMAS, 1992), sendo a paralisia do terceiro nervo craniano a mais frequentemente associada, embora possa se ter também, com frequência menor, paralisias do sexto e quarto nervos cranianos (KANSKI; THOMAS, 1992). Ela pode ocorrer como primeira manifestação do diabetes e, geralmente é isolada, sem comprometimento pupilar, e por vezes acompanhada de intensa dor peri-orbitária, sendo que, após um a três meses, há recuperação total do quadro na maioria dos pacientes (KANSKI; THOMAS, 1992).

As alterações pupilares são mais raras e apresentam-se, sobretudo, nos diabéticos do tipo I, como dissociação luz perto, secundária a uma neuropatia autonômica da pupila (KANSKI; THOMAS, 1992).

O acometimento do nervo óptico pelo diabetes ocorre das mais variadas formas e muitos pacientes diabéticos têm em exames eletrofisiológicos, como eletroretinograma e potencial visual evocado, leve diminuição das amplitudes desses, caracterizando uma neuropatia óptica subclínica, mesmo na ausência de retinopatia (REGILLO et al., 1993).

Pode ocorrer a neuropatia óptica isquêmica anterior, semelhante àquela que ocorre nos indivíduos não diabéticos, com todos os seus achados clínicos, fundoscópicos e campimétricos, porém nos diabéticos ela é mais precoce e deixa sequelas mais pronunciadas, sendo que após

o aparecimento de palidez de papila, dificilmente se consegue recuperação da visão. Existe também outro tipo de neuropatia diabética, que aparece subitamente, causando edema de disco associado a hemorragias superficiais e profundas na região peripapilar, leve baixa de acuidade visual, bilateral em 50% dos casos e com bom prognóstico de acuidade visual final, a não ser que haja edema macular concomitante, o que parece fazer com que o processo se mantenha (REGILLO et al., 1993).

Os defeitos campimétricos mais frequentemente encontrados são os aumentos da mancha cega e as alterações ligadas ao disco, sendo que esta entidade foi recentemente descrita e é conhecida como papilopatia diabética (REGILLO et al., 1993).

1.9. Retinopatia Diabética

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. A retinopatia diabética é dividida em: retinopatia diabética não proliferativa (que por sua vez será subdividida de acordo com os achados fundoscópicos) e retinopatia diabética proliferativa.

1.9.1. Retinopatia Diabética não Proliferativa

As primeiras alterações fundoscópicas encontradas na retinopatia diabética são os microaneurismas, porém, histologicamente, já se percebe antes disso, espessamento da membrana basal capilar, além de morte dos pericitos, que são células mesenquimais, presentes na parede

dos vasos, em sua superfície endotelial. Normalmente, existe entre pericitos e células endoteliais uma relação de 1:1, porém com a morte dos pericitos, determinada pelo diabetes, há um desbalanceamento dessa relação com conseqüente enfraquecimento da parede capilar, permitindo a formação de lesões saculiformes da parede, os microaneurismas. Posteriormente, por crescimento da membrana basal para a luz do capilar, além de impactação de eritrócitos, a luz do mesmo torna-se ocluída, mas permeável à passagem de água e grandes moléculas, como lipídeos. A princípio, os microaneurismas são vistos somente na circulação venosa, mas com o tempo e evolução da doença, eles são observados também no lado arterial.

Quando a parede de um microaneurisma é muito fina, esse pode estourar, e assim causar hemorragias intraretinianas, que são classificadas como profundas ou puntiformes (situadas na camada nuclear interna ou plexiforme externa) ou superficiais ou em “chama de vela” (localizadas na camada de fibras nervosas), podendo as últimas também serem observadas na Retinopatia Hipertensiva.

O Edema Macular (espessamento retiniano) é a principal causa de baixa de acuidade visual nos diabéticos, e às vezes, o acúmulo de fluídos nele é tão intenso, que à biomicroscopia de fundo percebem-se cistos na camada plexiforme externa, sendo aí, então, o edema conhecido como Edema Macular Cistóide.

O vazamento difuso, ocorrendo na camada plexiforme externa, pode fazer com que haja acúmulo de lipídeos na região macular e quando esses circundam a mácula e nela percebe-se através da Angiofluoresceinografia uma área de não perfusão, chama-se de Retinopatia Circinata.

Alterações como o aumento de espessura da membrana basal da coriocapilar podem levar à formação de áreas de infarto isquêmico coroidal, podendo ser detectados à fundoscopia, sobretudo no polo posterior.

Os casos mais avançados de Retinopatia Diabética Não Proliferativa 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 intraretinianas (IRMA's) e à Angiofluoresceinografia, áreas de não perfusão capilar.

A tortuosidade, bem como a dilatação venosa refletem a morosidade da circulação retiniana, sendo que os *looping's* venosos, quase sempre estão adjacentes às áreas de não perfusão e seu aparecimento pode ser facilitado por trações vítreas focais.

As IRMA's funcionam como canais colaterais, próximos às áreas de não perfusão retiniana, e sua diferenciação fundoscópica com tufo de neovasos é bastante difícil, e para isso, usa-se a Angiofluoresceinografia, pois as IRMA's não vazam o contraste e já os neovasos vazam profusamente.

O Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (ETDRS, 1991) identificou as IRMA's, múltiplas hemorragias retinianas, os *loops* e tortuosidades venosos, não perfusão capilar e vazamento de contraste à Angiofluoresceinografia, como fatores de risco para a evolução da retinopatia para a forma proliferativa, ocorrendo em até 50% dos pacientes com tais características no prazo de um ano.

Isoladamente, os exsudatos algodonosos não têm nenhum significado clínico.

1.9.2. 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 disciais (NVE).

A não perfusão capilar está relacionada com qualquer tipo de neovaso, porém parece haver maior ocorrência quando há NVD.

A ausência de uma membrana limitante interna na cabeça do nervo óptico explica o tropismo dos neovasos por essa área, uma vez que, após iniciada a produção de neovasos, os mesmos crescem em locais de pouca resistência, de preferência onde já haja uma rede de tecido conjuntivo pré-formado. No início, o crescimento do neovaso se faz com o mesmo nu, porém com a progressão da retinopatia há início de formação fibrótica ao redor do vaso, podendo ser vascular ou avascular, sendo a variedade vascular, responsável pelo crescimento dos neovasos em direção à cavidade vítrea, enquanto que as avasculares causariam um espessamento da hialóide posterior (BEETHAM, 1963; CAIRD; GARRET, 1963).

A participação do vítreo na progressão e complicações da retinopatia é confirmada por observação do *follow-up* tardio dos pacientes submetidos à vitrectomia (DRVS, 1990), em relação àqueles tratados com observação clínica.

Primeiramente, achava-se que o crescimento dos neovasos para a cavidade vítrea é que seria capaz de desenvolver as modificações tracionais que pudessem levar a complicações, porém o vítreo modificado, aderente ao tecido glial, é que hoje se mostra capaz de responder por essas alterações (BENSON, 2009).

De 62 a 83% das hemorragias vítreas ocorrem durante a noite, o que pode ser explicado, tanto pela hipertensão causada pela hipoglicemia matinal, quanto pelos movimentos sacádicos oculares, que ocorrem durante o sono REM (ANDERSON, 1980).

Hemorragias que ocorrem na região entre a hialóide posterior e a membrana limitante interna são ditas hemorragias subhialoídeas e quando ocorrem são mais difíceis de serem tratadas que aquelas onde

há a dispersão dos eritrócitos para a cavidade vítrea, uma vez que para elas se dissiparem, deve haver, primeiramente, a clivagem do vítreo que a circunda para que haja tal difusão (ANDERSON, 1980).

Os descolamentos de retina vistos nos pacientes diabéticos podem ser: 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), sendo os dois tipos diferenciados pelas características peculiares a cada um deles (ANDERSON, 1980).

Apesar das 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, mas as alterações encontradas na retinopatia diabética proliferativa levam à baixa de acuidade visual mais severa e visualmente incapacitante.

1.10. Fatores de Risco para Retinopatia Diabética

TEMPO DE DOENÇA

A duração da doença é o fator mais importante a ser considerado como risco de se desenvolver a retinopatia diabética, que geralmente se mostra, após certo tempo, dependendo do tipo do diabetes (KLEIN; KLEIN; MOSS, 1992). Os diabéticos do tipo I, normalmente não apresentam qualquer grau de retinopatia antes dos cinco anos de doença, no entanto, entre cinco e dez anos, 27% dos pacientes já apresentam algum grau. Entre dez a quinze anos de doença, tal proporção sobe para 90%, chegando a 95% após vinte anos, sendo que desses, 60% são pacientes com a forma proliferativa da doença (PALMBERG et al., 1981). Nos diabéticos do tipo II, essa estimativa se torna mais difícil, uma vez que não se consegue precisar o início exato da doença. Contudo, Klein et al. (1985) estimaram que a incidência de

retinopatia entre os quinze e vinte anos era de 53% naqueles que somente usavam medicação oral e 84% nos usuários de insulina, sendo que cerca de 10% desses tinham a forma proliferativa (KLEIN et al., 1985). Entretanto, persiste a dúvida se a insulina é quem determina maior porcentagem da forma proliferativa nesses pacientes, ou se o diabetes presente neles, pela sua maior gravidade, exige o controle com insulina, sendo a retinopatia decorrente dessa gravidade.

CONTROLE GLICÊMICO

Pacientes que mantêm estrito controle glicêmico, sobretudo quando é proporcionado por várias injeções diárias de insulina, experimentavam uma redução de até 76% no aparecimento de qualquer grau de retinopatia, bem como diminuição de 80% no desenvolvimento de retinopatia estabelecida, como demonstrado pelo DCCT (Diabetes Control Clinical Trial) (KROC, 1988; BRINCHMANN et al., 1992; DCCT, 1993). Tal benefício não é observado em pacientes com retinopatia diabética avançada. No entanto, nos casos de forma proliferativa, onde apesar de haver uma piora inicial, após dois anos há melhora significativa, em relação ao grupo com controle convencional (KROC, 1988).

IDADE

Não há evidência de que o aparecimento mais precoce do diabetes possa levar à retinopatia diabética mais grave ou precoce (PALMBERG et al., 1981).

GESTAÇÃO

Nas gestantes diabéticas que apresentam algum grau de retinopatia diabética não proliferativa, a possibilidade de essa progredir para a forma proliferativa é de 22%, enquanto que a possibilidade de aparecimento da forma não proliferativa é de 26% e o descontrole

clínico pode fazer com que a retinopatia apareça ou progrida ainda mais rapidamente (MOLONEY; DRURY, 1982; KLEIN; MOSS; KLEIN, 1990). Por outro lado, o bom controle glicêmico favorece a manutenção da integridade da retina, e mesmo nos casos onde há evolução, essa tende a desaparecer após a gestação (MOLONEY; DRURY, 1982).

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Os dados encontrados na literatura sugerem que a hipertensão é um fator de risco moderado para a retinopatia diabética, sobretudo quando está associada à nefropatia (CHATURVEDI et al, 1998; UKPDS 1998a; UKPDS, 1998b). O tratamento intensivo da hipertensão arterial foi capaz de reduzir em 37% o aparecimento de retinopatia em pacientes com diabetes tipo II (COHEN; THOROGOOD; MANN, 1991).

DOENÇA RENAL

Apesar de o paciente com doença renal terminal, virtualmente, em 100% dos casos apresentarem retinopatia, apenas 35% dos pacientes com retinopatia diabética sintomática apresentam alguma deterioração laboratorial da função renal (CRUICKSHANKS et al., 1993).

RAÇA

A retinopatia diabética é mais frequente e também mais grave nos pacientes negros, além disso, o edema macular presente em tais pacientes é mais resistente à fotocoagulação que nos caucasianos (ROLF, 1988; BENNETT; PLUM, 1997). Acredita-se que tais achados sejam decorrentes da hipertensão arterial, que também é mais grave nesses, bem como do menor acesso dessa população aos serviços de saúde (ROLF, 1988).

LIPÍDEOS SÉRICOS

O aumento do colesterol sérico, sobretudo de sua fração LDL (low density lipoprotein), baixa de HDL (high density lipoprotein) e aumento de triglicerídeos estão relacionados, tanto com a progressão da retinopatia, quanto com a baixa de acuidade visual severa, através de depósitos de colesterol na região macular (CHEW et al., 1996).

TABAGISMO

Através do aumento da concentração de monóxido de carbono no sangue, como da adesividade plaquetária, há uma vasoconstricção reflexa, que pode determinar piora da retinopatia diabética (MÜHLHAUSER; SAWICK; BERGER, 1986).

1.11. Tratamento da Retinopatia Diabética

A fotocoagulação retiniana é hoje o tratamento de eleição para todas as modalidades de retinopatia diabética. Foi idealizada por Meyer-Schwickrath em 1959 (WESSIG; MEYER-SWICKERATH, 1969) e realizada pela primeira vez por Wetzig, em 1966, com o intuito de se tratar a retinopatia diabética (WETZIG; JEPSON, 1966). A fotocoagulação é um efeito causado pela mudança de energia luminosa em energia térmica, assim que a luz do laser é absorvida por alguma célula pigmentada (como eritrócitos ou células do epitélio pigmentado da retina) e tem a propriedade de coagular as células e o tecido adjacente devido ao aumento de 40 a 60 graus Celsius acima da temperatura corpórea normal, sendo que a energia térmica do laser é primariamente absorvida pelo Epitélio Pigmentado da retina que gera difusão de calor e assim coagula a retina externa (FOLK; PULIDO, 1997).

O primeiro laser usado para se fazer fotocoagulação, foi o arco de xenônio, que posteriormente foi substituído pelos de rubi (694nm),

Krypton (647nm) e finalmente pelos de argônio (488, 515nm), diodo (810nm) e ND: YAG (532nm). Para se avaliar a eficácia dos dois primeiros tipos de laser no tratamento da retinopatia diabética, foi realizado o Diabetic Retinopathy Study (DRS) (DRS, 1979), que, além da avaliação da eficácia, definiu alguns fatores de risco para a progressão para baixa de acuidade visual severa (<5/200 em dois ou mais retornos, espaçados por quatro meses de intervalo), que são: (1) Neovaso de Disco (NVD), entre um quarto e um terço de diâmetro papilar; (2) qualquer NVD e Hemorragia Vítrea; (3) Neovaso difuso (NVE), maior que meio diâmetro papilar e hemorragia vítrea ou pré-retiniana.

São várias as formas pelas quais se acredita que o laser aja para melhorar o aproveitamento do oxigênio pelo olho e são elas: diminuindo a produção de fatores vasoproliferativos (que induzem a formação de neovasos e aumentam a permeabilidade vascular) por redução da área isquêmica retiniana; estimular a produção de fatores antiangiogênicos pelo epitélio pigmentar da retina; afinamento dos vasos retinianos, que se túrgidos, seriam os responsáveis pela formação de neovasos; redistribuição do fluxo sanguíneo coroidal por destruição desse tecido na média periferia, causando, assim, um redirecionamento do fluxo sanguíneo para o polo posterior que diminuiria o estímulo angiogênico e estimularia a formação de fatores antiangiogênicos, tanto do epitélio pigmentar da retina quanto do plasma, quando há quebra da barreira hemato-retiniana, além de balanço entre a demanda metabólica e a disponibilidade de nutrientes.

Após a realização da fotocoagulação há uma intensa diminuição da hiperóxia ocular com conseqüente 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 eletroretinograma (FOLK; PULIDO, 1997). O objetivo da panfotocoagulação retiniana é a regressão total e permanente dos neovasos e para isso, ainda não se tem um número máximo de tiros que

podem ser dados a fim de que se alcance tal objetivo, porém o número mínimo deve variar entre 1200 a 1600 tiros, com mira de 500 μ m, usando-se uma lente de Goldman, ou ainda a mesma quantidade de tiros com mira de 200 a 350 μ m quando se usam lentes panfundoscópicas.

O Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) mostrou que o laser era capaz de diminuir a progressão para características de alto risco e transformação em proliferativa nos casos de pacientes com retinopatia diabética não proliferativa muito grave e edema macular (ETDRS, 1985). No entanto, o estudo também mostrou que as formas pré-proliferativas e mesmo as proliferativas, onde não há a presença de características de alto risco não devem ser tratadas, já que é pequena a taxa de pacientes com essa forma que desenvolvem características de alto risco após sete anos, além do fato de o laser poder desenvolver complicações após sua realização (ETDRS, 1985).

Nos olhos, onde há 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 de 25 a 38% dos casos, desenvolvendo ou acelerando o aparecimento de descolamento de retina.

O ETDRS (ETDRS, 1991) definiu o edema macular clinicamente significativo como: (1) espessamento retiniano envolvendo o centro da mácula; (2) exsudatos duros dentro das 500 μ m do centro da mácula e (3) área de edema macular maior que um diâmetro de disco dentro de um diâmetro de disco do centro da mácula, e o seu 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. O ETDRS também mostrou que a panfotocoagulação retiniana não faz parte das estratégias de tratamento do edema macular clinicamente significativo, sendo que olhos que receberam tal modalidade de

tratamento, tendo edema macular, tiveram piora de acuidade visual, bem como do edema (ETDRS, 1985).

Existe ainda a possibilidade de realização de Vitrectomia via pars plana como opção cirúrgica para o tratamento da retinopatia diabética, que foi introduzida e idealizada por Marchemer (MARCHEMER et al., 1971), tendo no paciente diabético as seguintes indicações clássicas: Hemorragia vítrea persistente (maior que três meses), descolamento de retina tracional ou misto, além de edema macular diabético, espessamento de hialóide posterior, heterotropia macular e hemorragia subhialoídea (TOLENTINO; FREEMAN; TOLENTINO, 1980).

O Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) foi desenvolvido e realizado com o intuito de se avaliar qual seria o momento ideal de tratamento da retinopatia diabética (DRVS, 1985), mostrando, após quatro anos de seguimento, que não havia diferença estatisticamente significativa dos resultados entre os grupos em que foi realizada a vitrectomia e o grupo que ficou sob observação (DRVS, 1990).

Levando-se em consideração a hemorragia vítrea severa, o estudo mostrou que o grupo no qual a vitrectomia foi realizada, assim que se diagnosticou a complicação, teve uma acuidade visual final superior ao grupo no qual a observação para posterior tratamento foi instituída, mostrando assim, que se devem operar as hemorragias vítreas severas assim que se estabelece seu diagnóstico, sobretudo nos pacientes diabéticos do tipo I (DRVS, 1990). No entanto, nos casos leves, a vitrectomia deve ser protelada a princípio, para dar ao paciente a oportunidade de clareamento espontâneo.

1.12. Complicações da Fotocoagulação Retiniana

Apesar de ser um procedimento relativamente seguro, a fotocoagulação pode ter algumas complicações inerentes ao processo,

que podem ser leves e de fácil resolução em alguns casos, ou até graves e de caráter irreversível em outros (FOLK; PULIDO, 1997).

O reflexo vagal pode acontecer frequentemente em pacientes submetidos à fotocoagulação, sobretudo do sexo masculino, podendo gerar sudorese e desmaios nas suas formas mais intensas. O laser deve ser imediatamente suspenso, e ao paciente deve ser ministrada água gelada por via oral ou ainda a colocação de compressas geladas na nuca e nos casos mais intensos, quando o paciente chega a desmaiar, o mesmo deve ser colocado em posição de Trendelenburg e sua pressão arterial monitorizada.

A abrasão corneana pode acontecer após sessões extensas de fotocoagulação retiniana, sobretudo quando são colocadas como meio dispersivo, entre a lente e a córnea, substâncias com características líquidas como colírios e não metilcelulose. Em pacientes diabéticos ou naqueles com distrofias de epitélio corneano como *map-dot-fingerprint*, essa possibilidade existe mesmo que a metilcelulose seja utilizada. O tratamento é feito com a colocação de lente de contato terapêutica ou pomadas com características cicatrizantes, até que se feche o defeito.

Nos casos onde o meio dispersivo utilizado entre a lente e a córnea permite a passagem de bolhas de ar, essas podem levar a queimaduras corneanas, quando o laser passa por elas. Queimaduras com laser no cristalino também podem ser observadas quando se usa mira maior que 300µm com lentes do tipo panfundoscópica, ou ainda quando há opacidade cristaliniana que absorva o laser, quando o foco não está dirigido à retina.

Quando existe hemorragia vítrea extensa, ou ainda tingimento do vítreo por eritrócitos, o laser não deve ser aplicado nesses locais, uma vez que a absorção do laser por tais células pode gerar contração vítrea suficiente para gerar um descolamento tracional de retina. Sessões extensas, sobretudo se essas são feitas em uma área isolada, podem ocasionar efusão coroidal ou subretiniana, que embora possam baixar a

acuidade visual, têm resolução espontânea em algumas semanas sem deixar sequelas.

O descolamento de coróide também pode ocorrer quando há uma rotação posterior do corpo ciliar, ou ainda um fechamento angular. O risco de fechamento angular e sinéquias posteriores se dá por irite, sendo essa secundária a uma sessão extensa de fotocoagulação, sobretudo quando são usadas lentes panfundoscópicas. Já a rotação do corpo ciliar pode ocorrer quando a extrema periferia retiniana é altamente fotocoagulada, gerando uma ciclite de graus variáveis, dependendo do tamanho da área tratada. O uso de colírios midriáticos nos casos de risco durante três dias após o procedimento diminui muito a ocorrência dessas complicações.

Áreas muito próximas devem ser tratadas com o mínimo de energia possível, capaz de marcar a retina de forma satisfatória, a fim de que não haja confluência dos tiros podendo gerar um escotoma absoluto.

Roturas na membrana de Bruch são ouvidas, tanto pelo paciente como pelo médico que realiza o tratamento, como estouros que podem gerar, mesmo que localmente, sangramentos subretinianos, e para evitar os mesmos, deve-se fazer compressão ocular com a lente com que é feito o exame e ainda laser ao redor da área de rotura.

Nos *grid's* maculares, quando se usa mira menor que 100 μ m, há o acometimento da retina externa, podendo chegar até mesmo à coróide, e assim, favorecer, ainda que raramente, o aparecimento de Membranas Neovasculares subretinianas.

Deficiências de visão para perto associadas à dilatação pupilar e perda de acomodação, também são descritas e relacionadas a danos nos nervos ciliares curtos que atravessam a coróide, quando o laser acomete a retina externa e a coróide (PATEL et al., 2006).

Extensas áreas tratadas, em olhos muito pigmentados, podem gerar, por efeito de remodelação tecidual, metaplasia de Epitélio Pigmentar da Retina, e mais raramente, fibrose subretiniana.

Como consequência da panfotocoagulação retiniana, pode haver a percepção, por parte do paciente, de uma contração do campo visual, caracterizando o defeito dito tubular, podendo esse ser comprovado através de campimetria.

A nictalopia que é a dificuldade ou impossibilidade de se enxergar na escuridão é percebida pelo paciente após muitas sessões de fotocoagulação, pela extensa diminuição da população de bastonetes, uma vez que o laser é aplicado, principalmente nas áreas onde mais existe tal tipo de célula.

Com o passar do tempo, pela própria remodelação tecidual, as áreas tratadas com o laser tendem a se tornar maiores (sobretudo em míopes), podendo haver inclusive, confluência dessas regiões, por isso, não se deve fazer o laser próximo a estruturas nobres do fundo de olho, sem deixar para isso uma distância segura, lembrando-se sempre que todas as lentes panfundoscópicas geram, por suas características ópticas, uma magnificação do tamanho da mira previamente selecionada pelo médico.

O tratamento prévio do edema macular diabético através de *grid* macular deve ser feito sempre anteriormente à panfotocoagulação, quando há a necessidade de realização das duas modalidades de tratamento, já que quando a panfotocoagulação é feita antes do *grid*, há um nítido aumento do edema macular, além do mesmo tornar-se mais refratário aos tratamentos clínico e cirúrgico.

Tiros inadvertidos durante a panfotocoagulação podem atingir estruturas nobres como o nervo óptico e a mácula, causando assim, baixa de acuidade visual irreversível, sendo que para evitar tal acontecimento, o médico deve estar atento na região a ser tratada, adotando, sempre que possível, reparo anatômico para a localização da

área, bem como das estruturas nobres próximas, e ainda estar com a Angiofluoresceinografia no momento da realização do procedimento. O paciente, por sua vez, deve estar orientado a manter-se calmo e com o olhar em um ponto fixo e seguro, além de nunca seguir a mira luminosa intraocular, usada como guia pelo médico.

Como última complicação tem-se a isquemia de segmento anterior do olho, que embora rara, é altamente grave, podendo ocorrer em sessões de panfotocoagulação, nas quais há o uso das lentes panfundoscópicas com grandes miras selecionadas ($>400\mu\text{m}$), grande número de tiros numa mesma sessão (>1500) e grande potência ($>0,60\text{mW}$) em pacientes nos quais, por algum motivo, não se consiga uma boa abertura pupilar (FOLK; PULIDO, 1997).

O tiro do laser é magnificado pela lente e levado ao interior do olho, porém pela pouca dilatação, há a dispersão do tiro também no território iriano, podendo gerar fotocoagulação do tecido da íris, como também dos vasos sanguíneos presentes nos seus círculos arteriais maior e menor. É reconhecida pelo aparecimento precoce de quemose, dor ocular intensa, edema de córnea (epitelial e estromal), hiperemia conjuntival e hipotonia. Existem, ainda, as complicações decorrentes do uso de anestesia peri ou retrobulbar, utilizadas para causar analgesia durante o procedimento, sendo essas a hemorragia retrobulbar e a perfuração ocular, porém elas não estão diretamente relacionadas à fotocoagulação (FOLK; PULIDO, 1997).

1.13. A Dor como Complicação da Fotocoagulação Retiniana

Apesar de altamente subjetiva, difícil de avaliar quantitativamente e dependente de fatores como sexo, diferenças culturais, ansiedade e experiências pregressas, a dor é uma importante complicação relacionada à fotocoagulação retiniana, e normalmente, sensações dolorosas e ditas desconfortáveis são vivenciadas pelo paciente em

regime de fotocoagulação retiniana nas mais variadas fases do procedimento (HITCHINGS, 1980).

Estudo conduzido por Bailey mostrou que 64,1% dos olhos tratados através de panfotocoagulação recebem menos tiros de laser que o preconizado pelas normas do DRS, sendo que a intolerância à dor durante o procedimento é uma das possíveis causas de não se atingir o número total de tiros, deixando tais pacientes com risco de perda visual (BAILEY et al., 1998).

Durante a realização da fotocoagulação, normalmente menos dor está associada a menores comprimentos de onda do laser, à menor duração da queima retiniana, a queimaduras retinianas menos intensas, poucos tiros, tiros dados mais posteriormente, bem como tiros dados em regiões virgens de tratamento (FOLK; PULIDO, 1997). Por outro lado, comprimentos maiores de onda, longa duração e maior intensidade dos disparos, tiros com grandes *spots*, maior número de tiros, tiros dados do equador para a periferia, além de tiros em áreas previamente tratadas, são associados com maior dor durante o procedimento (FOLK; PULIDO, 1997).

Pacientes foram também mapeados no sentido de se tentar identificar áreas onde a sensação dolorosa fosse maior, bem como as características do fenômeno álgico, que foi relatado como dor severa, descrita como intra ou periocular, mais proeminente no quadrante temporal superior (particularmente nas regiões de 3, 6, 9 e 12 horas sendo essas as regiões correspondentes aos nervos ciliares longos) e anterior ao equador, frequentemente irradiada para a pálpebra superior ipsilateral, frente, e nas regiões parietal e temporal, tendo a margem orbitária superior e a região temporal imediatamente ao lado do canto lateral especialmente dolorosas (TOMAI; MIZUNO, 1984).

Como tentativa de diminuição álgica durante o procedimento, buscou-se modificar a configuração do pulso do laser usado, alterando-se a forma de entrega da energia selecionada com mudança na forma da

onda do laser (FRIBERG; VENKATESH, 1995) e também a redução do tempo de exposição com proporcional aumento de potência, sendo que tais medidas refletiram em melhora da dor (AL-HUSSAINY; GIBSON, 2008).

Vários fármacos e vias também já foram utilizados para se atingir a analgesia durante a panfotocoagulação: injetáveis, através de injeções peri ou retrobulbar de lidocaína 1% e ropivacaína 0,2% (TOMAI; MIZUNO, 1984; KALLIO et al., 1999; WU et al., 2006), intramusculares, sub-tenonianos e subconjuntivais com os mesmos fármacos já citados (STEVENS; FOSS; HAMILTON, 1993; SCHOLTE; DERSE, 2001; PATEL et al., 2006; WU et al., 2006), além de uso tópico e oral de antiinflamatórios não hormonais (AINES) com algum poder analgésico, ansiolíticos (separados ou em combinação) e até mesmo analgésicos inaláveis. Alguns desses alcançaram boa resposta na diminuição da sensação dolorosa experimentada pelo paciente e em outros, tal benefício não foi claramente comprovado (WAINBERGER et al., 2000; COOK et al., 2002; VAIDEANU et al., 2006; WU et al., 2006).

1.14. Diclofenaco de Potássio

O diclofenaco de potássio é um composto pertencente ao grupo dos AINES, surgido no início da década de 80, com conhecidas propriedades analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas, derivado do ácido fenilacético e que tem como mecanismo de ação, a inibição não seletiva da ciclooxigenase (COX) em suas subunidades 1 e 2, com sensível preferência pela subunidade 2, além de inibição das prostaglandinas nociceptivas, prostaciclina, tromboxane e via da lipooxigenase (MOORE, 2007). Atualmente, sabe-se que a subunidade COX 2 tem seu papel principal na nocicepção, quando mecanismos inflamatórios estão envolvidos e a COX 1 na transmissão local e na integração central da dor. Portanto, quando se consegue uma inibição

simultânea das duas subunidades tem-se um efeito analgésico maior que o esperado na inibição de apenas uma delas (MOORE, 2007). Ele é rápida e completamente absorvido após administração oral, graças à alta solubilidade em água do sal de potássio (HOFELE et al., 2006), com metabolismo de primeira passagem de aproximadamente 40% da dose oral total e os outros 60% deixam a circulação sistêmica inalterada. A quantidade total de droga absorvida não parece sofrer influência da presença de alimentos no estômago. O seu pico de ação é observado de 20-60 minutos após sua ingestão e suas concentrações plasmáticas máximas são observadas dentro de duas a três horas (MOORE, 2007). Cerca de 99,7% do medicamento estão ligados às proteínas plasmáticas, tendo como principal representante a Albumina, apresentando-se como um ácido fraco com única constante de dissociação ($pK_a=4,0$), e meia-vida plasmática de uma a duas horas (MOORE, 2007).

Depois da absorção, o diclofenaco é metabolizado no fígado por enzimas de fase 1 e 2. A biotransformação do diclofenaco inclui glucorinidação de vários metabólitos fenólicos, que são gerados por hidroxilação simples, múltipla e metoxilação, gerando através desses processos metabólitos ativos e inativos (MOORE, 2007). Aproximadamente 60% da dose oral total são eliminados de forma metabolizada na urina, 1% de forma inalterada e o restante através da bile nas fezes (HOFELE et al., 2006).

Existe um acúmulo preferencial do medicamento no líquido sinovial, o que explica o porquê de seu efeito terapêutico suplantar sua meia vida plasmática. Sua potência analgésica é superior à da Indometacina, Nimesulida, Aspirina, do Naproxeno e Paracetamol em estudos com diversos tipos de dor como: dentalgia, lombalgia, cefaléia, estados gripais febris e dismenorréia, e apesar de ser classificado como um analgésico suave, em alguns tipos de dor, como as pós-operatórias,

ele pode ter eficácia superior aos opióides, devido ao rápido início de ação e efeito prolongado (MOORE, 2007; HOFELE et al., 2006).

Aproximadamente 20% dos usuários de diclofenaco potássico, apresentam algum tipo de efeito colateral durante seu uso (MOORE, 2007), o que causa o abandono de tratamento em menos de 1% dos pacientes que tomam doses únicas, até 2% dos pacientes com regime de tratamento por doses múltiplas até sete dias e 3-4% quando o uso se prolonga até 14 dias, chegando a 8,3 e 10,3% quando se usa o diclofenaco em baixas e altas doses, respectivamente, por mais de 90 dias (HOFELE et al., 2006).

Com uma dose única de diclofenaco potássico, as alterações gastrointestinais como: náuseas, vômitos, dispepsia, dor abdominal e gastrite são as mais comumente observadas, contudo pode haver também alterações dos sistemas nervoso central (dores de cabeça, tontura, sonolência, insônia e ansiedade), cardiovascular (infarto agudo do miocárdio), respiratório (alveolite e eosinofilia pulmonar) e geniturinário (hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica e nefrite intersticial), hipertensão arterial, alterações hematológicas, exantemas cutâneos, reações alérgicas, retenção hídrica, edema e, raramente, depleção da função renal (MOORE, 2007; HOFELE et al., 2006).

Com o uso prolongado, os tipos de efeitos colaterais são os mesmos que os observados em curtos períodos, e sua frequência de aparecimento tende a aumentar à medida que há continuidade no uso do fármaco, ou ainda quando se aumentam as doses habitualmente preconizadas, entretanto tais frequências não são maiores que as de outros tipos de AINES.

Levando-se em consideração os efeitos colaterais, quando em uso de baixas doses, 50 a 70% dos pacientes que os apresentam têm formas leves e menos de 10% apresentam efeitos colaterais severos. Em períodos longos de tratamento, 30-50% tendem a apresentar efeitos

colaterais leves, sendo que de 10-20% apresentam, no mínimo, um evento considerado severo (MOORE, 2007).

O diclofenaco de potássio é bem tolerado quando se levam em consideração os parâmetros gastrointestinais (sobretudo, quanto a efeitos colaterais graves), os hepáticos (apesar do aumento transitório das transaminases), bem como os parâmetros cardíacos ou o risco cardiovascular, que embora já tenham sido aventados por alguns estudos não foram claramente associados ao fármaco (MOORE, 2007; HOFELE et al., 2006).

1.15. Escala Visual de Avaliação de Dor (VISUAL ANALOGUE SCALE-VAS)

Embora seja um sintoma clínico extremamente comum e importante na prática diária, a medida da intensidade da dor e a determinação do quanto a mesma afeta o paciente é muito complexa (HO; SPENCIE; MURPHY, 1996), devido à sua natureza subjetiva, ao número limitado de instrumentos fidedignos e válidos para mensuração e à caracterização da mesma, além de problemas clínicos associados (intrínsecos e extrínsecos) que podem interferir no caráter da dor (BRIGGS, CLOS, 1999). Descrita pela Sociedade Americana de Dor como o quinto sinal vital, enfatizando também que sua monitorização é tão importante quanto à dos outros quatro sinais vitais (HORTENSE; ZAMBRANO; SOUZA, 2008).

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; SOUZA, 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).

Como instrumento unidimensional usado para se medir a dor tem-se a Visual Analogue Scale (VAS), uma escala surgida no início do século XX, considerada, atualmente, como padrão para mensurar a dor, tendo como responsável por essa popularidade o amplo uso da mesma em estudos clínicos, como instrumento de pesquisa, sendo que suas validades de conteúdo, concorrente, interclasses e sua fidedignidade já foram comprovadas através de revisão de literatura (HO; SPENCIE; MURPHY, 1996; FALEIROS SOUZA; SILVA, 2004).

Originalmente, a VAS foi desenhada como uma escala de 10cm, sem divisões intermediárias, sendo anotada pelo paciente a correspondência dolorosa dentro do intervalo descrito, considerando uma das extremidades como ausência de dor e a outra como a maior dor que o paciente já tenha experimentado (FALEIROS SOUZA; SILVA, 2004). As vantagens da escala 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).

Uma das desvantagens do uso clínico da VAS é a utilização restrita em pacientes com deficiências cognitivas, físicas e até mesmo visuais (FALEIROS SOUZA; SILVA, 2004), além da imprecisão entre o quanto em milímetros corresponde à intensidade de dor sofrida por um indivíduo (COLLINS; MOORE; McQUAY, 1997).

Por essas e outras dificuldades de uso, variações da escala, originalmente descritas; têm sido feitas, como o Termômetro Analógico Visual, VAS Mecânica e Vertical, sendo que os dados obtidos com as mesmas, em comparação com aqueles da escala original, são bastante semelhantes, não havendo também preferência por parte dos pacientes

a nenhuma das escalas (HO; SPENCIE; MURPHY, 1996; FALEIROS SOUZA; SILVA, 2004).

1.16. Justificativa

Com o aumento alarmante dos casos de Diabetes e, conseqüentemente, das suas complicações crônicas, justifica-se a realização do presente estudo para se desenvolver um novo paradigma ao habitualmente realizado como forma de propiciar maior conforto aos pacientes, para que os mesmos possam realizar o procedimento de fotocoagulação de forma completa e de acordo com o preconizado na literatura médica, e assim prevenir a progressão da Retinopatia Diabética, prevenindo assim a perda visual decorrente da mesma.

2. OBJETIVO

O estudo pretende avaliar a ação analgésica do diclofenaco potássico em pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa, virgens de tratamento e submetidos à panfotocoagulação retiniana. Para tanto irá comparar a dor em três grupos de pacientes: Grupo I: Diclofenaco de potássio pré-episódio de fotocoagulação em um olho e Placebo no outro olho; Grupo II: Diclofenaco de potássio pré-fotocoagulação em um olho e nenhum tratamento antes da fotocoagulação do outro olho e Grupo III: Placebo pré-episódio de fotocoagulação em um olho e nenhum tratamento adicional pré-fotocoagulação do olho contralateral, procurando-se assim, demonstrar a ação analgésica do diclofenaco de potássio frente à conduta habitualmente realizada, sem qualquer analgesia, bem como sua ação frente ao placebo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Escolha dos Pacientes

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-HCFMRP) (Anexo 1), os pacientes participantes do estudo foram atendidos no Ambulatório de Oftalmologia onde foi realizada avaliação oftalmológica completa, sendo que à oftalmoscopia indireta foram observados achados indicativos de retinopatia diabética proliferativa com características de alto risco que necessitariam de panfotocoagulação retiniana.

Nos pacientes que necessitavam de tratamento do tipo “grid macular” para o edema macular diabético, esse era realizado em sessão anterior à sessão de panfotocoagulação, a fim de que não houvesse piora do referido edema. Nesse momento, os pacientes eram informados sobre a realização do referido estudo e apresentado aos mesmos o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2) que era lido pelo pesquisador que explicava de forma que o paciente pudesse entender corretamente, e esclarecia todas as dúvidas com respeito ao estudo, ou mesmo quanto às informações contidas no TCLE.

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 termo, como também a aceitação do paciente.

3.2. Preparo dos Pacientes

Após a seleção dos pacientes era agendada uma nova consulta no Setor de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP, quando esses eram orientados, antes da sessão de fotocoagulação, pelo médico que iria realizar a mesma, sobre como seria o procedimento e também era feita uma pequena anamnese referente a alergias medicamentosas sem, contudo, citar nomes de fármacos e sobre problemas de ordem sistêmica, sobretudo gástricos e renais. Os que relataram alguma alergia, sabidamente conhecida ao diclofenaco potássico, a fármacos que não se soubesse o nome, ou ainda efeitos colaterais já ocorridos com os mesmos, foram retirados do estudo. Imediatamente após a realização do questionário (Anexo 3), era oferecida uma drágea revestida de coloração marrom que continha em seu interior cinquenta miligramas de diclofenaco potássico ou placebo, sendo esse representado pela sacarina, preparada previamente em farmácia de manipulação e o diclofenaco obtido através de fármaco disponível comercialmente. Existia também a possibilidade de o paciente não receber nenhuma medicação previamente à fotocoagulação, como habitualmente é feito.

3.3. Escolha da Medicação e Randomização

A escolha da drágea oferecida ao paciente era feita por colaboradora da equipe de enfermagem, que definia a intervenção a ser adotada através de sorteio prévio, de forma aleatória, sendo que após a ingestão da drágea, havia a anotação do tipo de intervenção aplicada no paciente, a fim de que na próxima sessão, fosse dado o outro tipo de drágea, ou ainda que não fosse oferecido qualquer tipo de medicação ao

paciente. Dessa forma, foram selecionados três grupos de pacientes, sendo eles:

- **Grupo I:** diclofenaco versus placebo: grupo de pacientes nos quais foi dispensada uma drágea contendo diclofenaco potássico por via oral, previamente à panfotocoagulação num olho e placebo no outro olho.
- **Grupo II:** diclofenaco versus nada: grupo de pacientes nos quais foi dispensada uma drágea contendo diclofenaco potássico por via oral, previamente à panfotocoagulação num olho e nenhuma medicação no outro olho.
- **Grupo III:** placebo versus nada: grupo de pacientes nos quais foi dispensada uma drágea contendo placebo por via oral, previamente à panfotocoagulação num olho e nenhuma medicação no outro olho.

A anotação das informações sobre o tipo de medicamento dispensado ao paciente era feita sem a presença do médico que, posteriormente iria aplicar o questionário de avaliação, sendo que esse, em nenhum momento do estudo teve acesso a tais dados.

3.4. Tempo de Oferta da Drágea

A medicação era ofertada ao paciente de 30 a 45 minutos antes do início da panfotocoagulação, visto que esse é o pico de ação do diclofenaco potássico em drágea revestida (HOFELE et al., 2006) e também era iniciada a dilatação pupilar do olho a ser tratado com três gotas de colírio de Tropicamida 1%.

3.5. Realização da Fotocoagulação

A panfotocoagulação foi realizada com um laser de Diodo de estado sólido-verde puro, modelo Laserex® LP1532 (Laserex Systems, Adelaide, South Australia, Austrália), com comprimento de onda de 532nm, acoplado a uma lâmpada de fenda da marca CSO® SL-990 (Costruzione Strumenti Oftalmici, Scandicci, Firenze, Itália), modelo Haag-Streit, sendo o paciente previamente anestesiado topicamente com colírio de Cloridrato de Proximetacaína a 0,5%, uma gota em cada olho imediatamente antes do laser. Após a anestesia tópica, era colocada, por contato de uma pequena gota de hidroximetilcelulose, uma lente do tipo panfundoscópica, modelo Volk® Super-Quad PRP 160 (Volk Optical Inc., Mentor, OH, EUA). A panfotocoagulação era, então, iniciada com tiros únicos e esparsos, com aumento gradual de potência, até que se formasse uma marca branca na retina, para que a sessão fosse iniciada de forma contínua.

Os parâmetros utilizados foram: mira de 300µm; duração de disparo de 0,15ms; potência entre 200 a 500mW (menor valor que deixasse a retina com coloração branco-acinzentada), sendo dados entre 600 e 900 tiros no hemisfério nasal, respeitando-se o limite de uma linha vertical imaginária localizada sobre o centro do nervo óptico.

Em pacientes com edema macular diabético clinicamente significativo era realizado laser em grade ou focal, utilizando-se lente Ocular® Mainster Focal/Grid OMRA-S (Ocular Instrument Inc., Bellevue, Washington, EUA) e de acordo com as normas do ETDRS (ETDRS, 1985).

Nos pacientes em que, por qualquer motivo, incluindo-se a dor durante o procedimento, não se conseguiu terminar de forma satisfatória a sessão de fotocoagulação nasal, não se atingindo o número mínimo de marcas, ou ainda não se conseguindo fazê-las de forma adequada, independentemente da opção terapêutica previamente

empregada, foram excluídos do estudo, sem, contudo haver prejuízo futuro ao seu tratamento ocular.

3.6. Realização do Questionário

Ao término da fotocoagulação, após quinze minutos de repouso, outro examinador explicava aos pacientes o funcionamento da VAS desenvolvida especificamente para o estudo, utilizada clinicamente pela primeira vez, e construída a partir de uma régua metálica, numerada de zero a cem, com comprimento total de um metro, apoiada em dois suportes laterais de acrílico transparente e com um peso metálico móvel e deslizante sobre a parte metálica da régua, como visto nas Figuras 1, 2 e 3.

A parte numerada da régua ficava visível ao pesquisador, que segurava a mão do paciente sobre o peso metálico deslizante e o orientava que uma das extremidades correspondia à ausência total de dor durante o procedimento, sendo que essa, para o examinador, estava representada pela extremidade marcada pelo zero, e a outra extremidade, marcada pelo número cem, correspondia à pior dor imaginável experimentada pelo paciente, repetindo tal procedimento por três vezes. A face da régua voltada para o paciente não era numerada.

O paciente era, então, orientado a deslizar o peso metálico até o local que correspondesse à sua dor, e sua resposta era anotada em valores numéricos através dos centímetros correspondentes na régua.

Durante o preenchimento do questionário (Anexo 3) e a aplicação das escalas, o pesquisador responsável pela realização da panfotocoagulação não participou, viu, ouviu, ou mesmo teve acesso aos dados obtidos, até o final do estudo.



Figura 1: Vista geral da VAS elaborada para o estudo, tendo a mesma um metro de extensão representado pela régua metálica, apoiada em suportes acrílicos laterais.



Figura 2: Vista ampliada da sequência numerada na régua.

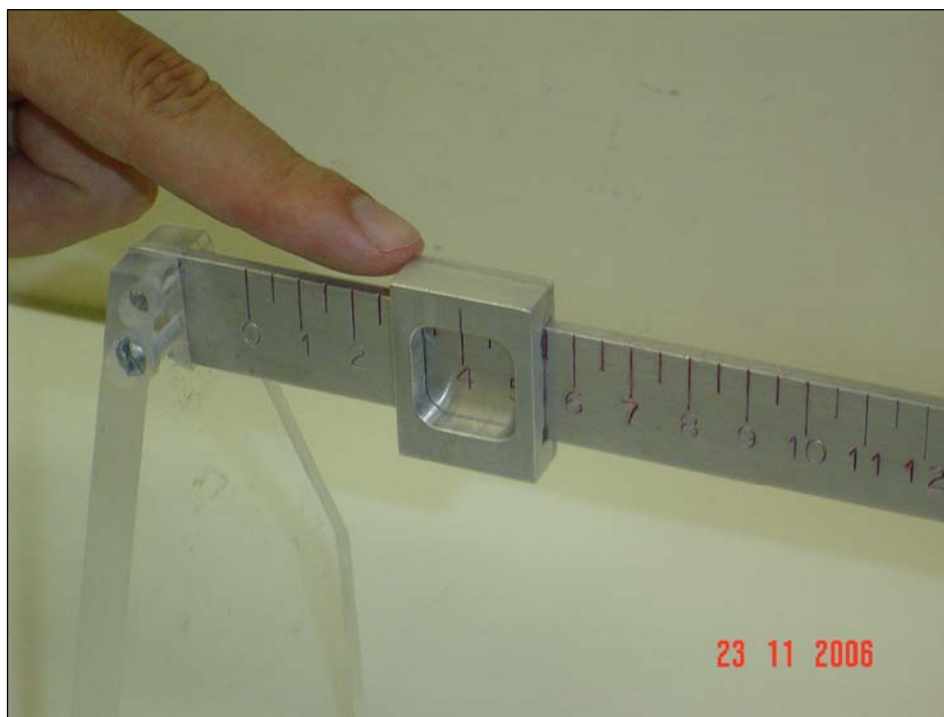


Figura 3: Vista ampliada do carretel metálico deslizante.

3.7. Análise Estatística

Após a tabulação dos dados coletados em planilha eletrônica do tipo Excel® (Anexo 4), a análise estatística foi feita com o uso do programa SPSS® 16.0 (SPSS, Chicago, Illinois, EUA). Para testar se a amostra seguia uma distribuição normal nas médias dos valores de dor obtidos pela escala VAS, o teste de Kolmogorov-Smirnof foi utilizado e os valores abaixo de 0.05 foram considerados significativos. Dessa forma, devido aos resultados, foram utilizados testes não paramétricos para comparações entre as médias, sendo que para a análise das diferenças entre as médias da escalas obtidas nos Grupos I, II e III foi utilizado o teste de Wilcoxon, com valores de $p < 0.05$ sendo considerados significativos. Para avaliar o efeito obtido e sua relação com o tamanho da amostra foi calculado o tamanho do efeito através da

fórmula ($r = Z/\sqrt{N}$), onde N é igual ao tamanho da amostra e Z é a pontuação de Wilcoxon. Os valores de efeito <0.3 foram considerados fracos, entre 0.3 e 0.5 moderados e acima de 0.5 fortes, ou seja, quando independente do tamanho da amostra o efeito tenha sido significativo.

Os dados obtidos através das análises estatísticas foram apresentados em diagramas de Blanke e Altmann.

4. RESULTADOS

O presente estudo foi composto por 30 pacientes, dos quais 13 (43,33%) eram do sexo masculino e 17 (56,67%) do sexo feminino e a idade variou entre 27 e 70 anos com média etária de 56,36 anos. O número de disparos efetuados variou entre 329 e 884 tiros, com média de 680,6 disparos, a potência variou de 300 a 550 miliwatts e sua média foi de 332,5 miliwatts. Parâmetros como tamanho da mira e duração do laser não sofreram alterações entre os pacientes.

No Grupo I, cinco (50%) pacientes eram do sexo masculino e cinco (50%) do sexo feminino, com idade média de 57,2 anos, número de disparos de laser entre 624 a 838, com média de 729,1 tiros, potência variando entre 300 e 400 miliwatts e média de 342,5 miliwatts, enquanto que no Grupo II, cinco (50%) pacientes eram do sexo masculino e cinco (50%) do sexo feminino, com idade média de 58,7 anos e número de disparos de laser entre 590 e 884, com média de 703,1 tiros e potência variando entre 300 e 550 miliwatts e média de 337,5 miliwatts. Já no Grupo III, três pacientes (30%) eram do sexo masculino e sete (70%) do sexo feminino, com idade média de 53,2 anos, número de disparos de laser variando entre 329 e 729 e média de 729,1 tiros e potência variando entre 300 e 350 miliwatts com média de 317,5 miliwatts como dispostos na Tabela 1.

Tabela 1: Características gerais dos pacientes pertencentes aos três grupos estudados.

	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	D	P	D	N	P	N
Média de VAS	24,6	41,1	29,3	56,8	41,8	58,1
Idade	57,2a		58,7a		53,2a	
Sexo	-----		-----		-----	
Masc	50%		50%		30%	
Fem	50%		50%		70%	
Média tiros	729,1		703,1		729,1	
Media pot.	342,5		337,5		317,5	
Tempo exp.	0,15		0,15		0,15	
Mira	300		300		300	

D: diclofenaco **N:**nenhum tratamento **P:**placebo

Quando se faz a análise estatística do Grupo I (Diclofenaco x Placebo) percebe-se que não há diferença estatisticamente significativa, com médias de valores na escala de dor de 41,1 para o grupo de olhos que recebeu placebo e 24,6 para o grupo do diclofenaco. O valor de p foi igual a 0,841 e $r=0,29$, mostrando assim, um fraco efeito como avaliado no Gráfico 1.

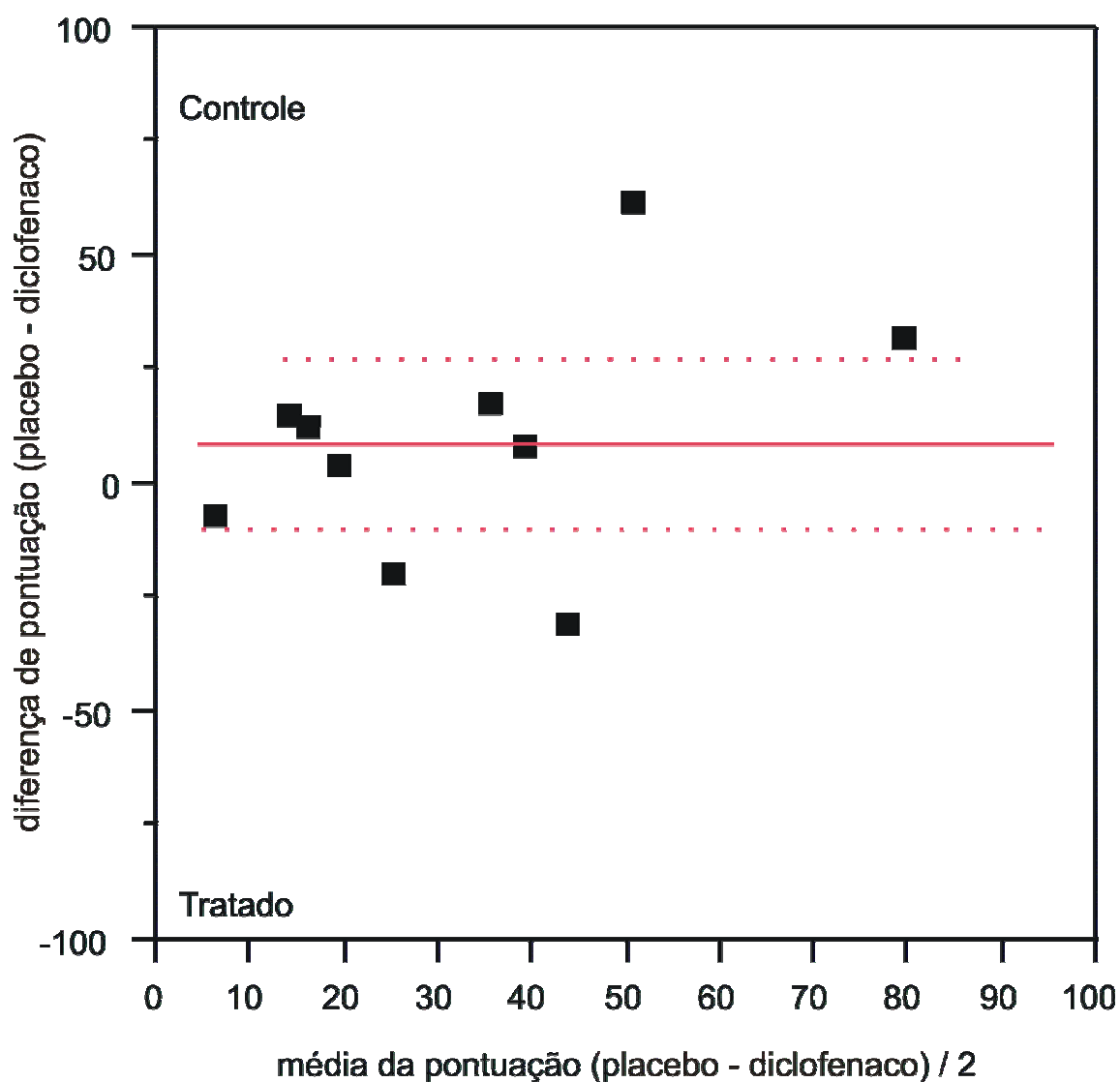


Gráfico 1: Análise dos dados obtidos no grupo I (Diclofenaco x Placebo).

Quando se avaliam os dados provenientes do grupo II (Diclofenaco x Nenhum tratamento), percebe-se que houve diferença estatisticamente significante ($p=0,01$) e $r=0,56$, demonstrando um forte efeito, mesmo com uma pequena amostra de pacientes (Gráfico 2).

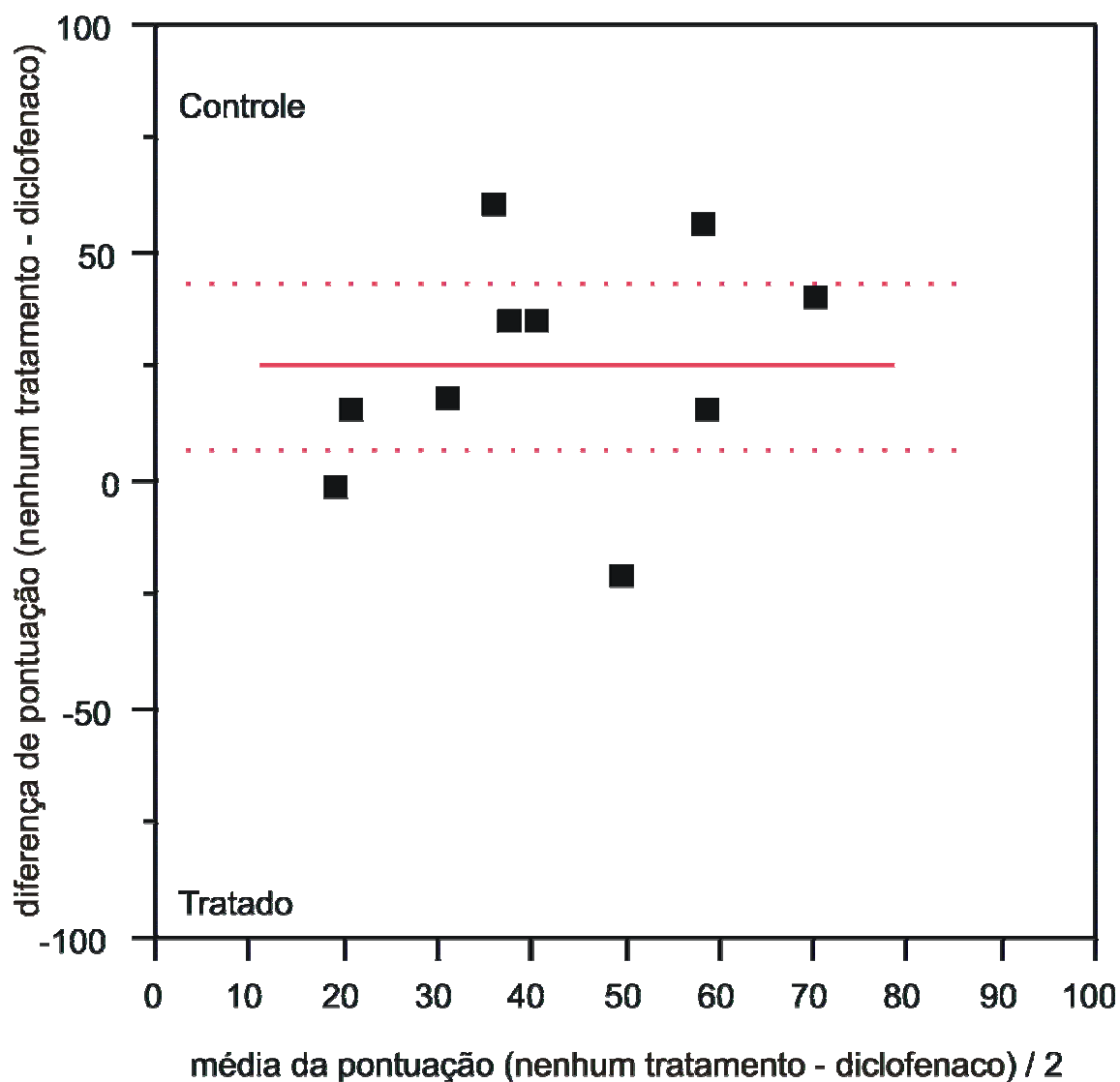


Gráfico 2: Análise dos dados obtidos no grupo II (Diclofenaco x Nenhum tratamento).

Não houve diferença estatisticamente significativa quando se avaliaram os dados do grupo III, representado por (Placebo x Nenhum tratamento), sendo que o valor de p foi de 0,06 e o $r=0,28$, novamente com um efeito fraco como pode ser visto no Gráfico 3.

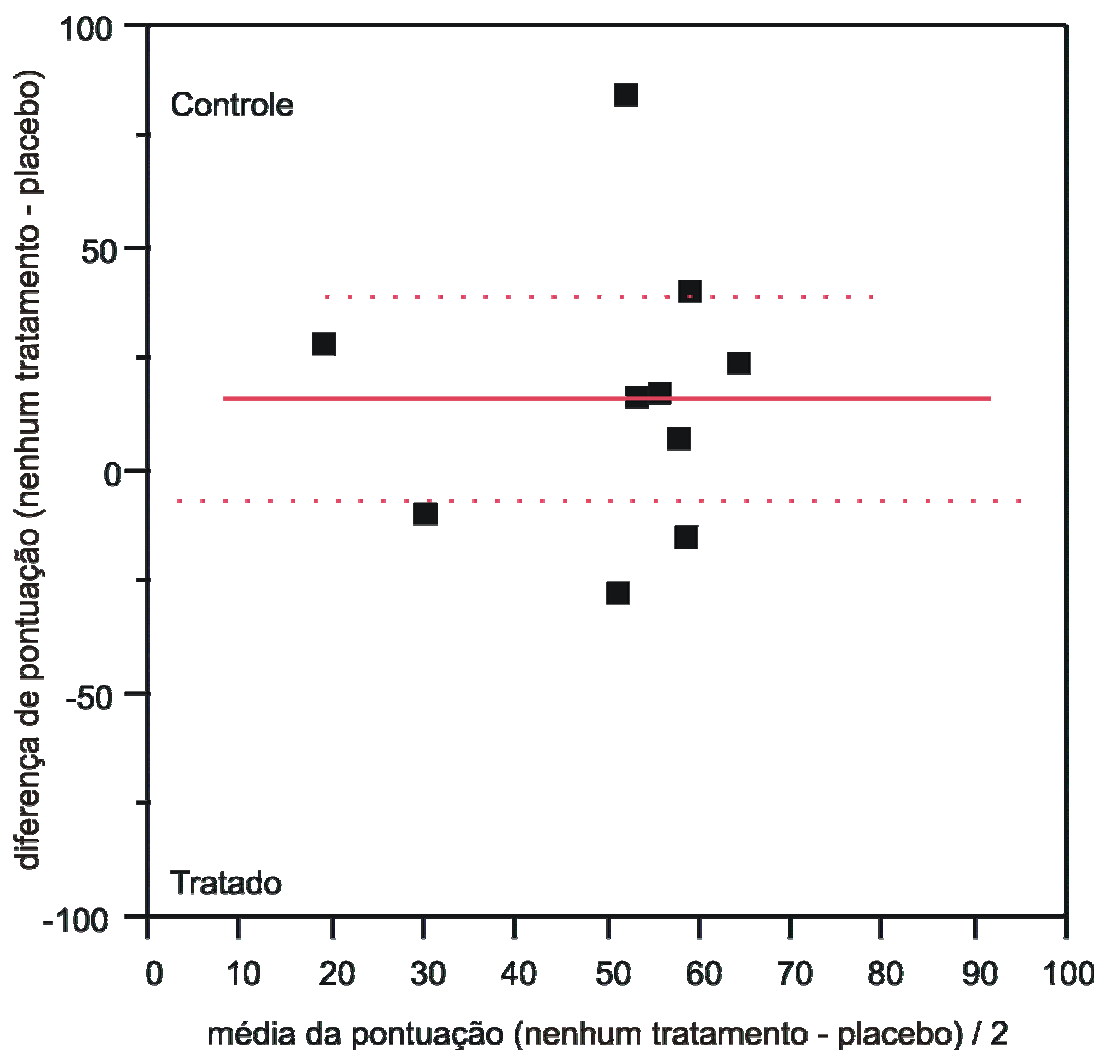


Gráfico 3: Análise dos dados obtidos no grupo III (Nenhum tratamento x Placebo).

Apenas um paciente em seu retorno à instituição, após ser questionado sobre efeitos colaterais, referiu a ocorrência de epigastralgia leve no dia subsequente ao uso da medicação, correspondendo a 3,33%, quando se considera o total de pacientes do estudo, e 5% quando se leva em consideração apenas aqueles que receberam o diclofenaco como intervenção.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o efeito da analgesia preemptiva com diclofenaco potássico em pacientes submetidos à fotocoagulação retiniana, baseando-se no preceito que a antecipação analgésica possa atenuar a severidade da dor bloqueando a resposta usual do sistema nervoso central à dor e sua resposta periférica reflexa (WOOLF, CHONG, 1993), podendo também, pelos mesmos mecanismos, reduzir a dor pós-operatória, embora ainda não haja um consenso sobre tal modalidade de técnica analgésica em outros estudos (OLIVEIRA et al., 2004).

Quanto ao modo de aferição da dor, a VAS, originalmente descrita, teria seu papel limitado neste estudo, uma vez que tais pacientes frequentemente apresentam baixas importantes de acuidade visual pelas alterações retinianas geradas pelo diabetes, o que dificultaria a visualização e, conseqüentemente, a anotação da dor na escala, por isso fez-se necessária a confecção de uma escala na qual, mesmo que houvesse dificuldade visual, o paciente poderia quantificar de forma mais objetiva a dor experimentada durante o procedimento, uma vez que na escala desenvolvida o paciente tinha uma noção mais precisa da mesma a partir do momento em que o examinador mostrava a natureza deslizante do carretel móvel, bem como os dois extremos da mesma, cada um desses representando ausência de dor e maior dor imaginável, como na VAS originalmente descrita, e o examinador, por sua vez, conseguia, numericamente, determinar a resposta do paciente, graças à divisão da escala em centímetros, eliminando ou mesmo reduzindo erros relacionados à adequação de resultados obtidos através de escala não numerada e conversão dos mesmos em valores mensuráveis, como já descrito por Collins (COLLINS; MOORE; McQUAY, 1997). Portanto, tal método de aferição nos parece superior

àquele descrito nos trabalhos de Weinberger (WAINBERGER et al., 2000), Vaideanu (VAIDEANU et al., 2006) e Al-Hussainy (AL-HUSSAINY; GIBSON, 2008), que fizeram uso da VAS, originalmente descrita, com anotação manual por parte do paciente, o que pode ter levado a erros pelos motivos anteriormente descritos. Cook et al. (2002) e Stevens, Foss e Hamilton (1993) usaram cartazes de pontuação visual, tendo os últimos autores referido a possibilidade de explanação verbal aos pacientes que tivessem dificuldades em realizar o questionário pela baixa de acuidade visual. Wu et al. (2006) usaram uma escala verbal descritiva e ainda Kallio et al., (1999) e Tomai e Mizuno (1984) descreveram escalas próprias com correspondentes numéricos, ou ainda opiniões pessoais (dos pacientes e examinadores). Apenas Vaideanu et al., (2006) e Tomai e Mizuno (1984) caracterizaram também o tipo do fenômeno doloroso, sendo que os primeiros usaram o questionário multidimensional de dor da Universidade de McGill- McGill Pain Questionnaire (MPQ) e os outros, por descrição subjetiva dos próprios pacientes.

Optou-se por utilizar a via oral como forma de administração do diclofenaco, uma vez que essa parece ser mais prática e segura comparando-se com as demais vias de administração, uma vez que, mesmo correndo-se os riscos dos efeitos colaterais gastrointestinais do fármaco, percebe-se que os mesmos são raros e, se presentes, leves com o uso de dose única (MOORE, 2007), além da concordância com relação à literatura no que diz respeito à porcentagem de ocorrência de efeitos colaterais com dose única, sendo a deste estudo igual a 5% (HOFELE et al., 2006). A técnica de analgesia empregada neste estudo é mais segura que a descrita para as injeções peri e retrobulbares (TOMAI; MIZUNO, 1984; KALLIO et al., 1999; WU et al., 2006), ou mesmo subtenonianas com anestésicos locais (STEVENS; FOSS; HAMILTON, 1993), devido aos riscos associados aos bloqueios, ou mesmo aos fármacos utilizados, mais potentes que o uso tópico de diclofenaco sódico (WAINBERGER et

al., 2000), uma vez que se, pelo conceito da antecipação analgésica, busca-se o bloqueio no gatilho central de desencadeamento da dor (WOOLF; CHONG, 1993), o colírio, tendo sua ação preponderantemente local, não seria capaz de atingir tal objetivo (WOOLF; CHONG, 1993) e mais simples que a administração inalatória de entonox (COOK et al., 2002) por não requerer nenhum tipo de aparato ou instalação própria para a realização da analgesia, não trazendo também, riscos adicionais ao paciente e ao examinador, uma vez que tal fármaco é mistura de oxigênio e óxido nítrico (50% cada um deles) e, portanto, não se traduz em medida que possa ser usada corriqueiramente, seja pela pouca praticidade, seja pelo risco de exposição prolongada no examinador. Com relação aos medicamentos utilizados em outros estudos por via oral (VAIDEANU et al., 2006; WU et al., 2006), todos se mostraram com ação analgésica inferior ao diclofenaco demonstrada por estudos comparativos prévios (HOFELE et al., 2006; MOORE, 2007).

Quanto aos resultados, todos os estudos que avaliaram numérica ou subjetivamente a redução da dor relacionada à panfotocoagulação, quando foi realizado bloqueio anestésico, mostraram intensa melhora da dor, bem como no uso do entonox inalatório (COOK et al., 2002) e do diclofenaco tópico (WAINBERGER et al., 2000). Todos os medicamentos usados por via oral, excetuando-se o paracetamol em sua segunda medida (VAIDEANU et al., 2006), não foram capazes de demonstrar diferenças estatisticamente significantes quando submetidos à análise estatística.

A definição estatística para efeito placebo seria equivalente à diferença nos efeitos entre um grupo tratado com placebo e o outro controle, num ensaio clínico (TEIXEIRA, 2006). Determinado por diversos fatores, como o próprio médico (pela confiança do paciente no tratamento), formas de administração, aspectos e acondicionamentos diferentes do medicamento ativo (NINA; ALMEIDA, 2008), sendo importante também discutir e orientar o paciente quanto à participação

em estudo clínico através de TCLE, no qual será feito uso de placebo, sem que, contudo, seja necessário informar a sua natureza de “sem ação” (por dificultar sua adesão ao estudo), sem a possibilidade, por outro lado, de conflitos éticos, uma vez que a participação voluntária no estudo, por si, pode determinar uma influência positiva no tratamento (NINA; ALMEIDA, 2008).

Em alguns estudos, o efeito placebo supera o valor do medicamento ativo, sobretudo em condições em que fatores emocionais possam estar envolvidos ou serem a causa (direta ou indireta) dos sintomas (NINA; ALMEIDA, 2008), como nos casos de fenômenos álgicos. Em nosso estudo procuramos seguir as normas acima citadas para o bom uso clínico de placebo, como: aplicação de TCLE aos pacientes participantes, manutenção de mesma cor do medicamento ativo, acondicionamento dos fármacos em frascos apenas rotulados por números, fornecimento da medicação feito sempre pelo mesmo colaborador da pesquisa e preocupação com a não geração de danos ou efeitos colaterais nos pacientes, uma vez que foi utilizada substância inerte, com baixo poder alergênico, além do fato de que privar o paciente do uso da medicação seria fazer o que habitualmente é realizado. Vale ressaltar que pelos critérios de inclusão e exclusão do estudo, se o paciente assim desejasse, seria ofertada a drágea com medicamento, sendo o mesmo retirado do estudo.

O efeito placebo ficou demonstrado neste estudo, seja na análise dos resultados do Grupo I (Diclofenaco x Placebo), onde a influência do efeito placebo foi suficiente para não se conseguir uma diferença estatisticamente significativa quando comparado ao diclofenaco e até mesmo no Grupo III, onde apesar de não se ter encontrado diferença estatisticamente significativa, encontrou-se $p=0,06$, sendo tal valor muito próximo daquele considerado significativo. Fenômenos álgicos ou outros, onde características pessoais e subjetivas podem interferir em respostas objetivas são aqueles nos quais se pode perceber, às vezes, o

efeito placebo suplantando o efeito do fármaco, seja pelo pesquisador, que pode exercer maior influência positiva no grupo placebo, ou pelo paciente, que por saber estar participando de ensaio clínico ou por confiança depositada no tratamento, pode influenciar positivamente os resultados finais (NINA; ALMEIDA, 2008).

No presente estudo, ainda que com uma amostra pequena, já foi possível demonstrar o efeito analgésico do fármaco em relação à conduta padrão habitual, que seria a realização do laser sem analgesia preemptiva, por bloqueio dos mecanismos centrais de desencadeamento da dor e seus mecanismos reflexos, como já anteriormente discutido (WOOLF, CHONG, 1993), demonstrando assim, a necessidade de se proporcionar tal conforto aos pacientes, a fim de que os mesmos não sintam dor, ou a tenha minimizada a fim de permitir a realização do tratamento completo, situação que muitas vezes não é alcançada por intolerância à dor, com conseqüente prejuízo e risco à visão final (BAILEY et al., 1998).

Com base no desvio padrão da diferença na pontuação dos episódios de fotocoagulação com diclofenaco e placebo (20), para se obterem resultados com uma significância estatística (α) de 95%, e para se garantir um poder de 80% (indicando que as chances de resultados estatisticamente significantes são de 80%), pode-se inferir que o tamanho da amostra deve ser de 30 pacientes (Gráfico 4).

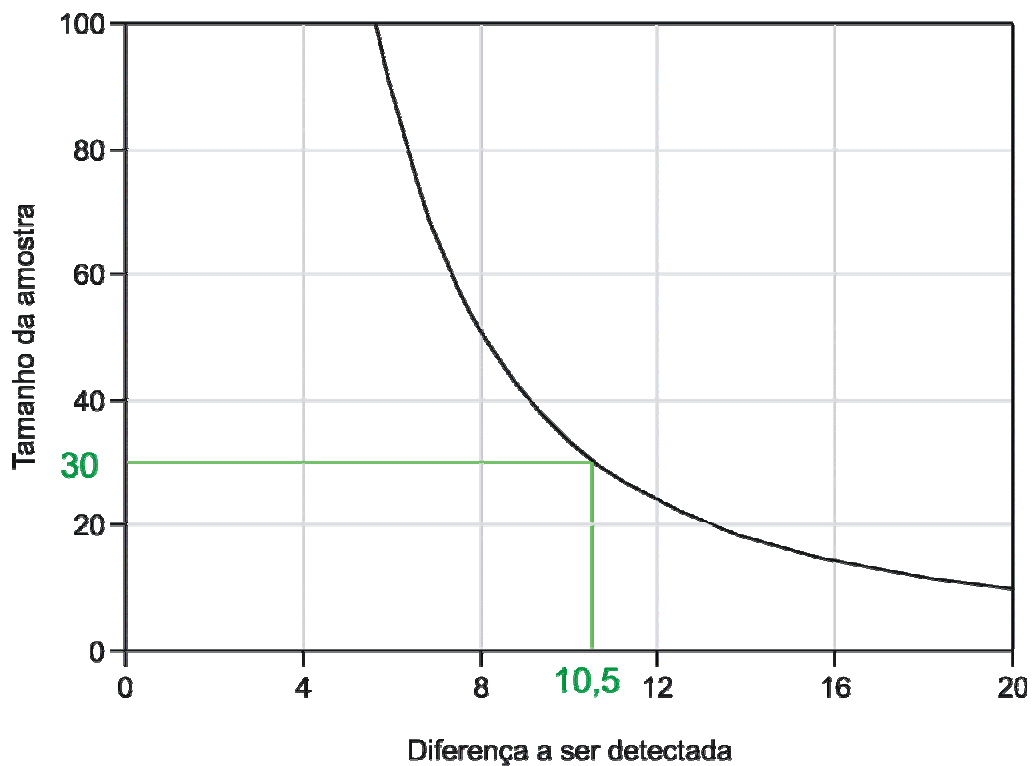


Gráfico 4: Cálculo do tamanho da amostra.

Portanto, baseados nos dados obtidos pelo estudo piloto, que forneceu informações imprescindíveis, e até o momento, inéditas na literatura, a respeito das diferenças de pontuação relacionadas à dor utilizando-se essa nova escala VAS, desenhou-se um próximo estudo para se verificar o efeito do diclofenaco em relação ao placebo, com a mostra adequada para se avaliar tal efeito.

6. CONCLUSÕES

No presente estudo conseguimos demonstrar estatisticamente que o uso do diclofenaco potássico, por via oral, em pacientes diabéticos submetidos à fotocoagulação, pode trazer efeitos analgésicos significantes, mesmo em uma amostra pequena de pacientes, sobretudo se levarmos em consideração a conduta atualmente feita, que consiste na realização da fotocoagulação sem analgesia prévia.

Creditamos o fato de não termos encontrado uma diferença estatisticamente significativa do diclofenaco comparado ao placebo ao fato de não termos trabalhado com uma amostra de pacientes suficiente para se suplantar o efeito placebo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 20, n° 7, p. 1183-1197, 1997.

ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION). Economic costs of Diabetes in the US in 2002. **Diabetes Care**, v. 26, n° 3, p. 917-932, 2003.

ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 28(Suppl. 1), p. S37-S42, 2005.

AIELLO L. P., AVERY R. L., ARRIGG P. G., KEYT B. A., JAMPEL H. D., SHAH S. T., PASQUALE L. R., THIEME H., IWAMOTO M. A., PARK J. E. et al. Vascular endothelium growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. **N Engl J Med**, v. 331, p. 1480-1487, 1994.

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.

ALBUQUERQUE A. A. **Refração**. Editora Cultura Médica. Cap. 36, p. 497-502, 2000.

AL-HUSSAINY S., GIBSON J. M. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. **Eye**, v. 22, p. 96-99, 2008.

ANDERSON Jr. B. Activity and diabetic vitreous hemorrhage. **Ophthalmology**, v. 87, n° 3, p. 173-175, 1980.

BAILEY C. C.; SPARROW J. M.; GREY R. H. B.; CHENG H. The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. II. Proliferative retinopathy. **Eye**, v. 12, n° 1, p. 77-84, 1998.

BARCELÓ A., AEDO C., RAJPATHAK S., ROBLES S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 81, p. 19-27, 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**. Editora Guanabara Koogan S.A. cap. 205, p. 1391-1413, 1997.

BENSON W. E. In: **Duane's Clinical Ophthalmology on CD-rom**. Lippincott Williams & Wilkins, 15ª Ed., Cap. 30, v. 3, 2009.

BRIGGS M., CLOS J. S. A Descriptive study of the Use of Visual Analog scales and Verbal Rating Scales for the assement of postoperative pain in orthopedic patients. **Journal of pain and Symptom Management**, v. 18, n° 6, p. 438-446, 1999.

BRINCHMANN-HANSEN O., DAHL-JORGENSEN K., SANDVIK L., HANSEN K. F. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo study. **BMJ**, v. 304, n° 6818, p. 19-22, 1992.

CAIRD F. I., GARRET C. J. Prognosis of vision in diabetic retinopathy. **Diabetes**, v. 12, p. 389-397, 1963.

CASEY R., LI W. W. Factors controlling ocular angiogenesis. **Am J Ophthalmol**, v. 124, p. 521-529, 1997.

CHATURVEDI N., SJOLIE A. K., STEPHENSON J. M., ABRAHAMIAN H., KEIPES M., CASTELLARIN A., ROGULJA-PEPEONIK Z., FULLER J. H. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial

of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **Lancet**, v. 351, n° 9095, p. 28-31. 1998.

CHEW E. Y., KLEIN M. L., FERRIS F. L. 3rd, REMALEY N. A., MURPHY R. P., CHANTRY K., HOOGWERF B. J., MILLER D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. **Arch Ophthalmol.**, v. 114, n° 9, p. 1079-1084, 1996.

COHEN D. L.; THOROGOOD M., MANN J. I. A population-based study of incidence of complications associated with type 2 diabetes in the elderly. **Diabet Med.**, v. 8, p. 928-933, 1991.

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.

COMMITTEE (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**. v. 26(Suppl. 1), p. S5-S20, 2003.

COOK H. L., NEWSOM R. S., MENSAH E., SAEED M., JAMES D., FFYTCHÉ T. J. Entonox as an analgesic agent during panretinal photocoagulation. **Br J Ophthalmol.**, v. 86, n° 10, p. 1107-1108. 2002.

COSTAGLIOLA C., CIPOLLONE U., RINALDI M., CORTE M. D., SEMERARO F., ROMANO M. R. Intravitreal bevacizumab injection for neovascular glaucoma: a survey on 23 cases throughout 12 -month follow-up. **Br J Clin Pharmacol.**, v. 66, n° 5, p. 667-673, 2008.

COWIE K. C., RUST K. F., BYRD-HOLT D. D., EBERHARDT M. S., FLEGAL K. M., ENGELGAU M. M., SAYDAH S. H.; WILLIAMS D. E., GEISS L. S., GREGG E. W. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in adults in the US population - National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. **Diabetes Care**, v. 29, n° 6, p. 1263-1268, 2006.

CRUICKSHANKS K. J., RITTER L. L., KLEIN R., MOSS S. E. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. **Ophthalmology**, v. 100 n° 6, p. 862-867, 1993.

CRUZ T., CAVALCANTE N., LIRA R. **Diabetes mellitus**. Diagraphic Editora. Cap. 1, 1ª Ed., p. 25-36, 2006.

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.

DCCT (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH STUDY GROUP). The effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. **Ann Neurol**, v. 38, p. 869-880, 1995.

DRS (DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP). Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy: the third report from the Diabetic Retinopathy Study. **Arch Ophthalmol**, v. 97, n° 4, p. 654-655. 1979.

DRVS (DIABETIC RETINOPATHY VITRECTOMY STUDY RESEARCH GROUP). Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: two years results of a randomized trial. DRVS Report number 2. **Arch Ophthalmol**, v. 103, p. 1644-1652, 1985.

DRVS (DIABETIC RETINOPATHY VITRECTOMY STUDY RESEARCH GROUP). Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: four years results of a randomized trial. DRVS Report number 5. **Arch Ophthalmol**, v. 108, n° 7, p. 958-964, 1990.

EDERER F., HILLER R., TAYLOR H. R. Senile lens change in diabetes in two population studies. **Am J Ophthalmol**, v. 91, n° 3, p. 381-395, 1981.

ESCHWEGE E. Epidemiology of type II diabetes, diagnosis, prevalence, risk factors, complications. **Arch Mal Coeur Vaiss**, v. 93, n° 4, p.13-17, 2000.

ETDRS (EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP). Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS Report Number 1. **Arch Ophthalmol**, v. 103, n° 12, 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(Suppl. 5), p. 786-806, 1991.

FALEIROS SOUSA F. A. E., SILVA, J. A. Avaliação e mensuração da dor em contextos clínicos e de pesquisa. **Rev Dor: Pesquisa, Clínica e Terapêutica**, v. 5, n° 4, p. 408-429, 2004.

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

FRIBERG T. R., VENKATESH S. Alteration of pulse configuration affects the pain response during diode laser photocoagulation. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 16, n° 4, p. 380-383, 1995.

GIMENO S. G. A., FERREIRA S. R. G., CARDOSO M. A., FRANCO L. J., IUNES M. The Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose disturbance - a study of a Japanese-Brazilian population. **J Epidemiol.**, v. 10, n° 2, p. 103-110, 2000.

HERMANN W. H. Diabetes Epidemiology- Guiding Clinical and Public Health practice- The Kelly West award lecture 2006. **Diabetes Care**. v. 30, n° 7, p. 1912-1919, 2007.

HITCHINGS R. A. The symptom of ocular pain. **Trans Ophthalmol Soc UK**, v. 100(Pt 2), p. 257-259, 1980.

HO K., SPENCIE J., MURPHY M. F. Review of pain measurement tools. **Annals of Emergence Medicine**, v. 27, n° 4, p. 427-432, 1996.

HOFELE, C. M., GYENES V., DAEMS L. N., STYPULA-CIUBA B., WAGENER H., SIEGEL J., EDSON K. Efficacy and Tolerability of diclofenac potassium sachets in acute postoperative dental pain: a placebo controlled, randomised comparative study versus diclofenac potassium tablets. **Int J Clin Pract**, v. 60, n° 3, p. 300-307, 2006.

HONG C. H., AROSEMENA A., ZURAKOWSKI D., AYYALA R. S. Glaucoma drainage devices: a systematic literature review and current controversies. **Surv Ophthalmol**, v. 50, n° 1, p. 48-60, 2005.

HORTENSE P., ZAMBRANO E., SOUZA F. A. E. F. Validation of the ratio scale of the different types of pain. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 16, n° 4, p. 720-726, 2008.

JAVITT J. C., AIELLO L. P., BASSI L. J., CHIANG Y. P., CANNER J. K. Detecting and treating rethinopathy in patients with type I Diabetes mellitus: savings associated with improved implementation of current guidelines. **Ophthalmology**, v. 98, n° 10, p. 1565-1574, 1991.

JOUSSEN A. M., POULAKI V., QIN W., KIRCHHOF B., MITSIADES N., WIEGAND S. J., RUDGE J., YANCOPOULOS G. D., ADAMIS A. P. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. **Am J Pathol.**, v. 160, n° 2, p. 501-509, 2002.

KALLIO H., USKA P., UMMANEN P., ALOHEIMO M., MAUNUKSELA E. Retrobulbar/Peribulbar Block With 0,2% Ropivacaine or 1% Lidocaine for Transscleral Cyclophotocoagulation or Retinal Panphotocoagulation. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 24, n° 4, p. 341-346, 1999.

KANSKI J. J., THOMAS D. J. **El Ojo em las Enfermedades Sistêmicas**. Editorial Marbán S.A. cap. 2, p. 18-25, 1992.

KLEIN B. E., MOSS S. E., KLEIN R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, v. 13, n° 1, p. 34-40, 1990.

KLEIN B. E., KLEIN R., JENSEN S. C. Open-angle glaucoma in older onset diabetes: The Beaver Dam Eye Study. **Ophthalmology**, v. 101, n° 7, p. 1173-1177, 1994.

KLEIN R., DAVIS M. D., MOSS S. E., KLEIN B. E., DEMETS D. L. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: a comparison of retinopathy in younger and older onset diabetic persons. In: Vranic M, Hollenberg C, Steiner G (eds): **Comparison of Type I and Type II Diabetes**, p. 321-325. New York, Plenum, 1985.

KLEIN R., KLEIN B. E., MOSS S. E. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, v. 15, n° 12, p. 1875-1991, 1992.

KROC COLLABORATIVE STUDY GROUP. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. **JAMA**, v. 260, n° 1, p. 37-41, 1988.

MAFFEI F. H. A. **Doenças Vasculares Periféricas**. MEDSI, 3a edição. cap. 135, p. 1857-1873, 2002.

MALERBI D. A., FRANCO L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, v. 15, n° 9, p. 1509-1516; 1992.

MARCHEMER R., BUETTNER H., NORTON E. W., PAREL J. M. Vitrectomy: a pars plana approach. **Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol**, v. 75, p. 813-820, 1971.

McCARTHY Jr M., CHANG C., PICKARD A. S., GIOBBIE-HUNDER A., PRICE D. P., JONASSON O., GIBBS J., FITZGIBBONS R., NEUMAYER L. Visual Analog Scales for Assessing Surgical Pain. **J Am Coll Surg**, v. 201, n° 2, p. 245-252, 2005.

MOLONEY J. B. M., DRURY M. I. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. **Am J Ophthalmol**, v. 93, n° 6, p. 745-756, 1982.

MOORE N. Diclofenac Potassium 12.5 mg Tablets for Mild to Moderate Pain and Fever-A Review of Its Pharmacology, Clinical Efficacy and Safety. **Clin Drug Investig**, v. 27, n° 3, p. 163-195, 2007.

MÜHLHAUSER I., SAWICKI P., BERGER M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. **Diabetologia**, v. 29, p. 500-502, 1986.

NINA L. G., ALMEIDA C. I. R. Uso de placebo na pesquisa clínica. Uma análise crítica. **Acta ORL- Técnicas em Otorrinolaringologia**, 26(2): 124-127, 2008.

OLIVEIRA C. M. B., SAKATA R. K., ISSY A. M., GARCIA J. B. S. Cetamina e analgesia preemptiva. **Rev. Bras. Anestesiol**. v. 54, n° 05, p. 739-752, 2004.

PALMBERG P., SMITH M., WALTMAN S., KRUPIN T., SINGER P., BURGESS D., WENDTLANT T., ACHTENBERG J., CRYER P., SANTIAGO J., WHITE N., KILO C., DAUGHADAY W. The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. **Ophthalmology**, v. 88, n° 7, p. 613-608, 1981.

PATEL J. I., JENKINS L., BENJAMIN L., WEBBER S. Dilated pupils and loss of accommodation following diode panretinal photocoagulation with sub-tenon local anaesthetic in four cases. **Eye**, v. 16, n° 5, p. 628-632, 2006.

PUCCI V., TAPPAINER F., BORIN S., BELLUCCI R. Long-term follow-up after transscleral diode laser photocoagulation in refractory glaucoma. **Ophthalmologica**, v. 217, n° 4, p. 279-283. 2003.

REGILLO C. D., BROWN G. C., SAVINO P. J., BYRNES G. A., BENSON W. E., TASMAN W. S., SERGOTT R. C. Diabetic papillopathy: patient

characteristics and fundus findings. **Arch Ophthalmol**, v. 113, n° 7, p. 889-895, 1993.

ROLF M. Diabetic eye disease in Central Africa. **Diabetologia**, v. 31, p. 88-92, 1988.

ROSA R. S., SCHIMIDT M. I., DUNCAN B. B., SOUZA M. F. M., LIMA A. K., MOURA L. Internação por Diabetes Mellitus como diagnóstico principal na rede pública do Brasil, 1999-2001. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 10, n° 4, p. 465-478, 2007.

RUBIN R. J., ALTMAN W. M., MENDELSON D. N. Health care expenditures for people with diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 78, n° 4, p. 809A-809F, 1994.

SAADDINE J. B., HONEYCUTT A. A., NARAYAN V., ZHANG X., KLEIN R., BOYLE J. P. Projection of Diabetic Retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus. **Arch Ophthalmol**, v. 126, n° 12, p. 1740-1747, 2008.

SCHLOTE T., DERSE M. Subconjunctival anesthesia in contact diode laser cyclophotocoagulation. **Ophthalmic Surg Lasers**, 32(4): 289-293, 2001.

SCHULTZ R. O., MATSUDA M., YEE R. W., EDELHAUSER H. F., SCHULTZ K. J. Corneal endothelium changes in type I and type II diabetes mellitus. **Am J Ophthalmol**, v. 98, n° 4, p. 401-410, 1984.

STEVENS J. D., FOSS A. J., HAMILTON A. M. No-needle one-quadrant sub-tenon anaesthesia for panretinal photocoagulation. **Eye**, v. 7, n° 6, p. 768-771, 1993.

TEIXEIRA J. M. Efeito placebo (Editorial). **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**. p. 6-7, 2006.

TOLENTINO F. I., FREEMAN H. M., TOLENTINO F. L. Closed vitrectomy in the management of diabetic traction retinal detachment. **Ophthalmology**, v. 87, p. 1078-1089, 1980.

TOMAI M., MIZUNO K. Distribution of Intra- and Extraocular Pain Induced by Argon Laser Photocoagulation. **Tohoku J Exp Med**, v. 142, p. 427-435, 1984.

TORQUATO M. T., MONTENEGRO Jr R. M., VIANA L. A., DE SOUZA R. A., LANNA C. M., LUCAS J. C., BIDURIN C., FOSS M. C. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. **São Paulo Med J**, v. 121, n° 6, p. 224-230, 2003.

TUOMILEHTO J., LINDSTRÖM J., ERIKSSON J. G., VALLE T. T., HÄMÄLÄINEN H., ILANNE-PARIKKA P., KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S., LAAKSO M., LOUHERANTA A., RASTAS M., SALMINEN V., UUSITUPA M., FINNISH DIABETES PREVENTION STUDY GROUP. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. **N Engl J Med**, v. 344, n° 18, p. 1343-1350, 2001.

UKPDS (UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. **Br Med J**, v. 317, n° 7160, p. 703-713, 1998a.

UKPDS (UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP). Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. **Br Med J**, v. 317, n° 7160, p. 713-720, 1998b.

VAIDEANU D., TAYLOR P., McANDREW P., HILDRETH A., DEADY J. P., STEEL D. H. W. Double masked randomised controlled trial to assess the effectiveness of paracetamol in reducing pain in pain-retinal photocoagulation. **Br J Ophthalmol**, v. 90, n° 6, p. 713-717, 2006.

WEINBERGER D., RON Y., LICHTER H., ROSENBLAT I., AXER-SIEGEL R., YASSUR Y. Analgesic effect of topical sodium diclofenac 0,1% drops

during retinal laser photocoagulation. **Br J Ophthalmol**, v. 84, n° 2, p. 135-137, 2000.

WESSIG A. K., MEYER-SWICKERATH G. Results of photocoagulation in diabetic retinopathy. In: Goldberg MF, Fine SL, eds: **Symposium on the treatment of diabetic retinopathy**. (Airlie House, 1968) Washington DC: US Government Printing Office, p. 569-592, 1969.

WETZIG P. C., JEPSON C. N. Treatment of diabetic retinopathy by light coagulation. **Am J Ophthalmol**, v. 62, n° 3, p. 459-465, 1966.

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.

WILD S., ROGLIC G., GREEN A., SICREE R., KING H. Global Prevalence of Diabetes - Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n° 5, p. 1047-1053, 2004.

WOOLF C. J., CHONG M. Preemptive Analgesia - Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. **Anesth Analg**, v. 77, p. 362-379, 1993.

WU W. C.; HSU K. H., CHEN T. L., HWANG Y. S., LIN K. K., LI L. M., SHIH C. P., LAI C. C. Interventions for relieving pain associated with panretinal photocoagulation: a prospective randomized trial. **Eye**, v. 20, p. 712-719, 2006.

8. ANEXOS

ANEXO 1

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Fone: (16) 3602-2228 / Fax: (16) 3633-1144
cep@hcrp.fmrp.usp.br www.hcrp.fmrp.usp.br

Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

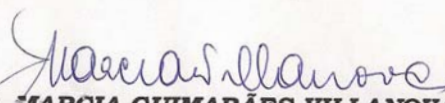
Ribeirão Preto, 20 de junho de 2006

Ofício n° 1751/2006
CEP/MGV

Prezado Senhor:

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DO DICLOFENACO POTÁSSIO (Cataflan®), EM PACIENTES PORTADORES DE RETINOPATIA DIABÉTICA PROLIFERATIVA, SUBMETIDOS À PANFOTOCOAGULAÇÃO RETINIANA”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 227ª Reunião Ordinária realizada em 12/06/2006, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP n° 14684/2005.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.


DR^a MARCIA GUILMARÃES VILLANOVA
Secretária do Comitê de Ética em Pesquisa do
HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
DR. ALEXANDRE DE FARIA RODRIGUES
PROF DR RODRIGO JORGE (Orientador)
Depto. de Oftalmo, Otorrino e C.C.P. – HCFMRP-USP
Em mãos

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ao paciente,

Pelas complicações que podem ocorrer no olho humano, secundárias ao Diabetes mellitus, o senhor (a) está sendo tratado neste setor de retina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), através de um LASER no fundo de olho para evitar que a doença progrida, e assim a visão diminua.

O LASER é hoje, a única forma comprovadamente eficaz de se impedir a progressão dos danos causados pelo Diabetes, no fundo do olho, porém, o procedimento pode ser às vezes doloroso, uma vez que o LASER irá causar uma pequena queimadura no local onde está sendo aplicado, por isso, neste estudo, daremos um comprimido **(podendo este conter o medicamento ou uma substância sem a ação analgésica do primeiro, também chamado de placebo)**, aproximadamente meia hora antes de se iniciar a sessão de LASER, para assim avaliar, se o medicamento por nós administrado nestes comprimidos é ou não capaz, de reduzir, ou mesmo extinguir a dor e o desconforto, durante e após o procedimento, **sendo que também haverá um grupo de pacientes que para efeito de teste, não irá receber nenhuma medicação antes do procedimento, como habitualmente é feito.**

Os pacientes serão entrevistados antes que o LASER seja feito pelo médico que irá fazer o tratamento, e que é também, um dos médicos envolvidos na pesquisa, sendo que se à entrevista, o paciente relatar alergia ao componente medicamentoso usado, reação prévia a medicamento que não sabe o nome, efeito colateral já experimentado quando em uso deste medicamento anteriormente, ou ainda presença de doença que possa ser complicada e/ou desencadeada pelo medicamento, este paciente será automaticamente excluído da pesquisa, porém, seu tratamento será realizado normalmente, sem que haja qualquer tipo de prejuízo.

Já existem estudos que comprovam que a administração tópica ou oral de alguns medicamentos analgésicos, é eficaz no sentido de reduzir a dor e desconforto causados pelo procedimento, porém, acreditamos que o medicamento em estudo nesta pesquisa, possa ter uma ação analgésica superior àquela anteriormente descrita, com algumas outras vantagens em relação aos previamente testados.

Todo o acompanhamento e assistência envolvidos na pesquisa serão realizados pelos médicos oftalmologistas Dr. Alexandre de Faria Rodrigues, inscrito no conselho estadual sob o número 103.070 e Dr. Felipe Piacentini Paes de Almeida, inscrito no conselho estadual sob o número 112.593, estando ambos sob a orientação direta do

Prof. Dr. Rodrigo Jorge, inscrito no conselho estadual sob o número 81.886, sendo este o responsável pelo setor de Retina & Vítreo do HCFMRP.

Em qualquer momento do estudo, o paciente pode se assim achar necessário, questionar os médicos envolvidos na pesquisa sobre quaisquer pontos relativos ao estudo e o que ele envolve, e que possam trazer dúvidas ao mesmo, como metodologia, dinâmica, ou ainda sobre a **possibilidade de inclusão em grupo controle, que é o grupo onde será dado o comprimido com o medicamento testado pelos pesquisadores, grupo placebo, que é o grupo onde será dado um comprimido, com uma substância sem o poder analgésico do medicamento estudado, ou ainda um terceiro grupo, no qual não será administrado qualquer medicamento antes da realização do LASER**, sem com isso, trazer qualquer prejuízo ao seu tratamento.

Em qualquer momento do estudo, ou ainda no momento da entrevista prévia, o paciente pode se recusar a participar da pesquisa ou dela sair, sem que haja a necessidade de explicar seus motivos de forma verbal ou escrita, garantindo ainda a manutenção de todos os seus cuidados, sem haver qualquer forma de penalização devido à sua saída.

Há também, a garantia por parte dos examinadores do sigilo de todas as informações coletadas durante a pesquisa, bem como daquelas contidas no prontuário, preservando assim, a privacidade dos pacientes.

Não há qualquer forma de ressarcimento de despesas decorrentes da participação na pesquisa, uma vez que se trata de procedimento complementar ao que já estaria rotineiramente agendado, não gerando por outro lado, quaisquer custos adicionais para o paciente.

Quaisquer complicações ou efeitos colaterais decorrentes dos medicamentos usados na pesquisa, bem com do procedimento de fotocoagulação retiniana, serão tratados nas dependências do HCFMRP, em suas áreas específicas, sem qualquer ônus para o paciente.

Declaro que compreendi, estou satisfeito com as informações e de acordo com os termos contidos neste termo, ainda declarando que assinei (2) duas cópias de igual conteúdo, e uma destas foi dada a mim pelos médicos pesquisadores.

Paciente: _____
RH: _____

Pesquisador: _____
RG: _____

Testemunha: _____
RG: _____

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 200__.

ANEXO 3

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE DOR À FOTOCOAGULAÇÃO

Registro Hospitalar: _____

DATA: _____

Nome: _____

Idade: _____

Sexo: _____

Primeiro Olho: (OD) (OE)

Número de tiros: _____

Exposição: _____

Potência: _____

Mira: _____

Intervenção: (1) (2) (3)

Segundo Olho: (OD) (OE)

Número de tiros: _____

Exposição: _____

Potência: _____

Mira: _____

Intervenção: (1) (2) (3)

(1)-Diclofenaco (2)-Placebo (3)-Nada

GRUPO DO PACIENTE: (I) (II) (III)

ANEXO 4

RESULTADO TOTAL DOS PACIENTES

SEXO	OLHO	TIROS	SPOT(μ)	DURAÇÃO (MS)	POTENCIA (mW)	INTERVENÇÃO	VAS
M	OD	800	300	0,15	350	P	22
	OE	775	300	0,15	350	D	10
M	OD	824	300	0,15	300	D	64
	OE	838	300	0,15	300	P	95
M	OD	780	300	0,15	300	D	23
	OE	773	300	0,15	300	N	58
F	OD	837	300	0,15	300	D	35
	OE	708	300	0,15	350	P	43
F	OD	608	300	0,15	550	N	90
	OE	884	300	0,15	300	D	50
M	OE	745	300	0,15	350	D	51
	OD	728	300	0,15	300	N	66
F	OD	705	300	0,15	300	N	20
	OE	630	300	0,15	350	D	18
M	OE	750	300	0,15	300	P	21
	OD	720	300	0,15	400	D	7
F	OE	720	300	0,15	300	N	66
	OD	780	300	0,15	300	D	6
M	OD	590	300	0,15	350	N	40
	OE	630	300	0,15	350	D	22
M	OD	710	300	0,15	350	D	20
	OE	650	300	0,15	350	P	81
M	OD	680	300	0,15	350	N	55
	OE	670	300	0,15	350	D	20
F	OD	756	300	0,15	350	P	21
	OE	625	300	0,15	350	D	18
F	OD	693	300	0,15	350	P	10
	OE	800	300	0,15	350	D	2
F	OD	750	300	0,15	350	P	59
	OE	715	300	0,15	350	D	28
F	OD	624	300	0,15	350	D	35
	OE	638	300	0,15	350	P	15
M	OE	650	300	0,15	350	D	27
	OD	719	300	0,15	350	P	44
F	OD	655	300	0,15	350	D	30
	OE	621	300	0,15	350	N	86
M	OD	750	300	0,15	300	D	60
	OE	650	300	0,15	300	N	59

continua

conclusão

SEXO	OLHO	TIROS	SPOT(μ)	DURAÇÃO (MS)	POTENCIA (mW)	INTERVENÇÃO	VAS
F	OE	746	300	0,15	350	D	13
	OD	718	300	0,15	350	N	28
F	OE	684	300	0,15	350	N	51
	OD	655	300	0,15	300	P	66
M	OD	630	300	0,15	350	P	47
	OE	645	300	0,15	300	N	64
F	OE	620	300	0,15	300	P	45
	OD	329	300	0,15	350	N	61
M	OE	600	300	0,15	300	N	25
	OD	606	300	0,15	300	P	35
F	OE	647	300	0,15	300	P	5
	OD	688	300	0,15	300	N	33
F	OD	505	300	0,15	300	P	65
	OE	678	300	0,15	300	N	37
M	OE	617	300	0,15	300	N	61
	OD	599	300	0,15	300	P	54
F	OD	635	300	0,15	350	N	79
	OE	576	300	0,15	300	P	39
F	OE	608	300	0,15	350	P	10
	OD	729	300	0,15	300	N	94
F	OE	553	300	0,15	350	N	76
	OD	588	300	0,15	350	P	52

SEXO: (M)-MASCULINO; (F)-FEMININO

OLHO:(OD)-OLHO DIREITO; (OE)-OLHO ESQUERDO

SPOT: 300 micras

TEMPO: 0,15 milisegundos

POTÊNCIA: mili Watts

INTERVENÇÃO:(D)-DICLOFENACO; (P)-PLACEBO; (N)-NENHUMA MEDICAÇÃO

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

Avaliação do efeito analgésico do diclofenaco potássico, em pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa, submetidos à panfotocoagulação retiniana.

Evaluation of analgesic effect of the potassium diclofenac in patients with proliferative diabetic retinopathy, treated by retinal photocoagulation.

Alexandre de Faria Rodrigues; Felipe P. Paes Almeida; André Messias; Daniel da Rocha Lucena; Rodrigo Jorge

Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Endereço para Correspondência:

Prof. Dr. Rodrigo Jorge - Av. Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre – CEP: 14049-900 –
Ribeirão Preto – SP – Fone: 16-3602-2862 – Fax: 16-3602-2860 – e-mail:
rjorge@fmrp.usp.br

RESUMO

Objetivos: Determinar o efeito analgésico do diclofenaco de potássio em pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa submetidos à fotocoagulação retiniana.

Métodos: Foi realizada avaliação prospectiva de 30 pacientes do Ambulatório de Oftalmologia do HCFMRP-USP, diabéticos, virgens de tratamento, portadores de retinopatia diabética proliferativa bilateral, submetidos à fotocoagulação retiniana na retina nasal de cada olho, nos quais antes da panfotocoagulação do primeiro olho era oferecido diclofenaco ou placebo, usando-se no outro olho a opção terapêutica não utilizada no primeiro olho. Posteriormente, esses foram avaliados por meio de questionário VAS modificada para o estudo para se determinar a ação analgésica do diclofenaco potássico durante a fotocoagulação. Foi feita análise estatística com nível de significância de 5%. **Resultados:** Foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os valores de VAS dos pacientes em cujos olhos foi dispensado o diclofenaco e aqueles que receberam placebo ($p < 0.0001$). **Conclusão:** O diclofenaco de potássio mostrou-se eficaz na analgesia dos pacientes diabéticos submetidos à panfotocoagulação retiniana.

Palavras chave: dor, fotocoagulação retiniana, diclofenaco de potássio.

ABSTRACT

Objectives: To determine the analgesic effect of potassium diclofenac in patients with proliferative diabetic retinopathy, treated by retinal photocoagulation. **Methods:** Prospective evaluation of 30 patients of ophthalmologic clinic of the HCFMRP-USP with bilateral proliferative diabetic retinopathy, non previously treated were submitted to retinal photocoagulation at nasal retina, in which before photocoagulation of the first eye was offered diclofenac or placebo using in the other eye, the drug non used on the first one. Lately they were evaluated by VAS scale modified for the study to determine the analgesic effect of the potassium diclofenac during the photocoagulation. The 5% significance level was used in the statistical analysis. **Results:** We found significant statistical difference among VAS scores between patients that received diclofenac and those that received placebo ($p < 0.0001$). **Conclusion:** The potassium diclofenac was shown efficient in analgesia of diabetic patients underwent to retinal photocoagulation.

Keywords: pain, retinal photocoagulation, potassium diclofenac.

INTRODUÇÃO

O diabetes é hoje uma pandemia, que leva a óbito aproximadamente 2,8 milhões de pessoas por ano, sendo que a OMS espera para o ano de 2025, uma população mundial de 300 milhões de pessoas com a doença⁽¹⁾, vivendo, sobretudo, nos países mais pobres, com 10% dos custos totais em saúde pública diretamente ligados a ela⁽²⁾. Pacientes com retinopatia diabética têm risco, cerca de vinte vezes maior, de desenvolver cegueira do que indivíduos não diabéticos⁽³⁾, sendo também que 4,8% de todos os casos de cegueira no mundo são relacionados à mesma⁽⁴⁾. Nos Estados Unidos, o custo total associado à retinopatia diabética e a suas complicações chega a 2,8 bilhões de dólares anuais⁽⁵⁾.

A panfotocoagulação retiniana, sobretudo em olhos com retinopatia diabética e características de alto risco, mostrou-se eficaz e reduz em 50% o risco de baixa de acuidade visual severa, enquanto que olhos não tratados tiveram um risco de 33% de perda visual severa em três anos, segundo os dados do DRS, que preconiza também entre 800 a 1600 tiros de laser de argônio, com 500 μ de tamanho de mira de forma difusa na retina periférica⁽⁶⁾.

Apesar de altamente subjetiva, difícil de avaliar quantitativamente e dependente de fatores diversos, a dor é uma importante complicação relacionada à fotocoagulação retiniana, nas mais variadas fases do procedimento⁽⁷⁾. Tentou-se identificar áreas onde a sensação dolorosa fosse maior, bem como as características do fenômeno álgico, que foi descrito como dor severa, intra ou periocular, mais proeminente no quadrante temporal superior (particularmente nas regiões de 3, 6, 9 e 12 horas, sendo essas as regiões correspondentes aos nervos ciliares longos) e anterior ao equador, frequentemente irradiada para a pálpebra superior ipsilateral, frente, e nas regiões parietal e temporal, tendo a margem orbitária superior e a região temporal imediatamente ao lado do canto lateral especialmente dolorosas⁽⁸⁾.

Como tentativa de diminuição álgica durante o procedimento, buscou-se modificar a configuração do pulso do laser usado, alterando-se a forma de entrega da energia selecionada com mudança na forma da onda do laser⁽⁹⁾ e também a redução do tempo de exposição com proporcional aumento de potência, com melhora da dor⁽¹⁰⁾.

Fármacos e vias também já foram utilizados para se atingir a analgesia durante a panfotocoagulação: injetáveis, através de injeções peri ou retrobulbar de lidocaína 1% e ropivacaína 0,2%⁽⁸⁾, intramusculares, sub-tenonianos e subconjuntivais com os mesmos fármacos já citados^(11,12,13,14), além de uso tópico e oral de antiinflamatórios não hormonais (AINES) com algum poder analgésico, ansiolíticos (separados ou em combinação) e até mesmo analgésicos inaláveis⁽¹⁵⁾.

Drogas como o diclofenaco de potássio, um derivado do ácido fenilacético, pertencente ao grupo dos AINES, que são substâncias com propriedades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias com ação na inibição não seletiva da COX 1 e 2, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxane e via da lipooxigenase^(16,17), com potência analgésica superior à da Indometacina, Nimesulida, Aspirina, do Naproxeno e Paracetamol em dores como: dentalgia, lombalgia, cefaléia, estados gripais febris e dismenorréia, e apesar de ser classificado como um analgésico suave, em alguns tipos de dor, como as pós-operatórias, ele pode ter eficácia superior aos opióides, devido ao rápido início de ação e efeito prolongado^(17,18). Alterações gastrointestinais como náuseas, vômitos, dispepsia, dor abdominal e gastrite são os efeitos colaterais mais comumente observados com doses únicas do medicamento^(17,18).

O presente estudo se faz necessário para se tentar desenvolver alternativas que possam aliviar a sensação dolorosa experimentada pelos pacientes diabéticos em regime de fotocoagulação retiniana, reduzindo sua sensação dolorosa, fazendo, assim, com que os mesmos possam realizar o tratamento de forma mais completa, diminuindo os riscos de cegueira pelo diabetes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Após a aprovação pelo CEP-HCFMRP, os pacientes participantes do estudo foram atendidos no ambulatório de Oftalmologia onde foi realizada avaliação oftalmológica, sendo que à oftalmoscopia indireta foram observados achados indicativos de retinopatia diabética proliferativa com características de alto risco que necessitariam de panfotocoagulação retiniana.

Após a seleção era agendada uma nova consulta no Setor de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP, quando esses eram orientados, antes da sessão de fotocoagulação, pelo médico que iria realizar a mesma, sobre como seria o procedimento e também era feita uma pequena anamnese referente a alergias medicamentosas sem, contudo, citar nomes de fármacos e sobre problemas de ordem sistêmica, sobretudo gástricos e renais. Os que relataram alguma alergia, sabidamente conhecida ao diclofenaco potássico, a fármacos que não se soubesse o nome, ou ainda efeitos colaterais já ocorridos com os mesmos, foram retirados do estudo. Imediatamente após a realização do questionário era oferecida uma drágea revestida de coloração marrom que continha em seu interior cinquenta miligramas de diclofenaco potássico ou placebo, representado pela sacarina. Os pacientes eram informados pelo pesquisador sobre a realização do estudo se apresentado aos mesmos o TCLE, e a escolha da drágea oferecida era feita por colaboradora da equipe de enfermagem, que definia a intervenção a ser adotada através de sorteio prévio, de forma aleatória, sendo que após a ingestão da drágea havia a anotação do tipo de intervenção aplicada no paciente, a fim de que na próxima sessão fosse dado o outro tipo de drágea, sendo que tal medicação era ofertada ao paciente de 30 a 45 minutos antes do início da panfotocoagulação, visto que esse é o pico de ação do diclofenaco potássico em drágea revestida⁽¹⁸⁾ e também era iniciada a dilatação pupilar do olho a ser tratado com três gotas de colírio de Tropicamida 1%.

A panfotocoagulação foi realizada com um laser de Diodo de estado sólido-verde puro, com comprimento de onda de 532nm, acoplado a uma lâmpada de fenda, sendo o paciente previamente anestesiado topicamente com colírio de Cloridrato de Proximetacaína a 0,5%, uma gota em cada olho imediatamente antes do laser. Após a anestesia tópica, era colocada, por contato de uma pequena gota de hidroximetilcelulose, uma lente do tipo panfundoscópica, sendo que os parâmetros utilizados foram: mira de 300 μ m; duração de disparo de 0,15ms; potência entre 200 a 500mW (menor valor que deixasse a retina com coloração branco-acinzentada), sendo dados entre 600 e 800 tiros no hemisfério nasal, respeitando-se o limite de uma linha vertical imaginária passando sobre o centro do nervo óptico.

Ao término da fotocoagulação, após quinze minutos, outro examinador explicava aos pacientes o funcionamento da VAS desenvolvida para o estudo construída

a partir de uma régua metálica, numerada de zero a cem, com comprimento total de um metro, apoiada em dois suportes laterais de acrílico transparente e com um peso metálico móvel e deslizante sobre a parte metálica da régua com o qual o paciente marcava o seu correspondente numérico doloroso.

Após a tabulação dos dados coletados em planilha eletrônica do tipo Excel[®], a análise estatística foi feita com o uso do programa SPSS[®] 16.0 utilizando-se o teste paramétrico (*t* pareado), com valores de $p < 0.05$ sendo considerados significativos.

Pacientes em que, por qualquer motivo, não se conseguiu terminar de forma satisfatória a sessão de fotocoagulação nasal, não se atingindo o número mínimo de marcas, ou ainda não se conseguindo fazê-las de forma adequada, independentemente da opção terapêutica previamente empregada, foram excluídos do estudo, sem, contudo, haver prejuízo futuro ao seu tratamento ocular.

RESULTADOS

Ao se realizar a análise estatística percebeu-se que a média dos valores obtidos na escala VAS, quando se usava o placebo, ficou em 55.17, enquanto que a média de valores da VAS, quando se usava o diclofenaco, era de 28.03, com médias das diferenças de 27.13 e erro padrão de 3.00. Foi detectada diferença estatisticamente significativa quando se avaliaram os dados referentes aos dois grupos de olhos com as diferentes intervenções (Placebo ou Diclofenaco), com valor de $p < 0.0001$.

DISCUSSÃO

A conduta habitualmente adotada é a realização da fotocoagulação sem qualquer tipo de analgesia prévia, contudo, tal conduta pode acarretar prejuízos na conclusão do procedimento de fotocoagulação devido, entre outros fatores, à dor experimentada pelos pacientes, que limita a área a ser tratada, bem como a intensidade do tratamento. Estudos mostram até 64% dos pacientes não conseguindo terminar seus tratamentos segundo o preconizado pelo DRS, expondo, assim, tais pacientes à perda visual relacionada ao diabetes.⁽¹⁹⁾

Diversos trabalhos têm desenvolvido métodos verbais^(11,14,15) e escritos^(10,16,20) para a anotação por parte do paciente e futura análise estatística dos mesmos, escalas próprias com correspondentes numéricos, ou ainda opiniões pessoais dos pacientes ou examinadores.^(8,21)

A VAS originalmente descrita e suas variações envolvendo anotação manual⁽²⁴⁾ ou ainda reconhecimento de nuances de tons de cinza como a de Scott⁽¹⁶⁾ teriam seu papel limitado neste estudo, uma vez que tais pacientes frequentemente apresentam baixas importâncias de acuidade visual ou pelas alterações retinianas geradas pelo diabetes ou pelo próprio procedimento, o que dificultaria a visualização e conseqüentemente a anotação da dor na escala, por isso fez-se necessária a confecção de uma escala em que mesmo que houvesse dificuldade visual, o paciente poderia quantificar de forma mais objetiva a dor durante o procedimento, uma vez que na escala desenvolvida, o paciente necessitaria apenas da orientação espacial dos dois extremos da escala e seus correspondentes dolorosos, como na VAS originalmente descrita, e o examinador, por sua vez, conseguia, numericamente, determinar a resposta do paciente, graças à divisão da escala em centímetros, eliminando ou mesmo reduzindo erros relacionados à adequação de resultados obtidos através de escala não numerada e conversão dos mesmos em valores mensuráveis⁽²²⁾.

A via oral como forma de administração do diclofenaco foi a escolhida, uma vez que essa parece ser mais prática e segura comparando-a com as demais vias de administração, visto que, mesmo com efeitos colaterais do diclofenaco (sobretudo gastrointestinais), percebe-se que os mesmos são raros e, se presentes, leves com o uso de dose única^(17,18), além da concordância com relação à literatura no que diz respeito à porcentagem de ocorrência de efeitos colaterais com dose única, sendo a deste estudo igual a 6,6%⁽¹⁸⁾. A técnica de analgesia empregada neste estudo é mais segura que a descrita para as injeções peri e retrobulbares^(8,14,21), ou mesmo subtenonianas com anestésicos locais⁽¹¹⁾, devido aos riscos associados aos bloqueios, ou mesmo aos fármacos utilizados. Mais potentes que o uso tópico de diclofenaco sódico⁽¹⁶⁾, uma vez que se, pelo conceito da antecipação analgésica, busca-se o bloqueio no gatilho central de desencadeamento da dor⁽²³⁾, o colírio, tendo sua ação preponderantemente local, não seria capaz de atingir tal objetivo⁽²³⁾ e mais simples que a administração inalatória de

entonox⁽¹⁵⁾ por não requerer nenhum tipo de aparato ou instalação própria para a realização da analgesia, não trazendo também, riscos adicionais ao paciente e ao examinador, uma vez que tal fármaco é mistura de gases e, portanto, não se traduz em medida que possa ser usada corriqueiramente, seja pela pouca praticidade, seja pelo risco de exposição prolongada no examinador. Com relação aos medicamentos utilizados em outros estudos por via oral^(14,20), todos se mostraram com ação analgésica inferior ao diclofenaco demonstrada por estudos comparativos prévios^(17,18).

Quanto aos resultados, todos os estudos que avaliaram numérica ou subjetivamente a redução da dor relacionada à panfotocoagulação, com infiltração anestésica até mesmo subtenoniana, mostraram intensa melhora da dor^(8,11,21), bem como no uso do entonox inalatório⁽¹⁵⁾ e do diclofenaco tópico⁽¹⁶⁾. Contrariando-se os dados da literatura, onde todos os medicamentos usados por via oral, excetuando-se o paracetamol em sua segunda medida⁽²⁰⁾, não foram capazes de demonstrar diferenças estatisticamente significantes quando submetidos à análise estatística, o presente estudo conseguiu estabelecer tal diferença com o diclofenaco potássico usado por via oral.

A diferença das médias entre os pacientes manteve-se em torno de 27.00 como pode ser verificado no Gráfico 1.

CONCLUSÃO

O diclofenaco potássico mostrou-se eficaz na analgesia de pacientes com retinopatia diabética proliferativa submetidos à fotocoagulação retiniana quando comparado ao placebo.

BIBLIOGRAFIA

1. Hermann WH. Diabetes Epidemiology- Guiding Clinical and Public Health practice- The Kelly West award lecture 2006. Diabetes Care. 30(7): 1912-1919, 2007.

2. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 15 (9):1509-1516; 1992.
3. Bennett JC, Plum F. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. Editora Guanabara Koogan S.A. cap. 205, 1391-1413, 1997.
4. WHO. *Prevention of blindness from Diabetes Mellitus. Report of a World Health Organization*. Geneva Switzerland, 2005.
5. Javitt JC, Aiello LP, Bassi LJ, Chiang YP, Canner JK. Detecting and treating retinopathy in patients with type I Diabetes mellitus: savings associated with improved implementation of current guidelines. *Ophthalmology*, 98(10): 1565-1574, 1991.
6. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study findings. DRS report No 8. *Ophthalmology*., 88:583-600, 1981.
7. Hitchings RA. The symptom of ocular pain. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 100(Pt 2): 257-259, 1980.
8. Tomai M, Mizuno K. Distribution of Intra- and Extraocular Pain Induced by Argon Laser Photocoagulation. *Tohoku J. exp Med.*, 142: 427-435, 1984.
9. Friberg TR, Venkatesh S. Alteration of pulse configuration affects the pain response during diode laser photocoagulation. *Lasers in Surgery and Medicine*, 16(4), 380-383, 1995.

10. Al-Hussainy S, Gibson JM. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye*, 22: 96-99, 2008.
11. Stevens JD, Foss AJ, Hamilton AM. No-needle one-quadrant sub-tenon anaesthesia for panretinal photocoagulation. *Eye*, 7(6): 768-71, 1993.
12. Schlote T, Derse M. Subconjunctival anesthesia in contact diode laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmic Surg Lasers*, 32(4): 289-293, 2001.
13. Patel JJ, Jenkins L, Benjamin L, Webber S. Dilated pupils and loss of accommodation following diode panretinal photocoagulation with sub-tenon local anaesthetic in four cases. *Eye*, 16(5): 628-632, 2006.
14. Wu WC, Hsu KH, Chen TL, Hwang YS, Lin KK, Li LM, Shih CP, Lai CC. Interventions for relieving pain associated with panretinal photocoagulation: a prospective randomized trial. *Eye*, 20, 712-719, 2006.
15. Cook HL, Newsom RS, Mensah E, Saeed M, James D, Ffytche TJ. Entonox as an analgesic agent during panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol.*, 86(10): 1107-1108. 2002.
16. Weinberger D, Ron Y, Lichter H, Rosenblat I, Axer-Siegel R, Yassur Y. Analgesic effect of topical sodium diclofenac 0,1% drops during retinal laser photocoagulation. *Br. J. Ophthalmol.*, 84(2): 135-137, 2000.
17. Moore N. Diclofenac Potassium 12.5 mg Tablets for Mild to Moderate Pain and Fever-A Review of Its Pharmacology, Clinical Efficacy and Safety. *Clin Drug Invest*, 27(3): 163-195, 2007.

18. Hofele CM, Gyenes V, Daems LN, Stypula-Ciuba B, Wagener H, Siegel J, Edson K. Efficacy and Tolerability of diclofenac potassium sachets in acute postoperative dental pain: a placebo controlled, randomised comparative study versus diclofenac potassium tablets. *Int J Clin Prat*, 60(3): 300-307, 2006.
19. Bailey CC, Sparrow JM, Grey RHB, Cheng H. The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. II. Proliferative retinopathy. *Eye*, 12(1):77-84, 1998.
20. Vaideanu D, Taylor P, McAndrew P, Hildreth A, Deady JP, Steel DHW. Double masked randomised controlled trial to assess the effectiveness of paracetamol in reducing pain in pain-retinal photocoagulation. *Br.J.Ophthalmol.*, 90(6):713-7, 2006.
21. Kallio H, Uska P, Ummanen P, Aloheimo M, Maunuksela E. Retrobulbar/Peribulbar Block With 0,2% Ropivacaine or 1% Lidocaine for Transscleral Cyclophotocoagulation or Retinal Panphotocoagulation. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 24(4): 341-346, 1999.
22. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The Visual Analogue pain intensity scale: what is moderate pain in milimeters? *Pain*, 72: 95-97, 1997.
23. Woolf CJ, Chong M. Preemptive Analgesia - Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. *Anesth Analg*, 77: 362-79, 1993.
24. Faleiros Sousa FAE, Silva JA. Avaliação e mensuração da dor em contextos clínicos e de pesquisa. *Rev. Dor*, 5(4): 408-429, 2004.

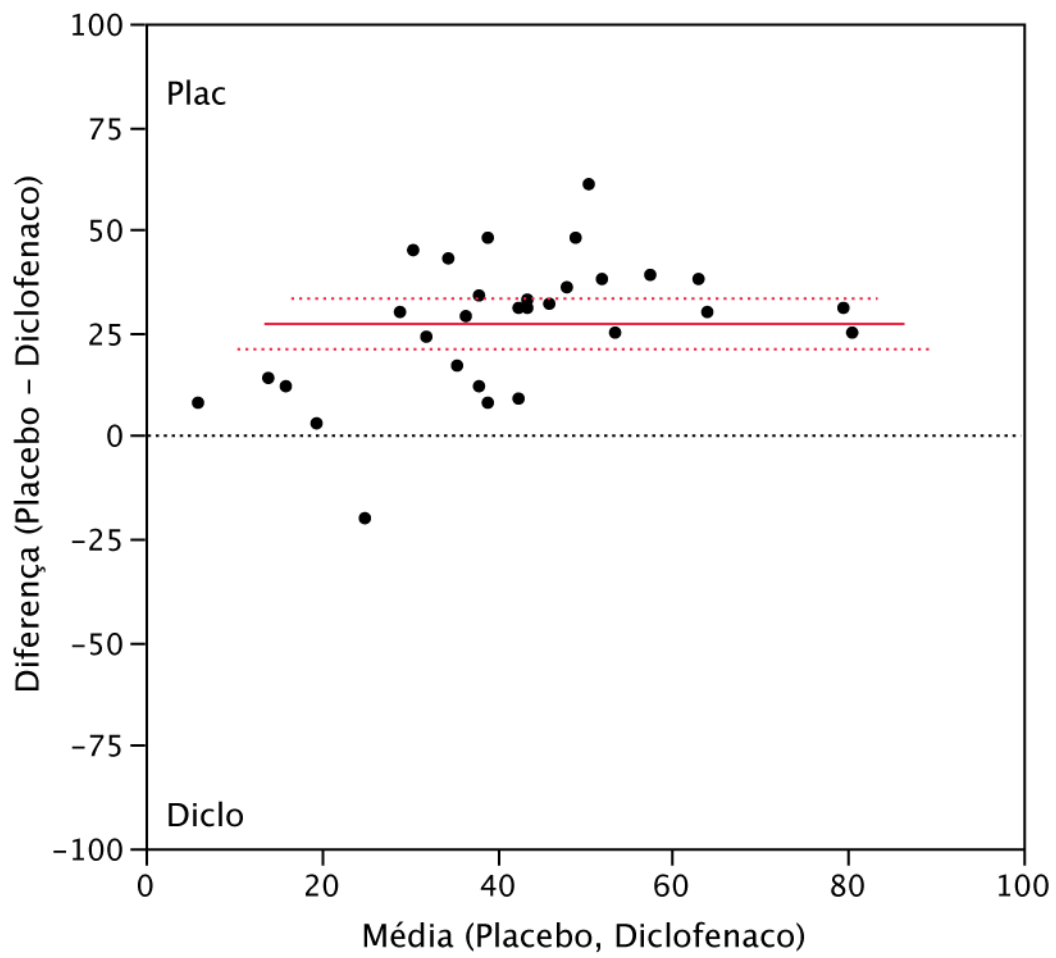


Gráfico 1: Análise dos dados obtidos (Diclofenaco x Placebo).

Tabela 1. Tabela total dos pacientes

PACIENTE	SEXO	IDADE	OLHO	TIROS	MIRA	EXPOSIÇÃO	POTENCIA	FARMACO	VAS
1	M	66	OD	800	300	0,15	350	P	22
			OE	775	300	0,15	350	D	10
2	M	64	OD	824	300	0,15	300	D	64
			OE	838	300	0,15	300	P	95
3	F	62	OD	837	300	0,15	300	D	35
			OE	708	300	0,15	350	P	43
4	M	64	OE	750	300	0,15	300	P	21
			OD	720	300	0,15	400	D	7
5	M	60	OD	710	300	0,15	350	D	20
			OE	650	300	0,15	350	P	81
6	F	49	OD	756	300	0,15	350	P	21
			OE	625	300	0,15	350	D	18
7	F	52	OD	693	300	0,15	350	P	10
			OE	800	300	0,15	350	D	2
8	F	70	OD	750	300	0,15	350	P	59
			OE	715	300	0,15	350	D	28
9	F	58	OD	624	300	0,15	350	D	35
			OE	638	300	0,15	350	P	15
10	M	27	OE	650	300	0,15	350	D	27
			OD	719	300	0,15	350	P	44
11	F	22	OD	657	300	0,15	350	D	15
			OE	614	300	0,15	350	P	63
12	M	58	OD	712	300	0,15	400	D	27
			OE	699	300	0,15	400	P	60
13	M	59	OD	701	300	0,15	350	D	33
			OE	688	300	0,15	300	P	71
14	F	51	OD	645	300	0,15	350	D	14
			OE	618	300	0,15	350	P	44
15	M	62	OD	633	300	0,15	300	D	38
			OE	697	300	0,15	300	P	47
16	F	60	OE	603	300	0,15	350	D	38
			OD	631	300	0,15	350	P	77
17	F	63	OE	611	300	0,15	350	D	30
			OD	606	300	0,15	400	P	66
18	M	49	OD	622	300	0,15	400	P	58
			OE	615	300	0,15	400	D	27
19	M	48	OD	642	300	0,15	350	P	44
			OE	708	300	0,15	350	D	32
20	F	45	OD	611	300	0,15	300	P	79
			OE	639	300	0,15	300	D	49
21	M	58	OE	618	300	0,15	350	P	62
			OD	681	300	0,15	350	D	30
22	M	56	OE	647	300	0,15	350	P	66
			OD	634	300	0,15	400	D	41
23	F	61	OE	702	300	0,15	400	P	93
			OD	714	300	0,15	400	D	68
24	F	54	OD	739	300	0,15	400	P	82
			OE	744	300	0,15	400	D	44
25	M	28	OE	608	300	0,15	300	D	21
			OD	633	300	0,15	300	P	55
26	F	60	OE	683	300	0,15	350	D	13
			OD	655	300	0,15	350	P	56
27	F	46	OD	613	300	0,15	300	D	8
			OE	644	300	0,15	300	P	53
28	F	66	OE	672	300	0,15	300	P	44
			OD	618	300	0,15	300	D	20
29	M	34	OE	614	300	0,15	300	P	51
			OD	638	300	0,15	300	D	22
30	M	62	OE	703	300	0,15	300	P	73
			OD	671	300	0,15	350	D	25

SEXO: (M)-MASCULINO; (F)-FEMININO**OLHO:(OD)-OLHO DIREITO; (OE)-OLHO ESQUERDO****SPOT: 300 micras****TEMPO: 0,15 milisegundos****POTÊNCIA: mili Watts****INTERVENÇÃO:(D)-DICLOFENACO; (P)-PLACEBO**