

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RAFAELA CESÁRIO PEREIRA MALUF

**COMPARAÇÃO DA ANALGESIA VIA ORAL *VERSUS* ANALGESIA TÓPICA
OCULAR DURANTE PROCEDIMENTO DE INJEÇÃO INTRAVÍTREA**

CURITIBA

2017

RAFAELA CESÁRIO PEREIRA MALUF

**COMPARAÇÃO DA ANALGESIA VIA ORAL *VERSUS* ANALGESIA TÓPICA
OCULAR DURANTE PROCEDIMENTO DE INJEÇÃO INTRAVÍTREA**

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Especialista em Oftalmologia, no Curso de Especialização em Oftalmologia, Setor de Cabeça e Pescoço, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Tereza Ramos Moreira
Coorientador: Dr. Alexandre Grandinet

CURITIBA

2017

COMPARAÇÃO DA ANALGESIA VIA ORAL *VERSUS* ANALGESIA TÓPICA OCULAR DURANTE PROCEDIMENTO DE INJEÇÃO INTRAVÍTREA

Rafaela Cesário Pereira Maluf*

RESUMO

Atualmente existem poucos trabalhos referentes à analgesia preemptiva em procedimentos de injeção intraocular. O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos analgésicos do Paracetamol 750 mg via oral comparado ao uso tópico de cetorolaco de trometamina. Pacientes que receberiam injeção intra ocular foram divididos de forma randomizada em 3 grupos: Grupo A – 8 pacientes receberam paracetamol 750mg via oral + colírio placebo, Grupo B – 8 pacientes receberam placebo via oral + colírio cetorolaco de trometamina e Grupo C – 8 pacientes receberam colírio e medicação via oral, placebos – todos os grupos receberam colírio anestésico previamente à injeção. As doenças retinianas encontradas na amostra desse estudo, com indicação de injeção intravítrea de antiangiogênico, foram as seguintes: 9 (37,5%) apresentavam retinopatia diabética, 7 (29,2%) degeneração macular relacionada à idade (DMRI) – forma exsudativa, 2 (8,3%) oclusão vascular, 1 (4,2%) membrana neovascular subretiniana. Nos grupos A e B 28,5% e 25% apresentaram ausência de dor, respectivamente, enquanto no grupo C todos apresentaram alguma intensidade de dor. Porém as diferenças não foram estatisticamente significativas.

Palavras-chave: dor, injeção intraocular, analgesia tópica, analgesia via oral

ABSTRACT

There are currently few studies regarding preemptive analgesia in intraocular injection procedures. The objective of this study was to evaluate the analgesic effects of oral acetaminophen 750 mg compared to topical use of tromethamine hydrochloride. Patients receiving intraocular injection were randomized into 3 groups: Group A - 8 patients received paracetamol 750mg oral + placebo drops, Group B - 8 patients received oral placebo + ketorolac eye drops of tromethamine and Group C - 8 patients received Eye drops and oral medication, both placebo - all groups received anesthetic eye drops prior to injection. The retinal diseases found in the study sample, with intravitreal injection of antiangiogenic, were as follows: 9 (37.5%) had diabetic retinopathy, 7 (29.2%) age-related macular degeneration (AMD) - exudative form, 2 (8.3%) vascular occlusion, 1 (4.2%) subretinal neovascular membrane. In groups A and B 28.5% and 25% presented no pain, respectively, while in group C all presented some pain intensity. However, the differences were not statistically significant.

Key words: pain, intraocular injection, topical analgesia, oral analgesia

1 INTRODUÇÃO

As injeções intravítreas são utilizadas há mais de 50 anos, sendo inicialmente restritas à aplicações de antibióticos, agentes antivirais e gases em raras situações (retinites, endoftalmite, descolamento de retina, hemorragia submacular)¹⁻³.

As injeções intravítreas têm mudado o curso natural de diversas retinopatias nos últimos 10 anos, sendo cada vez mais utilizadas. São indicadas para tratamento de doenças vítreoretinianas relacionadas à formação de neovasos, tais como: degeneração macular relacionada à idade – forma exsudativa, membrana neovascular sub-retiniana, retinopatia diabética, oclusões vasculares e glaucoma neovascular⁴⁻⁵. O objetivo é reduzir o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e outros fatores pró-inflamatórios, agravantes dessas doenças^{2-3,6}. Esse procedimento representa uma via direta de liberação da droga no segmento posterior do olho, promovendo rápidos e altos níveis de várias substâncias.

Os primeiros antiangiogênicos a serem utilizados foram o pegaptanib e em seguida o bevacizumabe^{2,4-5,7}. Duas novas drogas foram aprovadas nos últimos anos pela ANVISA: ranibizumabe e aflibercept⁴. Atualmente existem também corticoides disponíveis no mercado, como a triancinolona e implante de liberação lenta de dexametasona.

As medicações antiangiogênicas podem apresentar-se como anticorpos completos ou fragmentos que então, se ligarão aos receptores VEGF. Podem ser administradas mensalmente ou até mesmo a cada 6 semanas, dependendo do agente e sua indicação. O tempo de tratamento depende da resposta do paciente e julgamento clínico, podendo durar vários anos.

Algumas desvantagens das injeções intraoculares são os riscos inerentes ao procedimento, incluindo endoftalmite, toxicidade ocular e retiniana do fármaco, a curta meia vida intraocular de muitas drogas, dor no momento da aplicação, podendo resultar em movimentos bruscos⁸⁻¹², colocando em risco as estruturas oculares e, nos casos dos corticosteroides, aumento da pressão intraocular e desenvolvimento de catarata^{2-3,6}.

O tratamento da dor aguda deve ser realizado de acordo com a intensidade de dor, que pode ser avaliada por escalas visuais ou verbais, e classificada em dor fraca, moderada ou grave, e assim ser indicado o medicamento mais adequado para a intensidade de dor apresentada¹³. São utilizados analgésicos simples, não opioides, associados ou não a opioides fracos ou fortes, de acordo com a escala de dor¹⁴⁻¹⁸.

Analgésicos simples, como dipirona, paracetamol e anti-inflamatórios, são utilizados para dor fraca, isoladamente ou em associação a adjuvantes, assim como para dor moderada ou forte quando associados a opioides¹³. Os analgésicos opioides atuam como agonistas integrais, agonistas parciais ou antagonistas dos receptores opioides, que estão distribuídos amplamente por todo o corpo. O paracetamol é um analgésico não salicilato, não opiáceo de ação central. Acredita-se que produz a analgesia pela elevação do limiar da dor. Pode ser utilizado em associação à codeína, um opioide fraco, para alívio de dor moderada.

Procurando proporcionar melhora do desconforto durante a injeção e, assim, visando também diminuir o risco de movimentos bruscos para segurança durante o procedimento, estudamos os efeitos analgésicos do Paracetamol 750mg via oral comparado ao uso tópico de ceterolaco de trometamina.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O processo de formação do vaso sanguíneo em adultos é conhecido como angiogênese ou neovascularização¹⁹. A angiogênese fisiológica é pouco frequente no adulto e ocorre, sobretudo, no aparelho reprodutor feminino e no curso dos mecanismos de cicatrização²⁰. Pode ocorrer por recrutamento das células progenitoras endoteliais (EPCs) da medula óssea ou por ramificação/extensão dos vasos sanguíneos adjacentes^{19,21}.

Os angioblastos proliferam-se, migram para locais periféricos e diferenciam-se em células endoteliais, que formam as artérias, as veias e os linfáticos. As EPCs são semelhantes aos angioblastos e estão armazenadas na medula óssea e podem ser recrutadas nos tecidos para iniciar a angiogênese. As EPCs participam na substituição das células endoteliais perdidas, na reendotelização dos implantes vasculares e na neovascularização de órgãos isquêmicos, feridas cutâneas e tumores¹⁹. Nos vasos sanguíneos adjacentes, ocorre vasodilatação e permeabilidade aumentada,

degradação da matriz extracelular e migração de células endoteliais¹⁹. As células endoteliais formam, inicialmente, um plexo capilar delicado, que se desenvolve numa rede capilar madura. Apesar da diversidade de fatores que podem participar em várias etapas na angiogênese, o VEGF emerge como o fator de crescimento mais importante, tanto nos tecidos adultos submetidos à angiogênese fisiológica, como na patológica, vista em inflamação crônica, crescimento tumoral, retinopatia diabética e degeneração macular relacionada à idade (DMRI)¹⁹⁻²¹.

O VEGF tem sido identificado em membranas neovasculares, tanto na retinopatia diabética quanto na DMRI, e os níveis intraoculares deste fator estão correlacionados com a gravidade da neovascularização na retinopatia diabética²²⁻²³. Nesta patologia, temos a não perfusão retiniana devido à alteração na microcirculação, própria da microangiopatia diabética, associada à super-regulação do VEGF e da angiogênese retiniana¹⁹. O VEGF pode ser produzido por várias células retinianas, tais como: pericitos, endotelial, Müller e epitélio pigmentar. Além disso, as células endoteliais demonstram alta afinidade a esta proteína, se comparadas a outros tipos de células²². O antagonismo terapêutico do VEGF em modelos animais resultou em significativa inibição da neovascularização da retina e da coroide, assim como na redução da permeabilidade vascular²². A neovascularização possui importante papel em várias doenças oculares, em que o aumento da permeabilidade vascular ou o crescimento de neovasos estão envolvidos, tais como a retinopatia diabética proliferativa, a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) forma exudativa, a retinopatia da prematuridade, o glaucoma neovascular e a oclusão de ramo ou da veia central da retina e o edema macular diabético²⁴⁻²⁵.

Os primeiros estudos de drogas intravítreas foram publicados em 1944 por Van Sallmann et al. evidenciando um tratamento com sucesso de endoftalmite estafilocócica com injeção intravítrea de penicilina. Principalmente a partir da década de 70, o número de publicações utilizando como metodologia a injeção intravítrea tem crescido exponencialmente, com um total de 3355 artigos.

As injeções intravítreas representam uma via direta de liberação de droga no segmento posterior do olho, promovendo níveis altos e instantâneos de várias substâncias, incluindo: antibióticos, antivirais²⁶, antifúngicos, esteroides²⁷ e, mais recentemente, agentes antifator de crescimento vascular endotelial (VEGF)²⁸⁻²⁹.

Atualmente existem poucos trabalhos referentes à analgesia preemptiva em procedimentos de injeção intraocular. Em revisão literária no PubMed foram encontrados 13 estudos randomizados e no Scielo, 1 estudo.

Não foi encontrado na literatura estudos com o uso da medicação paracetamol 750mg como forma de analgesia durante ou após a injeção intravítrea.

3 METODOLOGIA

Pacientes com indicação de injeção intravítrea no Hospital de Clínicas do Paraná e Hospital de Olhos do Paraná, foram avaliados durante e após o procedimento através de um ensaio clínico duplo cego randomizado. Rotineiramente os pacientes recebem anestesia tópica com colírio (Cloridratos de tetracaína e fenilefrina) minutos antes do procedimento. Associados à anestesia tópica, foram utilizados placebos e medicamentos analgésicos (via oral *versus* tópica). Foram selecionados pacientes que preencheram os critérios de inclusão apresentados a seguir: pacientes com retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade do tipo exsudativa, membrana neovascular sub-retiniana, retinopatia diabética com edema macular e oclusões venosas da retina, com indicação de injeção intra-vítrea e idade cronológica superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram: uso de medicamento analgésico sistêmico e tópico por outros motivos, 24hs antes do procedimento, incapacidade de enxergar as escalas visuais, contra indicação ao Paracetamol 750mg e Cetorolaco de Trometamina, gestantes, não aceitar participar, doenças oculares infecciosas e glaucoma neovascular.

Logo após admissão dos pacientes na enfermaria foi aplicado um questionário aos pacientes, pelos residentes responsáveis pela internação.

As medicações em estudo foram administradas no período de internamento, 40 minutos antes da realização do procedimento, pelos residentes do primeiro ano. A seleção dos grupos foi de forma randomizada, através de sorteio utilizando envelopes opacos.

Os participantes foram divididos em 3 grupos: Grupo A – pacientes receberam paracetamol 750mg via oral + colírio placebo (Carmelose sódica), Grupo B – pacientes receberam placebo via oral + colírio cetorolaco de trometamina e Grupo C – pacientes

receberam colírio (carmelose sódica) e medicação via oral, placebos – todos os grupos receberam colírio anestésico previamente à injeção.

Em ambiente hospitalar, os pacientes foram preparados no centro operatório com assepsia e antissepsia periocular com Iodopovidona, colocação de campos estéreis, blefarostato e instilação de colírio anestésico tópico (Cloridratos de tetracaína e fenilefrina) no olho a ser submetido à injeção. Por 1 minuto antes do procedimento, foi mantido cotonete com o colírio anestésico no local onde seria aplicada a medicação intraocular (3,5mm do limbo, medida com um compasso oftalmológico) e então, com agulha 30gauge e seringa 1ml, foram injetadas as medicações indicadas para cada caso. Ao retirar a agulha do local de aplicação, leve pressão na região de inserção foi realizada com cotonete em todos os casos para evitar refluxo medicamentoso. Subsequentemente o médico aplicava a escala analógica visual de dor ao paciente, considerando 0 – ausência de dor, 1 a 3 – dor leve, 4 a 7 – dor moderada, acima de 7 – dor intensa.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

4.1.1 Perfil da amostra

A amostra foi composta por 24 pacientes selecionados aleatoriamente. Cada grupo incluiu oito sujeitos de pesquisa. Do total da amostra, 62,5% eram do gênero feminino. A distribuição por faixa etária foi semelhante, sendo 20,8 % com 60 anos ou menos, 33,3% entre 61 e 70 e 37,5% acima de 60 anos.

As doenças retinianas encontradas na amostra desse estudo, com indicação de injeção intravítrea de antiangiogênico, foram as seguintes: 9 (37,5%) apresentavam retinopatia diabética, 7 (29,2%) degeneração macular relacionada à idade (DMRI) – forma exsudativa, 2 (8,3%) oclusão vascular, 1 (4,2%) membrana neovascular subretiniana e 5 (20,8%) não foram registrados no questionário. Em relação a procedência (tabela 1).

Quanto à procedência, 21 (87,5%) pacientes eram residiam no estado do Paraná e 3 (12,5%) de em outros estados (2 em Santa Catarina e 1 no Mato Grosso).

TABELA 1 - DIAGNÓSTICO DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

| DIAGNÓSTICO | N | % |
|-----------------------|----|------|
| Retinopatia Diabética | 9 | 37,5 |
| Degeneração Macular | 7 | 29,2 |
| Oclusão Vascular | 2 | 8,3 |
| Membrana Neovascular | 1 | 4,2 |
| Sem registro | 5 | 20,8 |
| Total | 24 | 100 |

Entre os 24 pacientes, 45,8% consideravam-se ansiosos, 50% referiram fazer alguma atividade física, 54,2% referiram antecedente de tabagismo e 45,8% de etilismo social.

4.1.2 Comparação entre os grupos

Os grupos A e C apresentavam predomínio do gênero feminino (tabela 2), porém as diferenças não foram estatisticamente significativas. Em todos os grupos a maior parte dos dos pacientes tinha idade inferior a 70 anos (tabela 2).

Observou-se uma distribuição homogênea dos diagnósticos de doenças retinianas entre os três grupos de pacientes (tabela 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a frequência de ansiedade, antecedente de tabagismo, etilismo social, prática de atividade física e uso prévio de medicamento oral (tabela 2).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS SEGUNDO AS VARIÁVEIS ESTUDADAS

| VARIÁVEIS | GRUPOS | | | | | |
|-----------------------------|--------|------|---|------|---|------|
| | A | | B | | C | |
| | n | % | n | % | N | % |
| Gênero ⁽¹⁾ | | | | | | |
| Fem | 6 | 75 | 3 | 37,5 | 6 | 75 |
| Masc | 2 | 25 | 5 | 62,5 | 2 | 25 |
| Faixa etária ⁽¹⁾ | | | | | | |
| <= 60 anos | 3 | 42,9 | 2 | 14,2 | 3 | 42,9 |
| 61 - 70 anos | 2 | 28,6 | 4 | 42,9 | 2 | 28,6 |
| >= 71 anos | 0 | 0 | 2 | 25 | 3 | 37,5 |
| Diagnostico ⁽¹⁾ | | | | | | |
| retinopatia Diabética | 2 | 40 | 4 | 57,1 | 3 | 42,9 |
| Degeneração | 1 | 20 | 3 | 42,9 | 3 | 42,9 |
| Oclusão vascular | 1 | 20 | 0 | 0 | 1 | 14,2 |
| Membrana neovascular | 1 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antecedentes ⁽¹⁾ | | | | | | |
| Ansiedade | 3 | 37,5 | 4 | 50 | 4 | 50 |
| Tabagismo | 4 | 50 | 6 | 75 | 3 | 37,5 |
| Etilismo social | 2 | 25 | 6 | 75 | 3 | 37,5 |
| Atividade física | 6 | 75 | 3 | 37,5 | 3 | 37,5 |
| Antecedentes ⁽¹⁾ | | | | | | |
| Medicação oral | 6 | 87,5 | 7 | 87,5 | 4 | 50 |

| | | | | | | |
|----------------------|---|------|---|------|---|----|
| Medicação para dor | 2 | 25 | 1 | 12,5 | 0 | 0 |
| Injeção intra ocular | 5 | 62,5 | 5 | 62,5 | 6 | 75 |

(1) $p > 0,05$

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao sentimento do paciente após o procedimento, uso de injeção intraocular e outras medicações (tabela 3).

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS SEGUNDO O ESTADO EMOCIONAL DOS PACIENTES APÓS REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO

| SENTIMENTO APÓS INTERVENÇÃO | GRUPOS | | | | | |
|-----------------------------|--------|-----|---|------|---|------|
| | A | | B | | C | |
| | n | % | n | % | N | % |
| Feliz | 0 | 0 | 1 | 12,5 | 0 | 0 |
| Calmos | 8 | 100 | 6 | 75 | 6 | 85,7 |
| Apreensivo | 0 | 0 | 1 | 12,5 | 1 | 14,1 |

NOTA: $p > 0,05$

A tabela 4 mostra resultados da avaliação da intensidade da dor entre os três grupos. Nos grupos A e B 28,6% e 25% apresentaram ausência de dor, respectivamente, enquanto no grupo C todos apresentaram alguma intensidade de dor. Nos grupos A e B os pacientes que referiram dor, todos tiveram dor de intensidade leve, enquanto no grupo C 25% a dor foi de intensidade moderada. Porém as diferenças não foram estatisticamente significativas.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS SEGUNDO AVALIAÇÃO DA DOR

| TIPOS DE DOR | GRUPOS | | | | | |
|--------------|--------|------|---|----|---|----|
| | A | | B | | C | |
| | n | % | n | % | N | % |
| Ausente | 2 | 25,0 | 2 | 25 | 0 | 0 |
| Leve | 5 | 62,5 | 6 | 75 | 6 | 75 |
| Moderada | 1 | 12,5 | 0 | 0 | 2 | 25 |

NOTA: $p > 0,05$

5 DISCUSSÃO

No atual estudo podemos observar que os critérios levantados, como: ansiedade, prática de exercícios físicos, número de injeções prévias realizadas,

idade, sexo e hábitos como tabagismo e etilismo social não apresentaram influência na percepção da dor.

De acordo com um estudo realizado na Turquia, publicado em maio de 2015, assim como em nosso estudo não houve diferença na percepção da dor entre os sexos e idade, sugeriram que de acordo com os resultados obtidos, os pacientes submetidos a injeções intravítras prévias apresentaram menor intensidade de dor, porém sem significância estatística. Este último dado é discordante aos nossos resultados³⁰.

Na comparação dos nossos resultados da escala da dor entre os grupos participantes A, B e C, é possível sugerir que o grupo C, que não recebeu nenhuma analgesia tópica ou sistêmica adicional, além do anestésico tópico, teve 100% dos relatos apresentando algum tipo de dor (leve e moderada). No grupo B, que recebeu medicação adicional tópica ao anestésico tópico, o Cetorolaco de Trometamida, nenhum indivíduo apresentou dor moderada, apenas foram referidas dor leve ou ausente. Observamos que o grupo A, que recebeu Paracetamol 750mg via oral, além do anestésico tópico, teve um caso de dor moderada. De acordo com estes dados e objetivo do estudo, sugere-se que o grupo B apresentou discreta superioridade no controle da dor, não apresentando casos de dor superiores a nota 7, em comparação com o grupo A.

No entanto, esses resultados encontrados não demonstraram diferenças estatísticas significantes ($p > 0,05$) na redução da dor entre os grupos participantes, sendo discordante do que relatou um estudo realizado no Departamento de Oftalmologia da Universidade de Patras, Grécia, que evidencia diminuição da percepção de dor durante a injeção intravítrea nos pacientes que receberam Cetorolaco de Trometamina *versus* placebo, previamente ao procedimento e associados ao colírio anestésico Tetracaína 0.5%.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a descoberta de novas drogas, as injeções intraoculares tornam-se cada vez mais frequentes como opções de tratamentos das doenças retinianas, atuando como alternativa ou coadjuvantes ao tratamento de fotocoagulação em determinadas patologias.

Na maioria dos casos, os tratamentos através de injeções são realizados pelo menos 3 vezes em cada olho, de acordo com a manifestação da doença nos pacientes. Isso gera ansiedade e desconforto, podendo levar no momento do procedimento, a movimentos oculares bruscos e aumentando as chances de refluxo da medicação intraocular, toque na capsula posterior do cristalino e outras complicações. Portanto, como alternativa às diversas formas de anestésias estudadas para reduzir o desconforto dessas injeções, procurando medicamentos mais acessíveis e formas menos agressivas com essa finalidade, os estudos devem ser continuados.

Possivelmente uma das limitações encontradas na nossa análise é devido ao pequeno tamanho da amostra (N=24). O que nos leva a acreditar que a continuidade deste trabalho visando aumentar o número de pacientes estudados, nos trará resultados mais conclusivos, elucidando a real influência das medicações aqui estudadas sobre a dor referida nos pacientes durante o procedimento de injeção intraocular.

REFERÊNCIAS

1. Moisseiev E, Regenbogen M, Rabinovitch T, Barak A, Loewenstein A, Goldstein M. Evaluation of pain during intravitreal Ozurdex injections vs. intravitreal bevacizumab injections. *Eye (Lond)*. 2014 Aug;28(8):980-5.
2. Cohen SM, Billiris-Findlay K, Eichenbaum DA, Pautler SE. Topical lidocaine gel with and without subconjunctival lidocaine injection for intravitreal injection: a within-patient study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014 Jul-Aug;45(4):306-10.
3. Hernandez-Siman J, Marra K, Arroyo J. Sub-conjunctival lidocaine injection before intravitreal injection. *Surv Ophthalmol*. 2014 Nov-Dec;59(6):672-3.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
5. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006 Mar;26(3):275-8.
6. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014 Dec;34 Suppl 12:S1-S18.
7. Moisseiev E, Regenbogen M, Bartfeld Y, Barak A. Evaluation of pain in intravitreal bevacizumab injections. *Curr Eye Res*. 2012 Sep;37(9):813-7.
8. Georgakopoulos CD, Vasilakis PT, Makri OE, Beredima E, Pharmakakis NM. Effect of ketorolac 0.5% drops on patients' pain perception during intravitreal injection procedure. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Oct;28(5):455-8.
9. Sanabria MR, Montero JA, Losada MV, Fernández-Muñoz M, Galindo A, Fernández I, et al. Ocular pain after intravitreal injection. *Curr Eye Res*. 2013 Feb;38(2):278-82.
10. Massamba N, Elluard M, Agoune W, Guyader V, Ingram A, Pasquier B, Knoeri J. Assessment of ocular pain following ranibizumab intravitreal injection. *Acta Ophthalmol*. 2015 May;93(3):e231-2.

11. Güler M, Bilgin B, Çapkın M, Şimşek A, Bilak Ş. Assessment of patient pain experience during intravitreal 27-gauge bevacizumab and 30-gauge ranibizumab injection. *Korean J Ophthalmol*. 2015 Jun;29(3):190-4.
12. Kaderli B, Avci R. Comparison of topical and subconjunctival anesthesia in intravitreal injection administrations. *Eur J Ophthalmol*. 2006 Sep-Oct;16(5):718-21.
13. Da Silva JÁ, Ribeiro-Filho NP. Mensuração da dor clínica: escalas unidimensionais. In: Da Silva JÁ, Ribeiro-Filho NP. *Avaliação e mensuração de dor: pesquisa, teoria e prática*. Ribeirão Preto, SP: FUNPEC; 2006. cap. 13, p. 327-348.
14. Andrade GC, Carvalho AC. Comparison of 3 different anesthetic approaches for intravitreal injections: a prospective randomized trial. *Arq Bras Oftalmol*. 2015 Jan-Feb;78(1):27-31.
15. Gambrell J, Schaal S. Topical anesthesia for intravitreal injection. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012 Jul;9(7):731-3.
16. Blaha GR. Comparison of topical anesthetics for intravitreal injections: a randomized clinical trial. *Retina*. 2012 Jul;32(7):1440.
17. Rifkin L, Schaal S. Shortening ocular pain duration following intravitreal injections. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Nov-Dec;22(6):1008-12.
18. Rifkin L, Schaal S. Factors affecting patients' pain intensity during in office intravitreal injection procedure. *Retina*. 2012 Apr;32(4):696-700.
19. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Tecido de renovação e reparação: regeneração, cicatrização e fibrose. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins e Cotran/Patologia - Bases Patológicas das Doenças*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. cap. 3, p. 91-124.
20. Gisèle S, Rakic JM, Jeanny JC. Degeneração macular relacionada à idade. In: Gisèle S. *DMRI – Degeneração Macular Relacionada à Idade*. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan; 2009. cap. 5, p. 249-446.
21. Ferrara N. Vascular Endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004 Aug;25(4):581-611.

22. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
23. Kvant A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Aug;37(9):1929-34.
24. Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, Wu L, Maia M, Bonafonte S, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for diabetic retinopathy at 24-months: the 2008 Juan Verdaguer Planas lecture. *Curr Diabetes Rev*. 2010 Sep;6(5):313-22.
25. Manzano RPA, Peyman GA, Khan P. et al. Toxicidade intravítrea do bevacizumab (Avastin®). *Retina*. 2006;26:257-61, 2006.
26. Taskintuna I, Rahhal FM, Arevalo JF, Munguia D, Banker AS, De Clercq E, et al. Low-dose intravitreal cidofovir (HPMPC) therapy of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1997 Jun;104(6):1049-57.
27. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA. Intravitreal injection versus sub-tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Oct;46(10):3845-9.
28. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
29. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2805-16.
30. Moisseiev E, Regenbogen M, Bartfeld Y; Barak A. Evaluation of pain in intravitreal bevacizumab injections. *Curr Eye Res*. 2012 Sep;37(9):813-7.