

Ação do anestésico tópico diluído e da mitomicina sobre a sintomatologia e re-epitelização corneana no pós-operatório da ceratectomia fotorrefrativa

The action of topic diluted anesthetic and mitomycin on the symptomatology and corneal re-epithelialization at postoperative photorefractive keratectomy

Ana Carolina Freitas Morais Fortes¹, Edmundo José Velasco Martinelli², Luís Gustavo Ribeiro³, Jesse Haroldo de Nigro Corpa⁴, Fernando Antonio Galhardo Tarcha⁴, José Ricardo Carvalho Lima Rehder⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ação do anestésico tópico proximetacaína diluído, sobre a sintomatologia e re-epitelização corneana no pós-operatório de ceratectomia fotorrefrativa (PRK). **Métodos:** Estudo prospectivo, comparativo e duplo cego. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Com (n=32) e Sem (n=24) o uso de mitomicina C 0,02% no intraoperatório (indicada para ametropia igual ou acima que 4 dioptrias). Cada paciente recebeu dois frascos de colírio: um com a lágrima artificial carmelose sódica 0,5% como placebo e o outro com a mesma acrescida do anestésico proximetacaína a 0,125%. A escolha do olho a receber um ou outro colírio foi aleatória. Cada paciente foi questionado, no 1º, 2º e 3º pós-operatórios, sobre o tipo de sintoma apresentado em cada olho e sua intensidade (medida por meio da Escala Analógica Visual de Dor). O estado da re-epitelização corneana de cada olho foi avaliado no 1º e 5º dias pós-operatórios. **Resultados:** Os escores da intensidade da sintomatologia foram significativamente menores nos olhos que utilizaram anestésico, tanto para os pacientes do grupo que recebeu mitomicina como para os pacientes do grupo que não. A diminuição da sintomatologia foi significativamente maior nos olhos que receberam concomitantemente o anestésico e a mitomicina. Ocorreu retardo da re-epitelização corneana em apenas 3 casos do grupo que utilizou mitomicina. **Conclusão:** O anestésico tópico diluído na concentração e posologia propostas neste estudo mostrou-se seguro e não tóxico ao epitélio corneano, proporcionando alívio significativo da sintomatologia pós-operatória do PRK. Quando associados, o anestésico tópico diluído e a mitomicina apresentaram uma ação sinérgica nesse alívio.

Descritores: Anestésicos locais/administração & dosagem; Anestésicos locais/uso terapêutico; Propoxicaína/administração & dosagem; Mitomicina; Ceratectomia fotorrefrativa.

¹ Fellow do Setor de Cirurgia Refrativa, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil;

² Chefe do Setor de Cirurgia Refrativa, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil;

³ Assistente do Setor de Cirurgia Refrativa, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil;

⁴ Colaborador do Setor de Cirurgia Refrativa, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil;

⁵ Professor Titular da Oftalmologia, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em 1/11/2012 - Aceito para publicação em 22/4/2013

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of diluted topic anesthetic proximetacaine on the symptoms and corneal re-epithelialization in postoperative photorefractive keratectomy (PRK). **Methods:** A prospective, comparative and double-blind Study. Patients were divided into two groups: With (n=32) and Without (n=24) the use of Mitomycin C at 0.02% (indicated for eyes with 4 or more diopters). Each patient received two bottles of eye drops one had artificial tear carmellose sodium 0.5%, and other had the same along with 0.125% proximetacaine. The choice of which eye would receive one or another was random. Each patient was asked, at the 1st, 2nd and 3rd postoperative days, about the type of presenting symptom on each eye and its intensity (assessed by Pain Visual Analogue Scale). The corneal re-epithelialization of each eye was evaluated at the first and fifth postoperative days. **Results:** The scores were significantly lower in the eyes in which anesthetic was used for both groups. The decrease in symptomatology was significantly superior in the eyes that received concomitantly the diluted anesthetic and the mitomycin when compared to the eyes that received only the anesthetic. There were only three cases of corneal re-epithelialization retardation in mitomycin group. **Conclusion:** The diluted proximetacaine, at the concentration and dosage proposed in this study, is safe and non-toxic to the corneal epithelium, providing significant relief for PRK postoperative symptoms. When combined, the diluted symptoms.

Keywords: Anesthetics, local/administration & dosage; Anesthetics, local/therapeutic use; Propoxycaine/Administration & dosage; Mitomycin; Photorefractive keratectomy

INTRODUÇÃO

A técnica de ceratectomia fotorrefrativa (PRK) é largamente empregada na correção dos erros refrativos por meio do *excimer laser*. Nessa técnica, a camada epitelial da córnea é removida para aplicação do laser sobre a superfície estromal, o que determinará a correção da ametropia por meio de fotoablação. Com a remoção do epitélio e parte do estroma, as terminações nervosas livres da córnea ficam expostas, o que causa dor considerável no pós-operatório. A dor pós-PRK é normalmente aliviada com o emprego de lente de contato hidrofílica terapêutica, de agentes anti-inflamatórios não esteróides e de analgésicos por via oral^(1,2).

Há estudos na literatura que citam o uso de anestésicos tópicos (“gotas de conforto”) no controle da dor pós-operatória de pacientes submetidos à PRK. A tetracaína a 1,0% se mostrou eficiente no controle da dor pós-PRK, porém só é segura se utilizada restritamente durante as 48 horas iniciais⁽³⁾. A tetracaína reduz a sensibilidade tátil corneana, que é um importante mecanismo de proteção, e é tóxica para a córnea quando utilizada por um tempo prolongado e repetidamente⁽⁴⁾.

A proximetacaína é um anestésico menos tóxico para a córnea que a tetracaína, embora o seu uso crônico e repetido também tenha sido associado com complicações corneanas graves⁽⁵⁻⁷⁾.

Com o emprego de concentrações mais diluídas de proximetacaína tem se procurado reduzir ou eliminar o seu efeito tóxico sobre a córnea. Há estudos que concluíram que a sua utilização na primeira semana pós-PRK era segura em olhos de coelhos⁽⁸⁾ e em olhos de humanos⁽⁹⁾.

Vários estudos⁽¹⁰⁾ indicam que a proximetacaína e outros anestésicos locais podem limitar a permeabilidade do íon sódio através da camada lipídica da membrana da célula nervosa. Esta limitação evita a alteração fundamental necessária para gerar o potencial de ação.

Diversos aspectos demonstram a relevância do presente estudo: (I) a técnica de PRK frequentemente é seguida por dor considerável no pós-operatório. Um estudo⁽³⁾ mostrou que a tetracaína a 1,0% é efetiva no controle dessa dor, mas reduz a sensibilidade tátil corneana e é tóxica quando utilizada por um tempo prolongado e repetidamente⁽⁴⁾. A proximetacaína é um anestésico menos tóxico para a córnea que a tetracaína; (II) o emprego de concentrações mais diluídas de proximetacaína tem reduzido, ou eliminado o seu potencial de toxicidade corneana⁽⁸⁾;

(III) enquanto a tetracaína foi considerada segura se instilada a cada 30 minutos durante as 48 horas iniciais⁽³⁾, a proximetacaína é considerada segura para utilização durante toda a primeira semana pós-PRK⁽⁹⁾; (IV) este estudo é inédito no que se propõe; e (V) poderá trazer resultados de importância para a clínica, a saúde pública e a oftalmologia.

MÉTODOS

Amostra

Participaram deste estudo 56 pacientes de ambos os sexos e com idade entre 20 e 35 anos, do Setor de Cirurgia Refrativa do Instituto de Olhos da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). O critério de inclusão foi a diferença dos equivalentes esféricos, entre os dois olhos, menor que 1,50 dioptrias. Os critérios de exclusão foram: intercorrência intraoperatória em um dos olhos operados, suspensão do uso da medicação em um ou ambos os olhos antes de completado o período de avaliação do trabalho, o não seguimento das orientações relativas ao uso correto dos colírios em estudo e desejo do paciente em não mais participar do estudo. Todos os pacientes se submeteram ao PRK bilateral simultâneo entre os meses de julho de 2012 e agosto de 2012.

Foi utilizada mitomicina C a 0,02% intraoperatória por 20 segundos no procedimento cirúrgico de 32 pacientes, por apresentarem ametropia igual ou acima de 4 dioptrias de equivalente esférico, constituindo o Grupo I; enquanto que em 24 pacientes que apresentaram ametropia abaixo de 4 dioptrias, o procedimento cirúrgico foi realizado sem o uso de mitomicina, constituindo o Grupo II.

A participação de todos os pacientes foi voluntária e levou em consideração os aspectos éticos pertinentes à investigação envolvendo seres humanos, conforme a resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (1996). Este plano foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos da Faculdade de Medicina do ABC (01207212.3.0000.0082). A participação dos pacientes só ocorreu mediante a assinatura de um Termo de consentimento livre e esclarecido.

Procedimento

No dia da cirurgia, os pacientes receberam dois frascos de colírios com os rótulos cobertos por uma fita branca onde estava escrito OD ou OE, um para o olho direito e outro para o olho esquerdo, respectivamente. Um dos frascos continha colírio placebo

de lágrima artificial (Fresh Tears® - carmelose sódica 0,5%, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.) e o outro continha colírio da mesma lágrima artificial contendo anestésico (Anestalcon® - proximetacaína 0,5%, Alcon Labs. do Brasil Ltda.) diluído a 0,125%. Os colírios foram entregues aos pacientes por um assistente do setor que previamente determinou de forma aleatória, e registrou em uma tabela, qual frasco seria utilizado em cada olho de cada paciente, a desconhecimento do médico e do próprio paciente.

Os colírios foram manipulados pelos médicos cirurgiões algumas horas antes das cirurgias. A diluição do colírio anestésico a ¼ (0,125%) em lágrima artificial foi realizada colocando-se 1 ml do anestésico no frasco de 3 ml da lágrima. Esse procedimento foi realizado com rigorosa assepsia. Os pacientes foram orientados a instilar uma gota do colírio previamente selecionado para cada olho, 3 vezes ao dia por 3 dias consecutivos.

A técnica de PRK realizada em centro cirúrgico, em ambos os olhos de todos os 56 pacientes, seguiu o seguinte procedimento: anestesia tópica e antisepsia da região periocular; aplicação da solução salina balanceada congelada por 20 segundos⁽¹¹⁾; marcação de 180 graus no local de retirada do epitélio; remoção do epitélio corneano, feita com espátula romba (mecânica), nos 10 mm centrais. Iniciou-se pela periferia corneana a 1 mm do limbo, de maneira centrípeta, e em seguida realizou-se a fotoablação com o Excimer Laser Nidek EC 5000.

Logo após a fotoablação, aplicou-se MMC 0,2 mg/mL (0,02%) por 20 segundos em toda área tratada. A superfície foi, então, lavada com 20 ml de solução salina balanceada e então, repetiu-se a aplicação da solução salina balanceada congelada por 20 segundos. Colocou-se uma lente de contato terapêutica (LCT) até a completa epitelização.

No pós-operatório foram prescritos, para uso nos dois olhos, além dos colírios do estudo, *Vigamox* - cloridrato de moxifloxacino - Alcon Labs. do Brasil Ltda., colírio de antibiótico de 8/8 horas por 6 dias (iniciando um dia antes da cirurgia), *Acular LS* - ceterolaco de trometamina 0,5% - Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., colírio anti-inflamatório não hormonal de 6/6 horas por 4 dias; *Florate* - acetato de fluormetolona - Alcon Labs. do Brasil Ltda., colírio de corticóide de 8/8 horas por 3 semanas, além de, para uso interno, *Arocoxia 90mg* - etoricoxibe - Merck e Dohme, comprimido anti-inflamatório e analgésico de 12/12 horas por 3 dias. Em todos os pacientes foram colocadas, logo após a cirurgia, lentes de contato terapêuticas hidrofílicas que foram mantidas durante a fase de re-epitelização corneana e retiradas logo após a total recuperação do epitélio.

No dia seguinte à cirurgia, os pacientes foram avaliados biomicroscopicamente quanto à re-epitelização corneana e questionados em relação ao tipo de sintoma apresentado em ambos os olhos.

A intensidade do sintoma em cada olho foi avaliada com o uso da *Escala Analógica Visual de Dor*, adaptada para este estudo por ser simples, objetiva, e sensível para medir a intensidade desses sintomas. Trata-se de uma linha de 10 cm, em que uma das extremidades corresponde ao ponto zero, ou “sem sintoma nenhum” e a extremidade oposta corresponde ao ponto dez, ou “máxima intensidade do sintoma”. O escore da intensidade do sintoma é obtido medindo-se a distância entre a ausência de sintoma, ou o ponto zero, e o local assinalado pelos pacientes (figura 1). Os sintomas foram anotados pelos próprios pacientes ao final do 2º e 3º dias de pós-operatório, uma hora após a última instilação dos colírios em uma folha onde estavam reproduzidas as tabelas graduadas (Figura 2).

No 5º dia pós-PRK, os pacientes retornaram para avaliação da cicatrização corneana e registro das informações realizadas em suas residências e assim completar o escore sintomatológico.

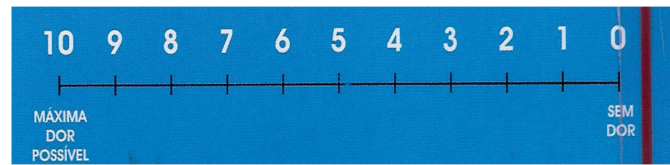


Figura 1: Escala Analógica Visual de Dor adaptada para medir a intensidade dos sintomas pós-operatório

Nome: _____		Data CG: ____/____/____	
2ª Informação Data: ____/____/____		Hora: ____ Sintoma: _____	
OD			
Intensidade	0	1	2
	3	4	5
	6	7	8
	9	10	
OE			
(10 = Máximo Sintoma // 0 = Nenhum Sintoma)			
3ª Informação Data: ____/____/____		Hora: ____ Sintoma: _____	
OD			
Intensidade	0	1	2
	3	4	5
	6	7	8
	9	10	
OE			
(10 = Máximo Sintoma // 0 = Nenhum Sintoma)			

Figura 2: Folha entregue aos pacientes para sinalização das intensidades dos sintomas nos 2º e 3º dia de pós-operatório

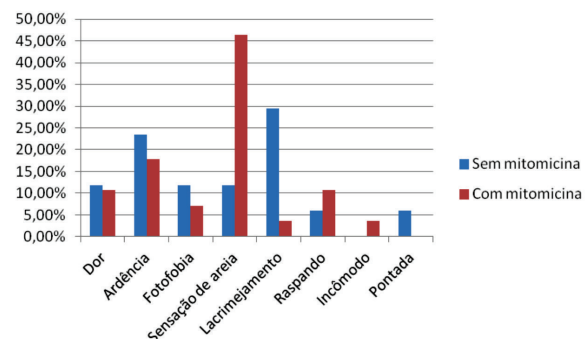
RESULTADOS

Os resultados da análise quantitativa da sintomatologia dos pacientes em cada olho, nos três dias após a cirurgia, foram avaliados empregando-se o software SPSS versão 17.0 (*Statistical Package for Social Sciences*). Os resultados do Grupo I que recebeu mitomicina C 0,02% intraoperatório e do Grupo II que não recebeu mitomicina foram analisados separadamente.

Os sintomas referidos pelos pacientes foram: dor, ardência, fotofobia, sensação de areia, lacrimejamento, raspando, incômodo e pontada. As porcentagens de sintomas (gráfico 1) apresentados pelos pacientes foram calculadas separadamente para os grupos sem e com mitomicina. As maiores diferenças entre os grupos foram no sintoma de lacrimejamento, que foi mais relatado pelos pacientes que não fizeram uso de mitomicina e o sintoma de sensação de areia, que foi mais relatado pelos pacientes que utilizaram mitomicina.

Gráfico 1

Gráfico dec representando a porcentagem de sintomas relatados pelo grupo sem mitomicina (em azul) e pelo grupo com mitomicina (em vermelho)



Grupo I:

Os resultados mostraram que, para os pacientes que receberam mitomicina no intraoperatório, o uso do anestésico proximetacaína tópica diluída na concentração de 0,125% determinou alteração da sintomatologia no pós-operatório de PRK. Os olhos que utilizaram colírio de lágrima artificial com o anestésico tiveram valores na *Escala Analógica Visual* 1,7; 2,5 e 4,0 vezes menores nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK, respectivamente, do que os que utilizaram colírio sem o anestésico; ou seja, os olhos tratados com solução anestésica relataram menor intensidade dos sintomas no pós-operatório de PRK do que os olhos tratados com a solução somente de lágrima artificial (Tabela 1). O teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon mostrou que essas diferenças foram estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$).

Tabela 1
Comparação do efeito do anestésico nos escores de intensidade dos sintomas, de 0 a 10, no 1º, 2º e 3º dia do pós-operatório, medido por meio da Escala Analógica Visual, nos olhos dos pacientes do Grupo I, que receberam mitomicina

	N	M	DP	Mín	Máx	Med	Valor de p
1º dia colírio com anestésico	32	2,91	2,62	0,00	10,00	3,00	$\leq 0,05$
1º dia colírio sem anestésico	32	5,22	2,89	0,00	10,00	5,00	
2º dia colírio com anestésico	32	2,47	2,11	0,00	8,00	2,00	$\leq 0,05$
2º dia colírio sem anestésico	32	5,38	2,59	0,00	10,00	5,00	
3º dia colírio com anestésico	32	1,75	2,02	0,00	8,00	1,00	$\leq 0,05$
3º dia colírio sem anestésico	32	4,00	2,31	0,00	9,00	4,00	

N = número de olhos, M = média, DP = desvio padrão, mín = Valor mínimo, Máx = Valor máximo, MED = Mediana, (p) = diferença significante ($p \leq 0,05$) entre o efeito do anestésico nos escores de intensidade de sintomas entre os olhos dos pacientes nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK

Tabela 3
Comparação dos escores de intensidade dos sintomas, de 0 a 10, entre o 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório, medido por meio da *Escala Analógica Visual*, nos olhos dos pacientes que receberam mitomicina e usaram colírio com anestésico

	N	M	DP	Mín	Máx	MED	Valor de p
1º dia Colírio com anestésico	32	2,91	2,62	0,00	10,00	3,00	$\leq 0,05$
2º dia Colírio com anestésico	32	2,47	2,11	0,00	8,00	2,00	
3º dia Colírio com anestésico	32	1,75	2,02	0,00	8,00	1,00	

N = Número de olhos, M = Média, DP = desvio padrão, Mín = Valor mínimo, Máx = Valor máximo, MED = Mediana, (p) = Diferença significante ($p \leq 0,05$) entre os escores de intensidade de sintomas nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK

Grupo II:

Os resultados mostraram que, para os olhos que não receberam mitomicina, o uso do anestésico proximetacaína tópica diluída na concentração de 0,125% também determinou alteração da sintomatologia no pós-operatório de PRK. Os olhos dos pacientes desse grupo que utilizaram anestésico tiveram valores na *Escala Analógica Visual* 1,7; 2,1 e 1,8 vezes menores nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK, respectivamente, do que os olhos que utilizaram colírio sem o anestésico; ou seja, os olhos tratados com solução anestésica apresentaram menor intensidade dos sintomas no pós-operatório de PRK do que os olhos tratados com a solução de lágrima artificial (Tabela 2). O teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon mostrou que essas diferenças foram estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$).

Tabela 2
Comparação do efeito do anestésico nos escores de intensidade dos sintomas, de 0 a 10, no 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório, medido por meio da Escala Analógica Visual, nos olhos dos pacientes do Grupo I, que receberam mitomicina

	N	M	DP	Mín	Máx	MED	Valor de p
1º dia colírio com anestésico	24	3,71	2,77	0,00	10,00	3,50	$\leq 0,05$
1º dia colírio sem anestésico	24	6,29	2,14	1,00	10,00	6,00	
2º dia colírio com anestésico	24	4,00	2,72	0,00	9,00	3,50	$\leq 0,05$
2º dia colírio sem anestésico	24	7,08	2,15	2,00	10,00	7,50	
3º dia colírio com anestésico	24	3,29	2,05	0,00	7,00	3,00	$\leq 0,05$
3º dia colírio sem anestésico	24	6,00	2,55	1,00	10,00	5,50	

N = Número de olhos, M = Média, DP = desvio padrão, Mín = Valor mínimo, Máx = Valor máximo, MED = Mediana, (p) = Diferença significante ($p \leq 0,05$) entre o efeito do anestésico nos escores de intensidade de sintomas entre os olhos dos pacientes nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK.

Tabela 4
Comparação dos escores de intensidade dos sintomas, de 0 a 10, entre o 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório, medido por meio da *Escala Analógica Visual*, nos olhos dos pacientes que receberam mitomicina e usaram colírio sem anestésico

	N	M	DP	Mín	Max	MED	Valor de p
1º dia Colírio sem anestésico	32	5,22	2,89	0,00	10,00	5,00	$\leq 0,05$
2º dia Colírio sem anestésico	32	5,38	2,59	0,00	10,00	5,00	
3º dia Colírio sem anestésico	32	4,00	2,31	0,00	9,00	4,00	

N = Número de olhos, M = Média, DP = desvio padrão, Mín = Valor mínimo, Max = Valor máximo, MED = Mediana, (p) = Diferença significante ($p \leq 0,05$) entre os escores de intensidade de sintomas nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK

Tabela 5

Comparação dos escores de intensidade dos sintomas, de 0 a 10, entre o 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório, medido por meio da Escala Analógica Visual, nos olhos dos pacientes que não receberam mitomicina e usaram colírio com anestésico

	N	M	DP	Mín	Max	MED	Valor de p
1º dia Colírio com anestésico	24	3,71	2,77	0,00	10,00	3,50	
2º dia Colírio com anestésico	24	4,00	2,72	0,00	9,00	3,50	≥ 0,05
3º dia Colírio com anestésico	24	3,29	2,05	0,00	7,00	3,00	

N = Número de olhos, M = Média, DP = desvio padrão, Mín = Valor mínimo, Max = Valor máximo, MED = Mediana, (p) = Diferença significativa (p≤0,05) entre os escores de intensidade de sintomas nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK

Visando verificar possíveis diferenças entre os três momentos de observação (1º, 2º e 3º dias pós-operatórios) aplicou-se o *Teste de Friedman*, para as variáveis de interesse. Os resultados mostraram que:

1. Para os olhos do Grupo I, cujos pacientes receberam mitomicina intraoperatória, que usaram o anestésico diluído, os escores de sintomas foram progressivamente menores de forma estatisticamente significativa (p≤0,05). Esses olhos tiveram valores 1,5 vezes menores no 2º dia pós-operatório em comparação com o 1º dia; e tiveram valores 2 vezes menores no 3º dia em comparação com o 2º dia. Ou seja, os olhos que receberam mitomicina e solução anestésica apresentaram menor intensidade de dos sintomas a cada dia do pós-operatório de PRK (tabela 3).

2. Para os olhos do Grupo I, cujos pacientes receberam mitomicina intraoperatório, e não usaram o anestésico diluído, os escores na *Escala Analógica Visual* foram iguais no 1º e no 2º dia do pós-operatório de PRK, porém no 3º dia, os escores diminuíram 1,25 vezes de forma estatisticamente significativa (p≤0,05). Ou seja, os olhos que receberam mitomicina sem a solução anestésica apresentaram a mesma intensidade de sintomas no 1º e no 2º dias do pós-operatório de PRK, porém tiveram melhora significativa no 3º dia de pós-operatório de PRK (tabela 4).

3. Para os olhos do Grupo II, cujos pacientes não receberam mitomicina, e que usaram o anestésico diluído, os escores na *Escala Analógica Visual* foram iguais no 1º e no 2º dia do pós-operatório de PRK. Porém, ao 3º dia do pós-operatório de PRK os escores de intensidade de sintomas diminuíram da 1,2 vezes, porém esta diminuição não foi estatisticamente significativa (p≤0,05). Ou seja, os olhos que não receberam mitomicina e foram tratados com a solução anestésica relataram a mesma intensidade de sintomas no 1º e no 2º dias do pós-operatório de PRK, com pequena melhora não significativa estatisticamente no 3º dia de pós-operatório de PRK (tabela 5).

4. Para os olhos que não receberam mitomicina e não usaram o anestésico diluído, os escores de intensidade de sintomas na *Escala Analógica Visual* foram discretamente diferentes nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa (p≤0,05). Os olhos que utilizaram colírio sem o anestésico tiveram valores na *Escala Analógica Visual* 1,25 vezes maiores no 2º dia pós-operatório em comparação com o 1º dia; e tiveram valores 1,4 vezes menores no 3º dia em comparação com o 2º dia. Ou seja, os olhos que não receberam mitomicina e nem a solução anestésica tiveram

Tabela 6

Comparação dos escores de intensidade dos sintomas, de 0 a 10, entre o 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório, medido por meio da Escala Analógica Visual, nos olhos dos pacientes que não receberam mitomicina e usaram colírio sem anestésico

	N	M	DP	Mín	Max	MED	Valor de p
1º dia Colírio sem anestésico	24	6,29	2,14	1,00	10,00	6,00	
2º dia Colírio sem anestésico	24	7,08	2,15	2,00	10,00	7,50	≥ 0,05
3º dia Colírio sem anestésico	24	6,00	2,55	1,00	10,00	5,50	

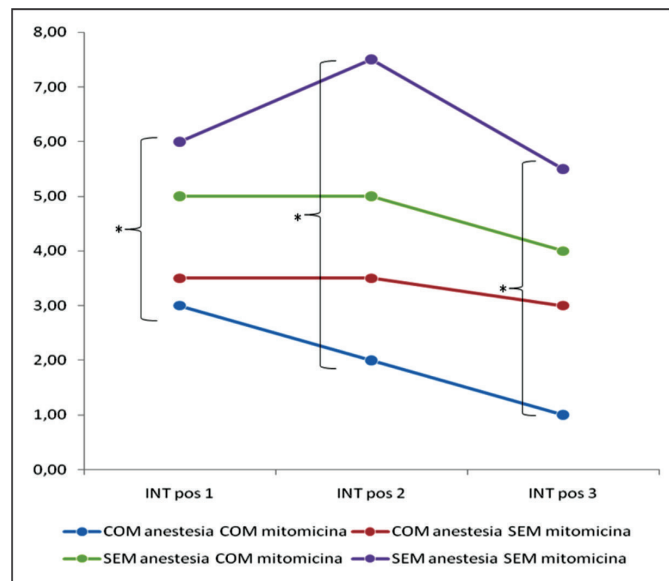
N = Número de olhos, M = Média, DP = desvio padrão, Mín = Valor mínimo, Max = Valor máximo, MED = Mediana, (p) = Diferença significativa (p≤0,05) entre os escores de intensidade de sintomas nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK

pequena piora não significativa da dor no 2º dia do pós-operatório, com pequena melhora também não significativa no 3º dia de pós-operatório de PRK (tabela 6).

• Visão geral

Avaliando-se o comportamento das medianas dos escores dos sintomas dos olhos do Grupo I e Grupo II durante os 3 dias de avaliação (gráfico 2), observou-se maior diminuição

Gráfico 2



Visão geral das medianas dos escores obtidos na *Escala Analógica Visual* para os olhos dos pacientes que receberam mitomicina com anestésico diluído (-●-), para os olhos dos pacientes que receberam mitomicina sem o anestésico diluído (-●-), para os olhos dos pacientes que não receberam mitomicina e usaram anestésico diluído (-●-), e para os olhos dos pacientes que não receberam mitomicina e não usaram anestésico diluído (-●-). No eixo y estão os valores da escala de intensidade de sintomas, de zero a oito, e no eixo x estão os momentos de medida, nos 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório de PRK, respectivamente, da esquerda para a direita. Os asteriscos (*) indicam que as comparações foram significantes estatisticamente (p<0,05)

dos escores de intensidade dos sintomas quando se usou a mitomicina e o anestésico diluído (em azul) seguida da mediana dos olhos em que se usou somente o anestésico (em vermelho). Nos olhos em que se usou apenas a mitomicina, sem o anestésico, houve também uma diminuição dos escores (em verde) em relação aos olhos que não receberam mitomicina ou anestésico (em roxo).

Em relação ao comportamento da epitelização corneana pós-operatória, observou-se retardo de um dia na re-epitelização em três casos do grupo com mitomicina. Em dois destes pacientes, houve um defeito de epitelização com empilhamento de células epiteliais nos olhos que receberam colírio com anestésico. O terceiro paciente evoluiu com úlcera no olho que não recebeu colírio com anestésico.

DISCUSSÃO

Este estudo procurou tratar de dois problemas importantes para os pacientes que são submetidos à técnica de PRK, que são a dor intensa que geralmente acompanha o pós-operatório, e o retardo da re-epitelização corneana. As técnicas normalmente empregadas para aliviar a dor, como o uso de lente de contato hidrofílica terapêutica, de agentes anti-inflamatórios não esteróides e de analgésicos por via oral^(1,2), não têm se mostrado suficientes no controle total da sintomatologia pós-operatória de PRK nem tão pouco no combate ao retardo da re-epitelização corneana.

Verma et al.⁽³⁾ mostraram que o uso de anestésicos tópicos pode ser um meio eficiente no controle da dor pós-operatória de pacientes submetidos à PRK. Eles utilizaram como anestésico a tetracaína a 1,0%, instilada a cada 30 minutos durante as 48 horas iniciais. Essa dose de anestésico foi considerada segura e foi observada uma quantidade pequena de casos de retardo da re-epitelização corneana e/ou complicações com o uso restrito do anestésico aos dois dias iniciais, ainda assim somente no grupo que fez uso de mitomicina.

Entretanto, a dor pós-PRK persiste, geralmente, nos primeiros 4 dias após a cirurgia de PRK e a tetracaína é tóxica para a córnea quando utilizada por um tempo prolongado e repetidamente⁽⁴⁾. Ela reduz a sensibilidade tátil corneana, que é um importante mecanismo de proteção.

A proximetaína é um anestésico menos tóxico para a córnea que a tetracaína, e por isso despertou o interesse em pesquisadores em investigar se o seu uso como anestésico tópico é eficiente e seguro em reduzir a sintomatologia pós-PRK e o retardo da re-epitelização corneana.

O emprego de concentrações mais diluídas de proximetaína tem reduzido, ou eliminado, o seu potencial de toxicidade corneana^(8,12). Porém, o uso indiscriminado do colírio anestésico leva a uma alteração corneana, podendo manifestar-se em diversos graus, desde desepitelizações simples até úlceras de córnea de difícil manejo^(1,13).

Maurice & Singh⁽⁸⁾, em um estudo em olhos de coelhos, mostraram que a instilação de proximetaína a 0,3% por uma semana, não causou ulceração do epitélio corneano, enquanto que, Shahinian et al.⁽⁹⁾, em outro estudo em seres humanos demonstrou que o uso tópico de proximetaína a 0,05% induziu analgesia e não anestesia corneana, não desencadeando toxicidade epitelial corneana e, portanto, sendo considerada dose segura para uso na primeira semana pós-PRK.

A solução de proximetaína diluída a 0,125% no presente estudo comprovou a melhora significativa da sintomatologia pós-operatória de PRK sem interferir na re-

epitelização corneana. Observou-se dentre todos os pacientes voluntários neste estudo, apenas três casos do grupo que recebeu mitomicina que apresentaram um retardo na cicatrização corneana: dois olhos em que a solução anestésica foi empregada, e um no olho em que a solução placebo foi usada. Ou seja, somente uma amostra insignificante estatisticamente no presente trabalho teve retardo na epitelização, o que sugere que esta solução testada é segura em termos de toxicidade epitelial, o que concorda com os dados de Maurice & Singh⁽⁸⁾ e Shahinian et al.⁽⁹⁾.

Neste estudo, os escores, obtidos pela Escala Analógica Visual, foram de forma geral, em quase todos os pacientes testados, condizentes com os da literatura, que diz que, frequentemente, a dor persiste nos primeiros 4 dias após a cirurgia de PRK⁽⁴⁾. Tanto no grupo sem anestesia e com mitomicina, como no grupo sem anestesia e sem mitomicina, e até mesmo no grupo com anestesia e sem mitomicina, as curvas de sintomatologia pós-PRK (gráfico 2) mostram que do 1º ao 3º dia do pós-operatório, os valores continuam basicamente inalterados, com pequenas oscilações. A única curva que mostra um claro declínio, apresentando escores próximos de zero em 72 horas, é a curvas escores do grupo com anestesia e com mitomicina.

A mitomicina C é um antimetabólito, que atua em nível celular, bloqueando a replicação de DNA e RNA e inibindo a síntese protéica; é utilizada em diversas áreas da oftalmologia e recentemente vem sendo empregada como moduladora da resposta cicatricial corneana em cirurgias ópticas/refrativas por *excimer laser*⁽¹⁴⁾. Na análise dos resultados observou-se que a mitomicina C determinou uma diminuição da intensidade dos sintomas mesmo com uso isolado e bastante importante quando associada ao anestésico, demonstrando haver uma sinergia de ação desses dois produtos.

Neste estudo, observou-se algumas limitações como o pequeno número de pacientes, a inclusão somente de pacientes jovens e saudáveis e correção somente de ametropia miópica.

CONCLUSÃO

O anestésico proximetaína diluído pode ser considerada alternativa para o manejo da sintomatologia pós-PRK, apresentando diminuição importante nos escores quando comparado com os grupos sem anestesia. Na concentração e posologia propostas nesse trabalho, a proximetaína mostrou-se dose-segura e não tóxica ao epitélio corneano, havendo poucos casos de retardo na re-epitelização corneana, que parecem estar associados ao uso da mitomicina.

Em associação ao uso de mitomicina, a proximetaína apresentou declínio importante da sintomatologia do 1º ao 3º dia do pós-operatório de PRK, chegando a escores próximos de zero em 72 horas.

REFERÊNCIAS

1. Cherry PM, Tutton MK, Adhikary H, Banerjee D, Garston B, Hayward JM, et al. The treatment of pain following photorefractive keratectomy. *J Refract Corneal Surg.* 1994;10(2 Suppl):S222-5.
2. Tutton MK, Cherry PM, Raj PS, Fsadni MG. Efficacy and safety of topical diclofenac in reducing ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 1996;22(5):536-41.
3. Verma S, Corbett MC, Marshall J. A prospective, randomized, double-masked trial to evaluate the role of topical anesthetics in controlling pain after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology.* 1995;102(12):1918-24.

4. Peyman GA, Rahimy MH, Fernandes ML. Effects of morfine on corneal sensitivity and epithelial wound healing: implications for topical ophthalmic analgesia. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(2):138-41. Comment in *Br J Ophthalmol*. 1995;79(7):710.
5. Rosenwasser GO, Holland S, Pflugfelder SC, Lugo M, Heidemann DG, Culbertson WW, et al. Topical anesthetic abuse. *Ophthalmology*. 1990;97(8):967-72.
6. Marcondes AM. Anestésicos tópicos. In: Vita Sobrinho JB. *Farmacologia & terapêutica ocular*. Rio de Janeiro: Cultura Medica; 1999. p. 29-34.
7. Epstein DL, Paton D. Keratitis from the misuse of corneal anesthetics. *N Engl J Med*. 1968;279(8):396-9.
8. Maurice DM, Singh T. The absence of corneal toxicity with low-level topical anesthesia. *Am J Ophthalmol*. 1985;99(6):691-6.
9. Shahinian L Jr, Jain S, Jager RD, Lin DT, Sanislo SS, Miller JF. Dilute topical proparacaine for pain relief after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1327-32.
10. Arshinoff SA, Mills MD, Haber S. Pharmacotherapy of photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 1996; 22(8):1037-44.
11. Durrie DS. BBS "popsicle" method cools eye's surface. *ASCRS "EyeWorld" Magazine*, Refract Surgery Section, Sep 2003:18.
12. Bisla K, Tanelian DL. Concentration-dependent effects of lidocaine on corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(11):3029-33.
13. Cherry PM. The treatment of pain following excimer laser photorefractive keratectomy: additive effect of local anesthetic drops, topical diclofenac, and bandage soft contact. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(5 suppl):S477-80.
14. Calabresi P, Chabner BA. Antineoplastic agents. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 1247-8

Autor correspondente:

Ana Carolina Freitas Morais Fortes
Rua Capote Valente, nº 500 – apto 3016 – Pinheiros
CEP 05409-000 – São Paulo (SP), Brasil
Tel: (11) 3069-4000 – Celular: (11) 99306-5778
E-mail: carol.fmf@hotmail.com