VINÍCIUS BORGES PORFÍRIO PEREIRA

Dor no pós-operatório da ceratectomia fotorrefrativa (PRK)
com fosfato de codeína 30 mg / paracetamol 500 mg:
ensaio clínico aleatório

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia
Orientador: Prof. Dr. Samir Jacob Bechara

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP.)

São Paulo
2017

VINÍCIUS BORGES PORFÍRIO PEREIRA

Dor no pós-operatório da ceratectomia fotorrefrativa (PRK)
com fosfato de codeína 30 mg / paracetamol 500 mg:
ensaio clínico aleatório

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia
Orientador: Prof. Dr. Samir Jacob Bechara

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP.)

São Paulo
2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Vinicius Borges Porfírio
Dor no pós-operatório da ceratectomia
fotorrefrativa (PRK) com fosfato de codeína 30 mg /
paracetamol 500 mg : ensaio clínico aleatório /
Vinicius Borges Porfírio Pereira. -- São Paulo, 2017.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientador: Samir Jacob Bechara.

Descritores: 1.Ceratectomia fotorrefrativa
2.Lasers de excimer 3.Codeína 4.Ensaio clínico
controlado aleatório 5.Dor 6.Ceratomileuse assistida
por excimer laser in situ

USP/FM/DBD-520/17

DEDICATÓRIA

A gratidão é a memória do coração
(Antístenes – filósofo grego)

Mariana
Antonio
Ricardo e Marina
Vitor e Ricardo Augusto

AGRADECIMENTOS

Aliviar a dor é obra divina.

(Hipócrates)

Professor, Doutor e Orientador, Dr. Samir Jacob Bechara.

Professor, Doutor Renato Garcia.

Professor, Doutor André Torricelli.

Adriana Mukai – Tecnóloga em Oftalmologia e Gestora do Departamento de Cirurgia Refrativa do Hospital das Clínicas de São Paulo.

Regina Ferreira de Almeida – Gestora da Pós-graduação em Oftalmologia do Hospital das Clínicas de São Paulo.

Iranilda.

Ramon e Nina.

Marcelo e Tatianne.

Professor Dr. David E. Uip.

Dr. Dalton Cardoso.

Gleicy.

Andre.

Jorge Marçal.

Maria Borges.

Dra. Maria Cristina Nishiwaki Dantas.

Aos funcionários do Hospital das Clínicas de São Paulo.

Aos pacientes voluntários.

Aos demais amigos do Setor de Cirurgia Refrativa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

INTRODUÇÃO	1
<i>Prevalência de erros refrativos</i>	2
<i>Correção dos erros refrativos</i>	3
<i>Ceratectomia fotorrefrativa (PRK)</i>	3
<i>Laser in situ ceratomileusis (LASIK)</i>	4
<i>PRK e LASIK – técnicas cirúrgicas mais usadas no Brasil</i>	5
<i>Comparação da PRK versus LASIK</i>	5
<i>PRK</i>	6
<i>A PRK tem indicação em grande parte dos pacientes</i>	6
<i>A dor e o desconforto pós-PRK</i>	7
<i>Dor pós-PRK – associação a uma recuperação mais lenta da córnea</i>	7
<i>Mecanismos celulares e moleculares na dor após a PRK</i>	8
<i>Variabilidade da dor em humanos</i>	9
<i>Dor pós-PRK – maior atenção pela comunidade científica nos últimos anos</i>	9
<i>A dor pós-PRK possui várias dimensões e pode ser mensurada por escalas diferentes</i>	10
<i>Escala Visual Análoga (EVA)</i>	10
<i>Inventário resumido da dor (BPI)</i>	11
<i>Questionário McGill de dor (MPQ)</i>	12
<i>Manejo terapêutico da dor no pós-operatório da cirurgia refrativa</i>	12
<i>Terapias farmacológicas empregadas no pós-operatório da cirurgia refrativa</i>	13
<i>Paracetamol</i>	13
<i>Opióides</i>	14
<i>Opióides – precauções</i>	15
<i>Codeína</i>	16
<i>Terapia padrão</i>	17

<i>Uso dos opióides no pós-operatório da PRK.....</i>	17
<i>Codeína e paracetamol</i>	18
<i>Material e métodos</i>	18
CAPÍTULO 1 – REVISÃO DA LITERATURA	20
ARTIGO 1: Opioids for Ocular Pain – a Narrative Review	21
<i>Contexto</i>	22
<i>Tipo de estudo</i>	22
<i>Aspectos éticos</i>	22
OBJETIVOS.....	46
<i>Objetivo geral</i>	47
<i>Objetivos específicos</i>	47
RESULTADOS	48
<i>Visão geral</i>	49
CAPÍTULO 2 – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	50
ARTIGO 2: Codeine plus acetaminophen for pain after photorefractive keratectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial.....	51
<i>Tipo de estudo</i>	52
<i>Aspectos éticos</i>	52
<i>Nomenclatura</i>	52
COMENTÁRIOS CONCLUSIVOS.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
ANEXOS	87
ANEXO A – Escala visual análoga (EVA).....	88
ANEXO B - Inventário Breve de Dor (BPI).....	89
ANEXO C – Questionário da dor McGill.....	91
ANEXO D – Aprovação do comitê de ética.....	92
ANEXO E – Parecer cosubstanciado do CEP.....	94
ANEXO F – TCLE (modelo).....	97

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AINES	Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)
CXCL8	Interleucina-8
D	Dioptrías
E3	European Eye Epidemiology
EE	Equivalente esférico
BPI	Inventário resumido da dor
Epi-LASIK	Epithelial laser in situ keratomileusis
EVA	Escala Visual Análoga
FDGF	Fator de crescimento plaquetário
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
LASIK	Ceratomileuse assistida por excimer laser in situ
MPQ	Questionário McGill de dor
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PRK	Ceratectomia Fotorrefrativa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da ceratectomia fotorrefrativa (PRK).....	4
Figura 2. Esquema da <i>laser in situ ceratomileusis</i> (LASIK).....	5

Pereira VBP. *Dor no pós-operatório da ceratectomia fotorrefrativa (PRK) com fosfato de codeína 30 mg / paracetamol 500 mg: ensaio clínico aleatório* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

RESUMO

Introdução: A ceratectomia fotorrefrativa (PRK) é uma das técnicas de cirurgia refrativa mais empregadas no mundo. Apesar de sua efetividade e segurança no tratamento de miopia, hipermetropia e astigmatismo, a dor permanece ainda como um dos grandes desafios no período pós-operatório da PRK. Embora a associação dos fármacos codeína (opióide oral) e paracetamol (analgésico) seja amplamente empregada no período pós-cirúrgico de várias especialidades médicas, a eficácia e segurança dessa associação não foi avaliada no manejo da dor no pós-PRK. **Objetivo:** O objetivo da presente tese foi testar a combinação codeína + paracetamol no manejo da dor pós-PRK. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico controlado por placebo, randomizado, paralelo e duplo-cego. O subdelineamento é do tipo “*add-on*”, isto é, o grupo da intervenção recebeu a terapia padrão + a intervenção, enquanto o grupo controle recebeu a terapia padrão + placebo. A amostra foi composta por 41 participantes (82 olhos) – por meio do delineamento “olhos pareados” (*paired-eye design*), ou seja, o olho foi a unidade de análise. As cirurgias foram realizadas com duas semanas de intervalo. Um olho recebeu codeína (30 mg) + paracetamol (500 mg) 4x/dia por quatro dias (período A), enquanto o outro olho recebeu placebo 4x/dia por quatro dias (período B). Tanto a alocação (intervenção ou placebo) quanto a ordem (A-B ou B-A) foram aleatorizadas. A dor foi avaliada por meio de três escalas: questionário de dor McGill (MPQ), Inventário Resumido da Dor (BPI) e escala visual análoga (EVA) nos períodos 1, 24, 48 e 72 horas após a cirurgia. O período de seguimento total foi de quatro meses. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi de 30 anos (mín-máx: 22-52), dos quais 67% foram mulheres. Dos 82 olhos inicialmente arrolados no estudo, 80 completaram os quatro meses de seguimento (40 na intervenção e 40 no placebo). Os escores medianos de dor mensurados pela EVA foram significativamente mais baixos no grupo da intervenção comparado com o grupo placebo – durante todo o período do pós-cirúrgico imediato (1-48 horas). Os eventos adversos foram brandos e de fácil manejo clínico; os mais comuns foram sonolência, náusea e constipação. Após um seguimento de quatro meses, não foi observado nenhum retardo na resposta de cicatrização da córnea ou *haze*. **Conclusões:** A combinação de codeína (30mg) e paracetamol (500mg) via oral (4x/dia) é segura e significativamente superior ao placebo para o controle da dor após a PRK. **Descritores:** ceratectomia fotorrefrativa; lasers de excimer; codeína, ensaio clínico aleatório,

dor ceratomileuse assistida por excimer laser in situ

Pereira VBP. *Codeine plus acetaminophen for pain after photorefractive keratectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

SUMMARY

Introduction: Photorefractive keratectomy (PRK) is one of most widely performed types of refractive surgery in the world. In spite of its effectiveness and safety for the treatment of myopia, hypermetropia and astigmatism, pain remains one of the biggest clinical challenges during the early postoperative period after PRK. Although the combination of codeine (an oral opioid) plus acetaminophen (an analgesic) has been widely used during the postoperative period in many medical specialties, both its efficacy and safety have not been formally investigated for pain control after PRK. **Objective:** To carry out a randomized, controlled clinical trial, specifically designed to test whether the combination of codeine + acetaminophen is efficacious and safe for pain control after PRK. **Methods:** Double-blind (patients and outcome assessors), randomized, parallel, placebo-controlled trial. An add-on design was adopted, that is, the intervention group received the standard of care therapy + codeine/acetaminophen, whereas the control group received the standard of care therapy + placebo. The sample encompassed 41 participants (82 eyes) through the “paired-eye design”. In other words, the eye was the unity of analysis. Surgeries were performed two weeks apart. One eye received codeine (30mg) + acetaminophen (500mg) 4x/day for four days (period A), whereas the fellow (control) eye received placebo 4x/day for four days (period B). Both treatments (intervention or placebo) and treatment order (A-B or B-A) were randomly chosen. Pain was assessed at 1, 24, 48 and 72h postoperatively by three scales: visual analogue scale (VAS), McGill Pain Questionnaire (MQP) and Brief Pain Inventory (BPI). The total follow-up period was 4 months. **Results:** The mean age of patients was 30 years (min-max: 22-52) and 67% (27/40) were female. Of the initial 82 eyes, 80 completed the trial (40 in the intervention arm, 40 in the placebo arm). Median pain scores as measured by the VAS were significantly lower during treatment with codeine/acetaminophen compared to the placebo throughout the early postoperative period (1-48h). Virtually identical results were obtained by the MQP and BPI scales, suggesting that the intervention can have a positive impact not only on the pain intensity, but also on the multidimensional aspects of pain, such as interference on activities of daily living as well as emotional status. Adverse events (AEs) were usually mild and easily managed. The most common AEs were drowsiness, nausea and constipation. After a follow-up period of four months, no case of delayed epithelial healing or haze was observed in both treatment arms. **Conclusions:** When added to the standard of care therapy, the oral

combination of codeine (30mg) and acetaminophen (500mg) given 4x/day was safe and significantly superior to placebo for pain control after PRK.

Descriptors: photorefractive keratectomy, excimer laser, codeine, randomized controlled trial, pain, laser in situ

Prevalência de erros refrativos

Os erros refrativos ocorrem pela incapacidade do olho em focar corretamente os raios de luz de um objeto na fóvea. A redução na acuidade visual, resultante de erros refrativos não corrigidos, pode impactar negativamente não somente o aprendizado¹, mas também a produtividade no trabalho², qualidade de vida³ e risco de outras complicações oculares como o descolamento regmatogênico de retina.⁴

A prevalência de erros refrativos na população geral varia com a faixa etária⁵, sexo⁶, ancestralidade⁷ e nível socioeconômico.⁸ Contudo, a evidência suporta de modo irrefutável que erros refrativos são significativos – com inúmeros estudos sugerindo que a miopia, por exemplo, afeta uma a cada quatro pessoas na população mundial.⁹

Enquanto a prevalência de erros refrativos em outros países tem sido documentada de forma abrangente e padronizada^{10,11} os dados no Brasil ainda são relativamente escassos. Os dados do consórcio *European Eye Epidemiology* (E3) revelam uma prevalência geral (ajustada para idade) de 30,6% de miopia, 25,2% de hiperopia e 23,9% de astigmatismo na Europa. Com base nos dados de 2010, estimou-se que a miopia, erro refrativo com maior prevalência nesse continente, afetaria aproximadamente 227 milhões de pessoas. Destas, aproximadamente 20 milhões de europeus estariam em alto risco de desenvolver complicações graves de visão devido ao estágio avançado da miopia.¹¹

No Brasil, a despeito da heterogeneidade clínico-metodológica, a evidência disponível indica que a prevalência de erros refrativos é também bastante elevada. Dados da cidade de Botucatu (São Paulo) indicam que a prevalência de miopia, definida como um equivalente esférico (EE) $< -0,5$, varia de 20 até 29,7% na população com idade entre 20 até 59 anos. Os resultados para astigmatismo são igualmente notáveis: 50,4% da população apresentou cilindro $\leq -0,5$ D.¹²

Corroborando para a noção de que erros refrativos são bastante prevalentes no Brasil, Garcia et al. (2005) investigando uma amostra da cidade de Natal (Rio Grande do Norte), revelaram que a prevalência de hipermetropia na população infantil e adulta foi de 71%.¹³ Esses resultados são congruentes aos achados de nove municípios do centro-oeste do estado de São Paulo, cujas prevalências na população geral foram de 25,3 e 59,7% para miopia e astigmatismo, respectivamente.¹⁴

Correção dos erros refrativos

Atualmente, existem várias opções para a correção dos erros refrativos. Dentre as alternativas menos invasivas, destacam-se os óculos e as lentes de contato. Embora a utilização de óculos possa ser a primeira opção na prática, essa alternativa apresenta limitações práticas, resultados estéticos e funcionais menos favoráveis e dificuldade de adaptação em altas ametropias.

As lentes de contato, apesar de terem alcançado grande popularidade no contexto da correção de erros refrativos nos últimos anos e de maior aceitabilidade estética e corretiva, ainda apresentam possíveis complicações na prática clínica.¹⁵⁻¹⁸ De fato, os estudos em populações brasileiras, por exemplo, apontam que uma proporção significativa dos pacientes não segue de maneira apropriada os cuidados de limpeza e assepsia, podendo ter dificuldades no reconhecimento precoce dos sintomas associados às complicações e à intolerância às lentes.¹⁹

Como alternativa existe a cirurgia refrativa, cujas modalidades têm expandido em número e qualidade nos últimos anos.²⁰ Por exemplo, desde a década de 90 do século passado, várias modalidades têm emergido tendo como referência a ceratectomia fotorrefrativa (PRK, do inglês *photorefractive keratectomy*).

Ceratectomia fotorrefrativa (PRK)

O *excimer laser* (do inglês, *excited dimer laser*) é a base da ceratectomia fotorrefrativa. De acordo com Ambrósio e Wilson (2003), o fundamento da técnica PRK é a aplicação da energia do *excimer laser* para reformatação corneana.²¹ Após a remoção da camada epitelial anterior da córnea, o *excimer laser* é aplicado, causando fotoablação da camada de Bowman e do tecido estromal anterior da córnea.

A precisão da técnica, somada ao dano reduzido nos tecidos adjacentes, torna a PRK uma cirurgia rápida e segura: os pulsos de laser têm uma potência pré-ajustada, resultando em uma profundidade de ablação que varia entre 10 e 100 μm ²² – a depender da magnitude de correção necessária para cada paciente. A cicatrização do epitélio anterior ocorre entre 5 e 7 dias.^{23,24} Um esquema sucinto da técnica PRK está apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Esquema da *ceratectomia fotorrefrativa (PRK)*. Em A, córnea com epitélio íntegro. Em B, desepitelização da córnea. Em C, fotoablação. Em D, córnea no pós-operatório imediato. Fonte: Shutterstock, 2016 (com permissão).

Laser in situ ceratomileusis (LASIK)

Com o objetivo de minimizar o desconforto pré e pós-operatório dos pacientes, algumas modificações estruturais foram adicionadas nas técnicas cirúrgicas discutida acima.²⁵ Neste sentido, a *ceratomileusis in situ* a laser (LASIK) conseguiu grande destaque internacional, e é uma das modalidades de cirurgia refrativa mais empregadas no Brasil – segundo os dados de 2011.²⁶ De fato, diferentemente da PRK, que remove completamente a camada epitelial anterior da córnea, a LASIK cria uma lamela de 100-160 μm de espessura na parte anterior do estroma e epitélio. Essa lamela corneana é criada por meio de um microceratôto ou, mais recentemente, por um laser de femtosegundo, que tem a capacidade de produzir lamelas mais finas. No LASIK a área exposta é, então, fotoablada – sendo posteriormente irrigada com solução salina antes de a lamela ser reposicionado (**Figura 2**).

Figura 2. Esquema da *laser in situ Keratomileusis* (LASIK). Em A, córnea íntegra. Em B, *flap* com pedículo. Em C, fotoablação. Em D, término da fotoablação. Em E, reposicionamento do *flap*. Em F, córnea no pós-operatório imediato. Fonte: Shutterstock, 2016 (com permissão).

PRK e LASIK - técnicas cirúrgicas mais usadas no Brasil

No Brasil, o censo de cirurgia refrativa conduzido em 2011, que determinou as preferências e práticas dos cirurgiões refrativos brasileiros, revelou que as técnicas cirúrgicas mais empregadas são a LASIK e a PRK. Embora a LASIK seja a técnica mais escolhida pelos cirurgiões, a PRK voltou a ser bastante adotada como técnica de escolha nos últimos 10 anos.²⁶

Comparação da PRK versus LASIK

A evidência comparando a eficácia e segurança da PRK *versus* LASIK tem sugerido equivalência das duas modalidades cirúrgicas. Para miopia, a melhor evidência oriunda dos

ensaios clínicos randomizados – apesar de apresentar grandes limitações metodológicas – aponta que os resultados no longo prazo (≥ 12 meses) são similares entre a PRK e a LASIK.²⁷ Similarmente, Settas et al. (2012) concluíram que, a despeito do reduzido número de estudos randomizados, a evidência disponível indica que as técnicas PRK e LASIK são comparáveis em termos de eficácia e segurança para o tratamento de hipermetropia.²⁸

Para a correção de astigmatismo e astigmatismo miópico, uma revisão sistemática de 2005 do *National Institute For Health and clinical Excellence* (NICE, Reino Unido) concluiu que não existem diferenças significantes entre as duas modalidades.²⁹

Desde o ano de 1997, a PRK tem sido realizada na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Devido à nossa linha de pesquisa, a presente tese será focada na PRK. O leitor interessado nos méritos de cada modalidade de modo separado ou no comparativo entre PRK *versus* LASIK pode consultar as revisões sistemáticas prévias e recentes sobre esse tema.²⁷⁻³⁰

PRK

Embora a evidência demonstre que a PRK é eficaz e segura, uma das principais desvantagens dessa técnica cirúrgica, quando comparada às técnicas alternativas como LASIK, seriam os níveis mais elevados de dor no pós-operatório.³¹

Reilly et al. (2010) compararam PRK *versus* epi-LASIK para o manejo de alta miopia, revelando que, após sete dias, a proporção de olhos com alguma dor (mensurada pela escala visual análoga) ainda é relativamente alta na PRK: 2-7%.²⁰

Os achados supracitados são convergentes com os resultados de investigações internacionais, que compararam PRK *versus* LASIK para o tratamento de hipermetropia e astigmatismo hipermetrópico.³²⁻³⁴ Juntos, esses resultados indicam que a dor no curto prazo poderia ser uma desvantagem importante da PRK frente a outras modalidades mais recentes de cirurgia refrativa.

A PRK tem indicação em grande parte dos pacientes

A PRK tem indicações menos específicas de forma geral quando comparadas ao LASIK. De acordo com Silva-Filho et al. (2003), estima-se que mais de 5% dos indivíduos candidatos a cirurgias refrativas apresentem assimetria ou irregularidades corneanas importantes.³⁵ Além da anormalidade na anatomia da córnea, outro ponto a ser ponderado é a

espessura corneal, que tem papel no risco de ectasia após a fotoablação. Pacientes com espessura corneana muito delgada (< 500 micra) podem ser candidatos preferenciais à PRK, uma vez que outras modalidades como a LASIK dependem da criação de uma lamela, que por sua vez demanda uma espessura adequada do leito estromal residual.²¹

Para pacientes praticantes de atividade física, especialmente esportes de contato, ou indivíduos com maior propensão a lesões oculares, a PRK pode ser a técnica de escolha – uma vez que na PRK não há risco de complicações com o retalho epitelial.³⁶ Por não depender da criação de uma lamela composta por epitélio e estroma corneano – típico da LASIK – a técnica PRK altera um número menor de fibras colágenas e está associada, por conseguinte, a uma maior estabilidade corneana.

A dor e o desconforto pós-PRK

No pós-operatório imediato, a PRK está frequentemente associada à dor intensa, sensação de corpo estranho e olho seco. Embora o uso de lentes terapêuticas de contato e fármacos componham a terapêutica padrão para minimizar essa sintomatologia, o grande desconforto e dor intensa são ainda desvantagens importantes da PRK frente às demais modalidades cirúrgicas.^{37,38} Netto et al. (2005) salientam que a magnitude da dor após a PRK estaria associado positivamente com a quantidade de tecido estromal removido. Por sua vez, o volume de tecido estromal removido poderia estar correlacionado com o tempo total de cicatrização.³⁹

Dor pós-PRK - associação a uma recuperação mais lenta da córnea

A grande magnitude de dor observada em alguns pacientes após a PRK poderia ser explicada pelo fato da córnea ser um dos tecidos com maior capacidade de nocicepção do corpo humano. Essa característica seria o resultado de uma altíssima densidade de receptores de dor – na ordem de 7000 nociceptores/ mm^2 – dezena de vezes maior que a dentina e polpa dentária, por exemplo.⁴⁰ Os estudos de imagem por microscopia confocal corroboram essa visão, fornecendo evidências de que os pacientes submetidos às cirurgias refrativas apresentam alterações nervosas bem como anormalidades nos nervos corneanos que se assemelham àsquelas observadas na dor neuropática.⁴¹

Por outro lado, reforçando a importância da lesão física da PRK, a evidência experimental sustenta a hipótese de que, após a cirurgia refrativa, a ruptura das fibras

nervosas da córnea também seria um dos principais fatores causadores de sintomas importantes observados pelos pacientes após a PRK: clarões, halos, diplopia monocular e olhos secos e uma cicatrização mais lenta e reduzida.⁴²⁻⁴⁴

Levando em consideração os experimentos de Cortina et al. (2012), que corroboram a visão de que a remoção do epitélio corneano levaria a transeção das fibras nervosas aferentes⁴⁵, especula-se que a regeneração inadequada de nervos corneanos poderia ser um fator determinante para uma cicatrização reduzida e resposta inflamatória exagerada após a cirurgia refrativa. Assim, alguns autores levantaram a hipótese de que a intensidade da dor pós-PRK poderia estar associada a uma recuperação mais lenta da córnea.⁴⁶

Mecanismos celulares e moleculares na dor após a PRK

A patofisiologia da dor pós-PRK será melhor discutida no Capítulo 1 da presente tese. Em relação aos mecanismos celulares da dor após a cirurgia refrativa, Azar et al. (2012) discutem que presença de uma lesão epitelial relativamente extensa poderia explicar a chance aumentada de dor no pós-operatório dos pacientes submetidos à PRK.⁴⁶ Neste sentido, Tomás-Juan et al. (2015) mencionam que a remoção do epitélio anterior e a ablação do estroma ocasionariam não apenas a ruptura direta de nervos da córnea, mas também a liberação de vários mediadores pró-inflamatórios.⁴⁴

Em relação à migração celular, O'Brien et al. (1998), estudando a dinâmica de macrófagos durante o processo de cicatrização corneana, fornecem evidências adicionais de que os macrófagos desempenhariam um papel crucial no processo de cicatrização da PRK.⁴⁷ De acordo com esses autores, os macrófagos seriam células chave tanto no processo da dor quanto no *haze* transitório, que é observado comumente após a PRK. Netto et al. (2005) reforçam essa noção, enfatizando que, na sequência de eventos celulares pós-PRK, os mediadores inflamatórios produzidos pelo infiltrado celular teriam papel crucial no mecanismo regulatório da cicatrização epitelial corneana.³⁹

Os estudos comparativos entre PRK e LASIK relatam a existência de um aumento significativo tanto da apoptose quanto da proliferação de ceratócitos no período pós-PRK. Além disso, haveria proliferação significativa de miofibroblastos.⁴⁸ Ainda nessa temática, Choi et al. (1998) demonstram que o *haze* seria uma complicação que poderia ser mitigada por meio da inibição da infiltração de células inflamatória na área de ablação. Os achados de Choi et al. (1998) sustentam a ideia de que tanto a perda de ceratócitos na região de ablação quanto o infiltrado inflamatório poderiam ser pivôs na dor, no *haze* e no processo de cicatrização

lenticado após a PRK.⁴⁹

Em relação aos mecanismos moleculares, Garcia et al. (2016) comentam que a dor e a inflamação após a PRK seriam processos complexos e retroalimentados pela liberação de várias citocinas como a interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o fator de crescimento plaquetário (PDGF).³⁷

Recentemente, por meio da análise de 37 pacientes submetidos à PRK, Resan et al. (2016) traçaram o perfil longitudinal agudo de mediadores pró-inflamatórios no pós-operatório da PRK. Esses autores demonstram a importância não apenas da IL-1, mas também o papel agudo (1-24 horas) da elevação nos níveis de interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (CXCL8). Um achado relevante dessa investigação foi a evidência de que a atividade pró-inflamatória parecer ser mais elevada na PRK quando comparada à LASIK.⁵⁰

Variabilidade da dor em humanos

A intensidade da dor é variável em humanos. Os estudos recentes indicam que a sensibilidade à dor é um traço genético com um componente poligênico.⁵¹ Além disso, a intensidade da dor pode depender não apenas do gênero, ancestralidade e temperamento psicológico⁵², mas também da interação entre polimorfismos genéticos, estresse e experiências prévias.⁵³ Assim, a dor em humanos pode ser entendida como um fenômeno tipicamente multifatorial.

Dor pós-PRK – maior atenção da comunidade científica nos últimos anos

Garcia et al. (2016) fazem uma associação comparativa da dor após a PRK com outras condições ou processos fisiológicos. Por exemplo, para alguns pacientes, a intensidade da dor pós-PRK poderia ser comparável àquela observada na amputação da ponta dos dedos ou no parto.⁵⁴

Neste sentido, nos últimos anos, a dor e o manejo nociceptivo dos pacientes têm recebido grande atenção por parte da comunidade médica. A título de exemplo, tem-se o tema de campanha da Sociedade Americana da Dor, que cunhou a frase “Dor como quinto sinal vital”, enfatizando que a avaliação da dor seria tão importante quanto a avaliação dos quatro sinais vitais básicos.^{55,56} Essa campanha reflete uma tendência recente de estabelecer um diagnóstico acurado da dor, o que permite um tratamento anti-nociceptivo adequado, cujo objetivo final é minimizar a intensidade e interferência da dor, maximizando a função física e

psicológica dos pacientes.

A dor pós-PRK possui várias dimensões e pode ser mensurada por escalas diferentes

A dor aguda após a PRK é um achado extremamente comum na prática.³⁸ A evidência sugere que a dor pós-PRK seria resultado não só da atividade neuropática mas também de atividade inflamatória significativa.⁵⁷ A dor pós-PRK inicia-se entre 30-60 minutos após o procedimento, atinge o pico entre 4-6 horas e pode persistir em níveis moderados até severos por 72 horas. O período entre 6-48 horas, portanto, parece ser crítico em termos de dor e qualidade de vida do paciente. Para alguns pacientes a dor pode interferir negativamente não apenas qualidade de vida, mas também nas atividades cotidianas, exercício profissional e lazer.

De acordo com Coghill (2010), a dor é um desfecho subjetivo, com grande coeficiente de variação e influenciado por múltiplos fatores.⁵⁸ Apesar de inúmeros estudos considerarem a dor como um desfecho unidimensional, ou seja, apenas a intensidade é avaliada, os estudos prévios e recentes apontam a necessidade de uma avaliação mais criteriosa e “holística” da dor. Por exemplo, os estudos do Dr. Ronald Melzack, ainda nas décadas de 60 e 70 do século passado, já salientavam o papel de experiências prévias na dor bem como a necessidade de uma avaliação que incluísse não apenas aspectos fisiológicos, mas também culturais, ambientais e emocionais.⁵⁹⁻⁶¹

Assim, diferentes escalas têm sido propostas para uma avaliação mais abrangente das várias dimensões que compõem o fenômeno dor. Dentre as várias escalas de dor, destacam-se a escala visual análoga (EVA), que é unidimensional, e o inventário resumido da dor (BPI) e o questionário de dor McGill, ambas consideradas escalas multidimensionais.

Escala Visual Análoga (EVA)

A escala visual análoga (EVA) é um método simples⁶², e amplamente utilizada em Oftalmologia para avaliar a intensidade da dor ocular.⁶³⁻⁶⁷ Na prática, a EVA consiste em uma linha de 10 cm, cujas extremidades apontam para duas intensidades de dor diametralmente opostas: “nenhuma dor” (0) e “pior dor possível” (10). Ao ser questionado sobre a intensidade ou grau da dor, o respondente indica a posição relativa na linha que mais se aproxima do nível de dor experienciada (Anexo A). Em várias áreas da medicina, existe evidência robusta de que a EVA é sensível, fácil de usar, altamente reprodutível e universal para a quantificação da intensidade da dor.⁶⁸⁻⁷⁰ A principal desvantagem da EVA é a sua avaliação unidimensional, ou

seja, apenas a intensidade da dor é avaliada. Neste sentido, tentativas empíricas têm sido realizadas para quantificar qual seria uma magnitude de redução da dor “cl clinicamente relevante” – com base nos escores da EVA.⁷¹ No ensaio clínico do Capítulo 2 da presente tese, adotou-se a convenção de uma redução igual ou superior a 50%, empregada em estudos sistemáticos sobre a dor pós-cirúrgica tratada com opióides e/ou paracetamol.⁷²

Inventário resumido da dor (BPI)

O inventário resumido da dor (do inglês, BPI, *Brief Pain Inventory*) é uma ferramenta que captura os aspectos da dor experimentada nas últimas 24 horas. O BPI objetiva avaliar não apenas a intensidade, mas também o impacto da dor no desempenho diário do paciente, com ênfase na severidade e no nível de interferência da dor nas atividades cotidianas do indivíduo. Ao contrário da EVA, o BPI antecipa a multidimensionalidade da dor.⁷³

De acordo com o manual oficial desse questionário, esse instrumento foi desenvolvido para incluir itens que capturam a dimensão sensorial da dor – denominada de intensidade ou severidade – e a dimensão reativa da dor, ou seja, a interferência da dor na função diária. Nesse construto, captura-se a variabilidade da dor ao longo do tempo e o quanto a dor interferiu nas atividades gerais, trabalho, deambulação, humor, prazer de viver e sono. Neste sentido, estudos prévios ressaltam que o nível de interferência na função física pode ser mais importante que os níveis de dor.⁷⁴

De acordo com Garcia et al. (2016), os 11 itens que formam o construto do BPI são valorados por meio de subitens. Quatro subitens capturam a intensidade: dor agora (isto é, no presente momento), dor média, pior dor e menor dor. Cada subitem recebe um valor entre 0 (“nenhuma dor”) até 10 (“a pior dor possível”).⁵⁴

No domínio interferência da dor na função, são sete subitens: atividade geral, humor, habilidade em caminhar, trabalho, relações com outras pessoas, sono e prazer de viver. Similarmente, atribuí-se para cada um dos subitens desse domínio um valor entre 0 (“nenhuma interferência”) até 10 (“interferência completa”). O somatório do domínio intensidade tem mínimo de 0 e máximo de 40, enquanto o somatório do domínio interferência tem mínimo de 0 e máximo de 70.

A versão traduzida da BPI para o português do Brasil foi validada e publicada previamente.⁷⁴ Esta é a versão usada no ensaio clínico randomizado do Capítulo 2 dessa tese. A reprodução desse instrumento está apresentada no Anexo B.

Questionário McGill de dor (MPQ)

Os indivíduos que experenciam dor após a PRK têm um risco aumentado de alterações na qualidade de vida, incluindo modificações das relações pessoais e redução nos níveis de atividades gerais cotidianas no período pós-cirúrgico (1-72 horas).^{75,76}

De acordo com Garcia et al. (2016), o questionário McGill de dor (MPQ, *do inglês McGill Pain Questionnaire*) é outra ferramenta multidimensional com o propósito de capturar os diferentes aspectos da dor pós-PRK.⁵⁴ Na MPQ, a dor é capturada por quatro dimensões, nomeadamente: sensorial, afetiva, avaliativa e miscelânea.

Nesse questionário, cada indivíduo inicialmente é avaliado sobre a presença de dor. Em caso positivo, delimita-se o local da dor por meio mapa corporal de Wisconsin, que inclui a apresentação anterior, posterior e lateral do corpo (Anexo C). Posteriormente, a qualidade da dor é mensurada de acordo com os descritores em quatro categorias: (i) dimensão sensorial: expressões que discriminam os aspectos sensoriais da experiência dolorosa; (ii) dimensão afetiva: expressões afetivas e emocionais que sumarizam o sofrimento do indivíduo vítima daquela dor, ou seja, as emoções envolvidas e as reações do sujeito para com a dor, (iii) expressões avaliativas-cognitivas, que capturam a relevância do desconforto global gerado pela presença da dor, isto é, o entendimento da experiência dolorosa do indivíduo e (iv) expressões miscelânea, que são descritores que misturam expressões das três dimensões anteriores.^{77,78}

Cada uma das quatro dimensões é pontuada quantitativamente. A dimensão sensorial varia 0 e 42 pontos, a afetiva entre 0 e 14, a avaliativa entre 0 e 5 e a dimensão miscelânea pode variar entre 0 a 17 pontos. A informação quantitativa total (MPQ total) é computada pelo índice de intensidade da dor, cujo valor é dado pelo somatório das quatro dimensões. Assim, o MPQ total pode variar entre 0 (mínimo) e 78 pontos (máximo). Para a presente tese, foi empregada a versão da MPQ de 2011 validada previamente para o português do Brasil.⁷⁹

Manejo terapêutico da dor no pós-operatório da cirurgia refrativa

Embora muitos fármacos analgésicos e antiinflamatórios estejam disponíveis para serem utilizados no período pós-operatório PRK, o controle da dor após a PRK ainda é sub-ótimo. Mesmo com antiinflamatórios modernos e específicos, a dor ainda é um problema no pós-PRK. Diversos estudos prévios apontam que o uso de lentes de contato pode auxiliar no alívio da dor no pós-operatório da PRK, uma vez que essa intervenção poderia acelerar a

reepitelização da córnea e ao mesmo tempo reduzir a exposição de mecano-receptores da córnea.⁸⁰⁻⁸² Assim, os protocolos terapêuticos atuais que empregam o uso de lentes de contato juntamente com abordagens farmacológicas demonstram resultados melhores no controle da dor no pós-operatório da PRK.^{37,38,83}

De acordo com Tomás-Juan (2005), as lentes desempenhariam múltiplas funções no período pós-cirúrgico imediato. Primeiro, as lentes auxiliam na redução da infiltração de células inflamatórias no estroma corneano, reduzindo o risco de leucoma corneano.⁴⁴ Segundo, a presença das lentes facilitaria a regeneração da membrana basal bem como a adesão do estroma epidelial corneano. Terceiro, as lentes atuariam como uma camada protetora, aumentando significativamente o conforto dos pacientes sem afetar de modo importante a acuidade visual. Dessa maneira, o resultado geral é uma cicatrização corneana com menor desconforto e dor.

Existe evidência de que as lentes de contato também desempenhem funções sinérgicas com fármacos. Com o uso de lentes, antiinflamatórios não esteroidais teriam maior penetração na córnea, estimulando com maior intensidade o crescimento estromal. Finalmente, o ajuste espremido das lentes criaria um contorno otimizado para corrigir o crescimento do epitélio – o que forneceria um molde adequado para o crescimento do novo tecido corneano.^{38,81,82}

Terapias farmacológicas empregadas no pós-operatório da cirurgia refrativa

O emprego de antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais, anestésicos tópicos (tetracaína, proparacaína e bupivacaína), opióides, analgésicos e anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina) constituem as principais alternativas farmacológicas empregadas no pós-operatório da cirurgia refrativa.³⁸ A seguir serão abordadas as propriedades farmacológicas da classe de fármacos opióides e do paracetamol, alvos de estudo dessa tese.

Paracetamol

O paracetamol, ou acetaminofeno, é um dos fármacos mais utilizados no mundo para analgesia.⁸⁴ Embora apresente um espectro de ação similar aos antiinflamatórios não esteroidais (AINES), resultante da inibição da síntese de prostaglandinas e fatores relacionados^{85,86}, o paracetamol apresenta baixa atividade antiinflamatória. Além disso, em comparação aos fármacos da classe dos AINES, o paracetamol demonstra um poder analgésico menor. Contudo, o paracetamol é o fármaco de escolha em condições de dor aguda

e/ou intensa por apresentar uma boa tolerância do trato gastrointestinal quando comparado aos demais analgésicos.⁸⁴

Segundo Borazan e Furst (2014), o paracetamol apresenta uma fácil absorção via trato gastrointestinal e demonstra um pico plasmático geralmente após 30-60 minutos de sua administração.⁸⁷ É parcialmente metabolizado pelo fígado e sua metabolização gera a produção de um metabolito altamente reativo, N-acetil-p-benzoquinona, o qual pode provocar efeitos hepatotóxicos – particularmente quando doses altas de paracetamol são administradas agudamente. Em doses terapêuticas, porém, o risco de hepatotoxicidade com o paracetamol é baixo.⁸⁸ Quanto às demais propriedades farmacológicas, o paracetamol apresenta metabolização predominantemente hepática, excreção urinária e tempo de meia-vida de 2 a 3 horas.⁸⁷ O paracetamol é amplamente indicado para condições de dor aguda e de intensidade baixa e moderada. De fato, revisões sistemáticas com meta-análise apontam que, embora o paracetamol apresente atividade analgésica menor quando comparado à antiinflamatórios não esteroidais^{72,89,90}, a administração de dose única de paracetamol é igualmente eficaz em condições de dor aguda, em particular dor pós-cirúrgica.^{72,84,89,90} Além disso, similar aos AINES, o paracetamol demonstra baixa eficácia em condições de dores crônicas, tais como osteoartrite.⁹¹

Opióides

Os opióides são descritos como analgésicos potentes e fármacos de primeira escolha no tratamento de dor severa e aguda. De fato, os opióides são empregados no tratamento da dor crônica associada ao câncer e outras condições terminais, bem como em dores crônicas descritas no campo da ortopedia e no alívio de dores agudas e severas observado em quadro de cólicas renais e biliares.⁹² Utilizados como fármacos analgésicos por milhares de anos, a classe de drogas opiáceas compreende derivados alcalóides naturais e semi-sintéticos provenientes do ópio bem como seus análogos sintéticos.⁹³ Como exemplo de opióides utilizados comumente para analgesia na prática clínica podem ser citados: morfina, hidromorfona, codeína, oxycodona, buprenorfina, fentanil e remifentanil.

A analgesia produzida pelos opióides ocorre por meio da interação com receptores opióides – denominados pelas letras gregas mu (μ), delta (δ) e kapa (K) e localizados no sistema nervoso central e medula espinal – envolvidos na transmissão e modulação da dor.⁹⁴ Contudo, esses receptores podem ainda ser ativados por peptídeos endógenos, como por exemplo, as endorfinas, encefalinas e dinorfinas que demonstram propriedades

farmacológicas similares aos opióides.⁹²

Além de sua origem (natural, semi-sintética ou sintética), os opióides podem ser classificados ainda de acordo com sua potência analgésica (como forte, intermediário ou fraco) e de acordo com sua afinidade aos receptores como agonistas fortes, agonistas parciais, antagonistas e opióides com ações mistas. Nesse sentido, os opióides agonistas (por exemplo, morfina, hidromorfina e fentanil) que ativam os receptores μ são descritos como os opióides de maior potencia. De fato, a morfina, primeiro alcalóide extraído do ópio em 1803 é o principal representante da classe dos opióides, e continua sendo utilizada amplamente como referência de poder analgésico para demais fármacos analgésicos.⁹⁵

Apesar dos efeitos analgésicos estabelecidos dos opióides, seu uso é limitado por uma diversidade de efeitos adversos, tais como sedação, depressão respiratória, náusea e vômito, perda de apetite, diminuição da cognição, tolerância ortostática diminuída, retenção urinária e constipação.⁹⁶ Embora alguns estudos prévios descrevam que similar aos efeitos analgésicos, os efeitos adversos podem estar relacionados à ativação dos receptores opióides, em especial os receptores μ , os mecanismos precisos permanecem desconhecidos. Ademais, pacientes podem apresentar ainda tolerância aos opióides, sendo necessário aumento de dosagem desses fármacos o que pode contribuir para um comportamento de abuso desses compostos. Além disso, a eficácia dos efeitos dos fármacos opióides, após administração oral, é significativamente afetada pelo metabolismo hepático de primeira passagem.⁹²

Opióides – precauções

Apesar de possuírem grande efetividade no controle da dor, os opióides podem causar dependência. A evidência indica que o problema com os opióides está relacionado à tolerância, síndrome de dependência e vício. Contudo, esse problema seria mais proeminente no tratamento da dor crônica.⁹⁷ O manejo da dor pós-PRK com o uso de opióides precisaria ser avaliado com cautela nos pacientes que já são dependentes de opióides.⁹⁸ No entanto, enquanto a prevalência desse perfil de paciente é relativamente rara, a administração de opióides para controle da dor pós-PRK está usualmente limitada à uma janela curta de tempo (<7 dias). Dessa maneira, o risco de dependência de opióides no tratamento da dor aguda após PRK pode ser considerado incomum, e não será discutido em maiores detalhes no ensaio clínico do Capítulo 2 dessa tese.

Codeína

A codeína, um opióide natural isolado pela primeira vez em 1832, é classificada como agonista parcial dos receptores μ e apresenta um efeito analgésico fraco (cerca de 50% da potência analgésica da morfina)⁹⁹, o qual é atribuído à sua conversão em morfina. Por essa razão, a codeína é descrita como um pró-farmáco, e indicada para o alívio de dor leve a moderada, principalmente em quadros pós-operatórios. Quando comparada aos demais fármacos opióides, a codeína sofre menor efeito de primeira passagem e apresenta uma razão elevada de potência entre as preparações orais e parenterais - cerca de 60% tão eficaz por via oral quanto por via parenteral. Considerando as demais propriedades farmacológicas, a codeína é facilmente absorvida pelo trato gastro-intestinal, sofre metabolização hepática e excreção urinária e seu tempo de meia-vida varia entre 2 a 3,5 horas.⁹²

Um aspecto interessante da codeína é o seu metabolismo variável. Segundo Nicholson e Formea (2015), a isoforma 2D6 da enzima citocromo P450 (CYP2D6) seria a principal enzima envolvida no metabolismo de conversão da codeína em morfina. Os indivíduos com fenótipo de “metabolizadores ultra-rápidos” poderiam demandar uma dose menor, pois apresentariam variantes do CYP2D6 mais ativas. As enzimas mais ativas, por sua vez, teriam a capacidade de converter em maior extensão codeína em morfina – aumentando significativamente, em alguns pacientes, os efeitos clínicos do fármaco. Ao contrário, “metabolizadores lentos” poderiam demandar doses mais elevadas para o mesmo efeito terapêutico, uma vez que a taxa de conversão de codeína em morfina seria reduzida.¹⁰⁰

Kirchheiner et al. (2007) previamente ressaltaram que os indivíduos considerados metabolizadores ultra-rápidos seriam também aqueles com maior risco de desenvolver eventos adversos relacionados à superdosagem de morfina, tais como confusão, sonolência e redução do débito respiratório.¹⁰¹

Neste sentido, embora exista uma variação dos alelos “ultra-rápidos” e “lentos” do CYP2D6 ao redor do globo, particularmente entre os grandes grupos ancestrais, tais como europeus, asiáticos e africanos¹⁰², os estudos em populações brasileiras revelam o baixo valor preditivo positivo do uso da cor da pele como identificador de ancestralidade. Por exemplo, a variante CYP2D6*4, que confere um fenótipo de “metabolizador lento”, seria mais frequente em populações “brancas” européias. Todavia, os estudos em populações brasileiras claramente suportam a noção de que essa extrapolação para indivíduos “brancos” do Brasil teria pouca ou nenhuma validade.¹⁰³ Isso ocorreria devido à histórica miscigenação do Brasil; de forma que a cor da pele (ou mesmo a auto-identificação) não é compatível usualmente com o patrimônio

genômico do indivíduo.¹⁰⁴ Portanto, devido as eventuais complicações relacionados à farmacogenética da codeína – muitas vezes de âmbito ético – os aspectos genéticos (ou de cor de pele) não foram aprofundados no ensaio clínico que será descrito no Capítulo 2 dessa tese.

Terapia padrão

A terapia para o manejo da dor pós-PRK pode variar a depender do centro e experiência dos oftalmologistas. Na presente tese, o seguinte esquema foi considerado com terapia padrão: Imediatamente após a cirurgia, foi instilada uma gota de moxifloxacino a 0,5% (Vigamox®, Alcon), uma gota dexametasona 0,1% (Maxidex®, Alcon). Após a instilação dos colírios, todos os olhos receberam uma lente de contato terapêutica. (Acuvue II®, Johnson & Johnson)

A medicação usada no pós-operatório incluiu Nepafenaco 0,1% (Nevanac®, Alcon) por dois dias, moxifloxacino a 0,5% (Vigamox®, Alcon) e dexametasona 0,1% (Maxidex®, Alcon) quatro vezes ao dia até a retirada da lente de contato quando a reepitelização estava completa. Após a retirada da lente de contato, dexametasona 0,1% (Maxidex®, Alcon) foi mantida quatro vezes ao dia até sua gradual interrupção ao longo de dois meses. Durante este período foi prescrito lubrificante ocular com conservantes (Systane®, Alcon) a cada três horas. Os pacientes foram orientados a tomarem celecoxibe 200mg (Celebra®, PFIZER) uma vez ao dia por 4 dias iniciando na manhã do dia da cirurgia. Esse protocolo apresenta similaridades com outros publicados na literatura.³⁸

Uso dos opióides no pós-operatório da PRK

Na Oftalmologia, a morfina, o fentanil, a oxicodona e o tramadol têm sido largamente empregados no alívio da dor após procedimentos cirúrgicos. O emprego dos fármacos opióides no alívio de dor ocular é revisado em detalhes no artigo científico intitulado “*Opioids for Ocular Pain*” que constitui um dos capítulos dessa tese.

Em particular, a administração oral de hidrocodona, oxicodona e codeína é relatada no pós-operatório da PRK.⁷⁶ O uso de oxicodona em combinação com paracetamol também é apontado como protocolo pós-operatório após PRK em estudos, bem como a associação de paracetamol e codeína.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Ademais, um estudo que incluiu 40 pacientes (20 pacientes controle e 20 pacientes tratados) e avaliou a administração tópica de uma solução de morfina 0,5% sugere que a administração tópica de morfina também pode ser considerada como uma

abordagem terapêutica eficaz e segura no alívio da dor pós-PRK, uma vez que auxilia no alívio da dor sem afetar a re-epitelização da córnea.¹⁰⁸

Codeína e paracetamol

De modo importante, a administração de codeína é amplamente associada ao paracetamol. Segundo Tom et al. (2009), a associação da codeína ao paracetamol fornece um valor adicional no alívio da dor e aumenta a duração de analgesia por aproximadamente uma hora. Como resultado, a combinação dos dois fármacos fornece alívio adequado da dor em quadros pós-operatórios com dor moderada a severa.⁷²

Apesar de ser da codeína e paracetamol serem amplamente utilizados no pós-operatório de várias especialidades médicas, poucos estudos clínicos foram conduzidos para investigar especificamente essa combinação no pós-operatório da cirurgia refrativa.

No Brasil, a apresentação comercial mais comum da combinação codeína e paracetamol é o Tylex, que é vendida apenas com prescrição médica. O custo dessa apresentação é relativamente baixo. Os preços no mercado nacional variam entre R\$1,40 até R\$1,95 o comprimido – com preços ainda mais acessíveis nas apresentações obtidas em farmácias de manipulação.

Material e Métodos

Trata-se de um ensaio clínico controlado por placebo, randomizado, paralelo e duplo-cego. O subdelineamento é do tipo “*add-on*”, isto é, o grupo da intervenção recebeu a terapia padrão + a intervenção, enquanto o grupo controle recebeu a terapia padrão + placebo. A amostra foi composta por 41 participantes (82 olhos) – por meio do delineamento “olhos pareados” (*paired-eye design*), ou seja, o olho foi a unidade de análise. As cirurgias foram realizadas com duas semanas de intervalo. Um olho recebeu codeína (30 mg) + paracetamol (500 mg) 4x/dia por quatro dias (período A), enquanto o outro olho recebeu placebo 4x/dia por quatro dias (período B). Tanto a alocação (intervenção ou placebo) quanto a ordem (A-B ou B-A) foram aleatorizadas. A dor foi avaliada por meio de três escalas: questionário de dor McGill (MPQ), Inventário Resumido da Dor (BPI) e escala visual análoga (EVA) nos períodos 1, 24, 48 e 72 horas após a cirurgia. O período de seguimento total foi de quatro meses.

Terapia padrão em nosso departamento consiste em uso de um anti-inflamatório oral

por 3 dias, e uso tópico ocular de um combinado de antibiótico com corticóide por 7 dias, anti-inflamatório por 3 dias, lubrificante a vontade e corticóide millesimal em regressão por 21 dias após cessar o combinado.

Os participantes deveriam ter entre os critérios de inclusão idade acima de 20 anos de idade, estabilidade refracional maior que 1 ano, miopia entre -1.00 e -5.00 D e astigmatismo até no máximo -1.50 D, anisometropia esférica < 0.75 D e de cilindro < -0.50 D.

Entre os critérios de exclusão estavam, alergia ocular em atividade, processos inflamatórios e/ou infecciosos, imunossupressão, trauma ocular prévio, acuidade visual $< 20/25$, gravidez ou lactação.

Todos os pacientes foram submetidos a cirurgias de PRK no período da manhã (9-10 horas). O epitélio da córnea foi demarcado com um anel de 9 mm de diâmetro, seguido de instilação de etanol a 20% no anel. Após 30 segundos, o etanol foi removido com o uso de uma esponja de celulose seca e estéril, seguido de irrigação realizada com solução de salina balanceada para remover o excesso de álcool. Finalmente, o epitélio foi removido com uma espátula romba centrípeta. Imediatamente, o leito estromal foi seco com esponja seca e fotoablação estromal realizada com o sistema laser de excimer NIDEK EC-5000 CXIII (NIDEK Co Ltd, Gamagori, Japão).

Os pacientes foram agendados para cirurgia em duas ocasiões distintas (um olho por vez), duas semanas de intervalo. O mesmo cirurgião realizou todos os procedimentos entre novembro de 2014 e junho de 2015.

A presente tese reuniu os achados de duas investigações focadas no manejo da dor em cirurgias oculares, com ênfase nas cirurgias refrativas.

O primeiro artigo dessa tese (Capítulo 1), sumariza os achados de uma revisão da literatura sobre o uso de opióides em Oftamologia,

O segundo artigo da presente tese (Capítulo 2) descreve o ensaio clínico randomizado, especificamente desenhado para preencher a lacuna existente sobre a eficácia do uso do composto codeína/paracetamol na melhora da dor no pós PRK imediato.

Narrative Review

Opioids for Ocular Pain – A Narrative Review

Vinicius BP Pereira, MD, Renato Garcia, MD, André AM Torricelli, MD,
and Samir J. Bedara, MD

From: São Paulo University
Medical School, Ophthalmology
Department, Refractive Surgery
Service, Brazil

Address Correspondence:
Vinicius B. P. Pereira, MD
São Paulo University Medical
School
Ophthalmology Department
Refractive Surgery Service
Avenida Dr. Enéas de Carvalho
Aguiar 255
6o Andar, Cerqueira César
São Paulo/SP, Brazil, CEP:
05403-000.
E-mail:
viniciusbpereira@hotmail.com

Disclaimer: There was no
external funding in the
preparation of this manuscript.

Conflict of interest: Each
author certifies that he or
she, or a member of his or
her immediate family, has no
commercial association (i.e.,
consultancies, stock ownership,
equity interest, patent/licensing
arrangements, etc.) that might
pose a conflict of interest in
connection with the submitted
manuscript.

Manuscript received:

09-09-2015

Revised manuscript received:

01-11-2016

Accepted for publication:

06-01-2016

Free full manuscript:
www.painphysicianjournal.com

Background: Refractive surgery is a common procedure, but may be associated with severe post-operative pain.

Objectives: To describe studies addressing the use of opioids for control of pain after ocular surgery, with an emphasis on refractive surgery.

Study Design: This is a narrative review of relevant articles on the physiology of corneal pain and the use of opioids for its treatment after surgery.

Setting: Single tertiary center.

Methods: A PubMed search was conducted for studies published from January 1985 to May 2015 on the physiopathology of corneal pain and opioid treatment of post-refractive surgical pain. Reviews, meta-analyses, and randomized clinical trials were included. Inclusion criteria focused on photorefractive keratectomy (PRK) and laser in situ keratomileusis (LASIK).

Results: Authors found 109 articles through the search strategies. A total of 75 articles were included based on the inclusion criteria.

Discussion: Pain after ocular surgery is likely to be a multifactorial phenomenon. A combination of topical and systemic analgesics is used to treat post-operative pain after refractive surgery. Pain may be severe during the first 72 to 96 hours, depending on the surgical procedure. No studies were found that directly analyze the benefits of opioids after PRK, although they are routinely prescribed in some centers.

Limitations: This is a narrative review in contrast to a systematic review and did not include studies indexed in databases other than PubMed.

Conclusions: Although opioids are used for the short-term treatment of post-operative pain in refractive surgery, their benefits and risks should be properly evaluated in randomized clinical trials before their use can be safely advised.

Key words: Photorefractive keratectomy, in situ keratomileusis, pain, analgesia, opioid, codeine, review

ARTIGO 1: Opioids for Ocular Pain – A Narrative Review (Pain Physician 2017;
20:429-436 • ISSN 1533-3159)

Vinícius B. P. Pereira, Renato Garcia, André A. M. Torricelli, Samir J. Bechara

Contexto

O objetivo do presente capítulo é evoluir na temática do uso de opióides em cirurgias oculares, com ênfase na cirurgia refrativa. Esse capítulo versará especificamente sobre o problema da dor pós-PRK, bem como sobre a relevância e o uso empírico dos opióides em cirurgias refrativas.

Um dos principais achados desta revisão foi a constatação da ausência de estudos clínicos randomizados acerca da eficácia e da segurança de analgésicos opióides sistêmicos na cirurgia refrativa.

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão da literatura sobre o emprego de fármacos opióides na dor ocular, com ênfase em cirurgias refrativas.

Aspectos éticos

Por se tratar de um estudo de revisão da literatura, ou seja, um estudo secundário, não houve necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Opioids for Ocular Pain – A Narrative Review

Vinicius Borges Porfírio Pereira, MD, Renato Garcia, MD, André Augusto Miranda Torricelli, MD, and Samir Jacob Bechara, MD

Universidade de São Paulo – Hospital das Clínicas -Departamento de Oftalmologia – Serviço de Cirurgia Refrativa - Brasil (VBPP, RG, AAMT, AM, SJB)

Address correspondence: Vinicius B. P. Pereira, Universidade de São Paulo – Hospital das Clínicas -Departamento de Oftalmologia – Serviço de Cirurgia Refrativa. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 6o Andar, Cerqueira César. São Paulo/SP, Brazil, CEP: 05403-000. Tel: +55 (11) 2661-7184/Fax: +55 (11) 2661-3343. E-mail: viniciusbppereira@hotmail.com

Word count: 3253

ABSTRACT

Background: Refractive surgery is a common procedure, but may be associated with severe post-operative pain.

Objectives: To describe studies addressing the use of opioids for control of pain after ocular surgery with an emphasis on refractive surgery.

Study design: This is a narrative review of relevant articles on the physiology of corneal pain, and the use of opioids for its treatment after surgery.

Setting and Methods: A PubMed search was conducted for studies published from January 1985 to May 2015 on the physiopathology of corneal pain, and opioid treatment of post-refractive surgical pain. Reviews, meta-analyses, and randomized clinical trials were included. Inclusion criteria focused on photorefractive keratectomy (PRK) and laser in situ keratomileusis (LASIK).

Results: One-hundred and nine articles were found through the search strategies. A total of seventy-five articles were included based on the inclusion criteria.

Discussion: Pain after ocular surgery is likely to be a multifactorial phenomenon. A combination of topical and systemic analgesics is used to treat post-operative pain after refractive surgery. Pain may be severe during the first 72 to 96 h, depending on the surgical procedure. No studies were found directly analyzing the benefits of opioids after PRK, although they are routinely prescribed in some centers.

Limitations: This review did not include studies indexed in databases other than PubMed.

Conclusions: Although opioids are used for the short-term treatment of post-operative pain in refractive surgery, their benefits and risks should be properly evaluated in randomized clinical trials before their use can be safely advised.

Key words: photorefractive keratectomy, in situ keratomileusis, pain, analgesia, opioid, codeine, review

INTRODUCTION

The management of pain represents a major challenge in ophthalmology. It is an important symptom of inflammatory or traumatic disorders affecting the anterior segment of the eye, which includes the cornea, sclera, conjunctiva, and uveal structures [1].

Several types of surgery directly damage the ocular sensory nerves at different points in their path [2]. Photorefractive keratectomy (PRK) is a common procedure to efficiently and safely correct refractive errors [3-5]. The number of patients who undergo PRK, however, remains lower than those who undergo laser *in situ* keratomileusis (LASIK), even though LASIK carries a risk of flap-related complications [6, 7]. The two primary reasons for the preference of LASIK over PRK are reduced postoperative pain and faster visual recovery.

The aim of this work is to review the literature regarding the mechanisms of pain after corneal refractive surgery and the use of opioids in this setting.

MATERIALS AND METHODS

Data extraction and synthesis

Data pertaining to pain in ophthalmologic procedures were extracted from reviews, meta-analyses and randomized trials and described as text or in tables according to the type of procedure, number of patients, type of pain measurement and outcome results.

Literature search strategy

A search of the literature on the pathophysiology of eye pain, opioid use in general and in ophthalmology, and PRK published from 1985 to 2015 was conducted using PubMed. The following search strategies were used:

1. (((((((("physiopathology"[MeSH Subheading]) AND "cornea"[MeSH Terms] OR "cornea/surgery"[MeSH Terms]))) AND photorefractive keratectomy) OR laser in situ keratomileusis)) AND (((("2000"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])) AND english[Language])) AND review[Publication Type]).
2. (((((((((((("ophthalmology"[MeSH Major Topic]) OR "ophthalmologic surgical procedures"[MeSH Terms]) OR "ophthalmology"[MeSH Terms])) AND (((("analgesia"[MeSH Terms]) OR "pain"[MeSH Terms]) OR "analgesia"[MeSH Major Topic]) OR "pain"[MeSH Major Topic])) AND (((("opiate alkaloids"[MeSH Terms]) OR "opioid peptides"[MeSH Terms]) OR "opiate alkaloids"[MeSH Major Topic]) OR "opioid peptides"[MeSH Major Topic])) AND Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh])) OR (((((((eye AND (((("analgesia"[MeSH Terms]) OR "pain"[MeSH Terms]) OR "analgesia"[MeSH Major Topic]) OR "pain"[MeSH Major Topic])) AND (((("opiate alkaloids"[MeSH Terms]) OR "opioid peptides"[MeSH Terms]) OR "opiate alkaloids"[MeSH Major Topic]) OR "opioid peptides"[MeSH Major Topic])))) AND ((pain) OR analgesia)) AND ((opioid) OR opiate))) AND Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh]))) AND ("1985"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])).

RESULTS

One hundred nine articles were found through both searches. Forty-nine articles were excluded, whereas 15 additional articles were found through the analysis of references and

related articles in PubMed. A total of seventy-five articles were included based on the inclusion criteria.

DISCUSSION

Pathophysiology

Empirical evidence indicates that corneal sensitivity might be reduced after PRK, suggesting that pain and dysesthesias after refractive surgeries might involve not only functional, but also important molecular changes that follow neural injury [8]. Indeed, after peripheral axotomy, both morphological aspects and functional properties of corneal nerve fibers change considerably. Specifically, when the central stumps of the cut axons form microneuromas and start to regenerate; they produce sprouts, which grow and intersect the scar tissue to infiltrate into the denervated area [9]. As soon as the nerve signal is triggered, pain perception occurs in the somatosensory cortex of the brain [10]. However, the somatosensory cortex is not the only area responsible for pain perception in humans. Indeed, many other brain areas are thought to be involved, particularly emotion-related areas, such as thalamus, cerebellum and cingulate gyrus [11].

Different surgical approaches, such as PRK, LASIK and laser-assisted subepithelial keratectomy (LASEK) have been employed to correct refractive errors. All of these procedures cause functional and morphological alterations in stromal and epithelial corneal nerves, varying with the extent of the lesion. In all conditions, nonetheless, the recovering cornea is re-innervated by sprouting from pre-existing, undamaged neurons, which, weeks later, is followed by the regeneration of axons in the damaged nerves [12-14].

A myriad of factors are thought to be involved in the mechanism of pain after PRK

[15]. The inflammatory cascade initiated after the surgery generates inflammatory mediators that stimulate the nerves sensitive to chemical stimulation and also lower the sensitivity threshold of other types of nerve fibers [16, 17], thereby impacting post-surgery pain and discomfort. Indeed, stimulation of nerve endings in inflammatory conditions tends to produce more pain than in non-inflammatory environments [18].

While the exact mechanisms for this phenomenon are not completely understood, experimental evidence supports the notion that damaged keratocytes release pro-inflammatory cytokines, which stimulate the migration of both resident ocular cells and activated leukocytes into the cornea. In addition, there is a direct and indirect stimulation of nerve fibers. [17, 19]. Direct stimulation involves the binding of inflammatory mediators to the voltage-gated ion channels on the nerve fibers, thereby inciting Ca^{2+} influx, ultimately leading to neuronal firing [20].

Inflammatory mediators also bind to the transient receptor potential (TRP) family of cation channels, so called transducers. Once activated, transducers evoke pain through voltage-gated ion channels in the nerve membranes [21]. The magnitude of stimuli needed to activate transducers during the early postoperative period (<48h) after PRK is typically smaller than the correspondent intensity in undamaged corneas.

Successful penetration of the injured corneal tissue is only achieved by a portion of the regenerated stromal nerves, which is typically accomplished through the edge of the flap, as in LASIK [22], or via the corneal transplant [23]. *Experiments based on confocal microscopy have shown that the time for complete morphological recovery of corneal nerve fibers after both PRK and LASIK may be longer than one year [9, 24, 25]. As a result, patients may still*

have some level of sensory impairment even after 12 months [26, 27].

In a study comparing LASIK and PRK, patients submitted to PRK displayed corneal mechanical thresholds with a decreased sensitivity in the center of the cornea. The sensitivity threshold began to rise 7 days after surgery and increased slowly to reach values close to normal about three months later. However, incomplete recovery was still observed in some patients between six months and one year after surgery [28].

Both conventional histological techniques and “*in vivo*” confocal microscopy experiments provide evidence for a negative correlation between sensitivity and reduction in innervation density following photorefractive surgery [9, 24, 25]. By the same token, there seems to be a positive correlation between the regeneration of corneal nerves and corneal sensation [25].

Following refractive surgery, there is a possibility of spontaneous acute and chronic pain sensations, although the degree of pain is difficult to predict and may be highly *heterogeneous from patient to patient*. While peak discomfort after PRK occurs at three hours and may persist at moderate or low levels for at least seven days, pain is typically noticeable within a short window of 30 to 60 minutes after PRK, reaching severe intensity between the fourth to the sixth postoperative hour [29]. Evidence indicates that pain following PRK may remain at severe levels for the first 24 hours, but can continue *for up to 4 days until the early phase of the corneal wound healing process is accomplished by the re-establishment of the first epithelial barrier in the previously exposed area*. Although of a lower intensity compared to PRK, pain is also reported after LASIK for a period of up to three days [30].

Up to 40% of patients experience significant levels of ocular discomfort after LASIK or PRK, including foreign body sensation, dry eyes and intense pain. However, the discomfort after PRK appears to be not only more frequent and intense, but also longer in duration compared to LASIK [31].

Opioid use for pain treatment

Opioids have been used to treat pain since early history [32]. These compounds mimic endogenous analgesics (endorphins) and interact with endogenous receptors (mu, kappa, delta and sigma), which are distributed in specific areas of the brain [32, 33]. Opioids are considered potent and appropriate analgesics for moderate to severe acute and chronic pain [34].

The so-called pure opioid agonists, the most potent analgesics, such as morphine, hydromorphone and fentanyl, bind more avidly to mu receptors and display a higher intrinsic activity at the cellular level compared to partial opioid agonists (e.g. buprenorphine and pentazocine). Unfortunately, the high rate of adverse events limits their use in practice, especially for regimens consisting of augmented doses [32].

Among the currently available arsenal of opioids for pain control, we have codeine, oxycodone, hydromorphone, buprenorphine, tramadol, fentanyl, remifentanyl, pethidine, meperidine and methadone [35].

All of them, with a few differences, present a range of both adverse events and side effects related to their mechanism of action. Nausea, constipation, sedation, addiction and

respiratory depression, among other reactions, are common and can be quite severe [32, 36] depending on the dose and half-life. Addiction is of great concern because of inappropriate prescriptions, especially for patients at risk [37]. Tolerance, the lowering of analgesic effects over time for the same dose, is one of the mechanisms related to addiction, and it can develop after acute and chronic administration of opioids [32].

Codeine was first isolated in 1832, and it is considered the prototype of weak opioid analgesics, with approximately 50% of the analgesic potency of morphine [38]. Codeine derives its analgesic properties through its conversion into morphine [39], as 5-10% of oral doses are o-demethylated to morphine by cytochrome P450 2D6 (*CYP2D6*), an enzyme whose gene is highly polymorphic in humans. Polymorphisms in the *CYP2D6* may cause important interindividual differences not only on the metabolism and clinical efficacy of codeine, but also of tramadol [40]. Empirical evidence demonstrates that doses of codeine may be increased to up to 90mg, although the largest proportion of studies have employed 60 mg, as shown by a systematic review of studies of single dose codeine for acute postoperative pain in adults [41]. Typically associated with other non-opioid analgesic drugs, such as acetaminophen (paracetamol), aspirin or ibuprofen, codeine is found in a wide range of different preparations and over-the-counter medicines for pain control [42]. Besides its utilization in pain relief, codeine has also been widely used as the active ingredient in cough suppressants and anti-diarrhoeal mixtures [43, 44]. Most published studies using codeine and other opioids originate from areas such as dentistry [45], oncology [46], and orthopedics [42].

In a recent umbrella review [47] of single dose oral analgesics for postoperative pain, codeine 60 mg demonstrated the highest number necessary to treat (NNT) of all the studied drugs, which improved considerably if it was associated with NSAIDs such as paracetamol

(from 12 to 3.9). Compared to placebo, the relative risk for a clinical benefit, defined as the achievement of least 50% pain relief over four to six hours, was 2.6 for codeine 30 mg plus paracetamol 600/650 mg, and 6.3 for codeine 60 mg plus paracetamol 1000/800 mg.

A recent survey of prescribing habits of maxillofacial surgeons in the United States and Canada showed that codeine was the most prescribed opioid drug in Canada, while hydrocodone was preferred in the US [48].

Opioids are routinely used in orthopedics, particularly in the treatment of chronic back pain, where it may be effective for short-term relief [49]. Other uses in this therapeutic area include pain control after arthroscopic surgery, with good results, as described in a study of tramadol/acetaminophen (paracetamol) use versus placebo [50]. In contrast, a review of two different studies has shown that celecoxib may be superior to a combination of hydrocodone/acetaminophen for these patients [51].

Opioid use is extremely common for the treatment of cancer pain [46], which is typically a chronic condition. A Cochrane meta-analysis of 15 studies showed that codeine is effective for cancer pain control compared to placebo, but with higher risks of adverse events [46], similar to studies with other opioids, such as morphine [52], oxycodone [53], hydromorphone [54], methadone [55] and tramadol [56]. In this population, morphine, oxycodone and hydromorphone seem to have similar efficacy and tolerability [57].

For the control of break-through pain (i.e., exacerbation of pain in a patient already taking analgesics) in cancer patients, several formulations can be used. A systematic review of this subject found that transmucosal fentanyl produced a greater level of pain relief in a

shorter time frame than oral morphine [58].

Use of opioids in ophthalmology

Studies about the effects of opioids in ophthalmic surgery date back at least 6 decades [59]. Fentanyl and morphine have been evaluated as adjuncts to anesthesia in randomized studies on post-operative pain, and have been found to have varying efficacy. **Table 1** lists all the articles retrieved from PubMed and those found in a search of the references that evaluated post-operative pain in relation to opioid use [60-69].

Three studies assessed the use of fentanyl versus sub-Tenon's block with local anesthetics in children. The use of I.V. fentanyl was similar to sub-Tenon's block for pain control 2 h after squint surgery in the study of Ramachandran et al.[60].

In a retrospective case series, fentanyl, given by patient-controlled analgesia (PCA), was compared to I.V. ketorolac in patients submitted to enucleation or evisceration [61]. The mean pain score on day 0 was significantly lower in the fentanyl group, but there were no differences in the following 2 days. Fentanyl's analgesic effect was significantly stronger in the enucleated patients than in the eviscerated group.

In children undergoing strabismus surgery, the use of I.V. morphine was evaluated in two studies. No difference in the pain assessment until discharge was found in comparison to I.V. ketorolac or rectal diclofenac [61, 62].

Peribulbar lignocaine alone was compared to peribulbar lignocaine plus morphine for pterygium surgery in adults [63]. While pain scores at 24h postoperatively were significantly lower in the morphine group, both interventions resulted in similar sedation levels as well as the proportions of patients experiencing side-effects.

In a study by Ghai et al., I.V. fentanyl use resulted in a larger number of patients requiring analgesia for the 24 h following cataract surgery [64]. Chhabra et al. found the same result for vitreoretinal surgery [65].

The efficacy of retrobulbar or subcutaneous morphine was also studied in adult patients who had undergone antiglaucomatous cyclodestructive or vitreoretinal surgery [66]. Both groups received less local anesthetic (mepivacaine) than the saline group for the 12 h following surgery.

Opioids, such as oxycodone and tramadol, have been studied in adults in the post-operative setting of retinal surgery [67]. Controlled release oxycodone significantly outperformed I.V. tramadol/metamizol in adult patients during the first 24 h after surgery, with fewer side effects and an overall greater patient satisfaction. In another study, the authors failed to demonstrate any benefits of tramadol compared to placebo in diabetic patients undergoing panretinal photocoagulation, most likely because of the small sample size of the study [68].

Commonly reported adverse effects of opioids in ocular surgery

Adverse events were not reported consistently in the reviewed studies (**Table 2**). As expected, the most important reported adverse events included nausea and vomiting [32]. Overall, approximately 50% (95% confidence interval = 31% to 69%) of patients under opioid therapy reported either nausea or vomiting. Among the evaluated studies, severe vomiting and nausea were managed with anti-emetics. No serious or fatal adverse events related to the use of opioid medications were reported. No study reported incidence of opioid-induced hyperalgesia, sleep disturbances, constipation, dry mouth, somnolence or dysgeusia. However, Ghai et al. [64] pointed out that hypoapnea or apnea requiring intraoperative ventilatory support was observed in 18 (32%) children in the fentanyl group compared to

none in the sub-Tenon block group.

One study reported itching in 1 out of 10 patients treated with morphine [63], whereas mild sedation (4h post-surgery) was observed in 3 (16%) out of 19 patients that received tramadol [67]. One study reported lack of adverse events due to morphine [66]. Finally, no information on side effects was described in the trial by Ko et al. that investigated the analgesic properties of tramadol during panretinal photocoagulation [68].

Use of systemic opioids in refractive surgery

Although several methods have been used to provide pain relief after PRK, including bandage contact lenses [16], topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [70], dilute topical anesthetics [71], and gabapentinoids (gabapentin and pregabalin) [72, 73], refractive surgeons are still searching for the best combination of analgesics to treat pain after PRK. Few studies in the ophthalmology literature addressed the use of systemic opioids for pain treatment after refractive surgery [74].

In a study by Saleh and Almasri [75], the dominant eyes of 14 patients were either randomized to PRK or LASIK, using topical anesthetics, a benzodiazepine and codeine associated with paracetamol for post-operative pain. The study was not designed to evaluate the effect of the analgesic association and concluded that patients reported less pain at 2 h post-surgery, but there was no difference at 12, 24 and 48 h.

Magone et al. [76] treated 60 patients, with one eye randomly receiving epi-LASIK with flap amputation and the other eye receiving automatic epithelial brush treatment. Similar to the previous study, the main objective of the trial was to compare surgical techniques, not the effect of drug treatments to manage pain. The patients received 800 mg ibuprofen orally twice a day, one tablet of oxycodone – a semisynthetic opioid - every 4 hours as needed, and

no more than one drop of nonpreserved tetracaine HCl (0.5%) every 2 hours as needed. The conclusion was that the flap group showed a statistically, but not clinically significant advantage in the pain scores, but there was no difference in the epithelial healing times between the two groups.

In conclusion, the paucity of studies in the literature focusing on the use of opioids for pain treatment after refractive surgery is concerning because, as these studies suggest, these drugs may be commonly used in some centers [74] without confirmed evidence of their effectiveness.

Opioid use is common in some other specialties, but it carries risks of severe adverse reactions [32] and addiction [33]. Serious adverse reactions include death, respiratory depression, severe vomiting and bowel obstruction [35]. Other, less severe reactions, including nausea, immunologic effects, hormonal changes, hyperalgesia, sedation, sleep disturbances, psychomotor alterations, bladder dysfunction and cardiac effects, among others. [32]

Although they are used for the short-term treatment of post-operative pain in refractive surgery, their benefits and risks must be properly evaluated in randomized clinical trials before their indication can be safely advised.

REFERENCES

- [1] Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003; 76:521-542.
- [2] Rozsa AJ, Guss RB, Beuerman RW. Neural remodeling following experimental surgery of the rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1033-1051.
- [3] Wilson SE. Clinical practice. Use of lasers for vision correction of nearsightedness and farsightedness. *N Engl J Med* 2004; 351:470-475.
- [4] Stanley PF, Tanzer DJ, Schallhorn SC. Laser refractive surgery in the United States Navy. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19:321-324.
- [5] Trattler WB, Barnes SD. Current trends in advanced surface ablation. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19:330-334.
- [6] Waring GO, Durrie DS. Emerging trends for procedure selection in contemporary refractive surgery: consecutive review of 200 cases from a single center. *J Refract Surg* 2008; 24:S419-S423.
- [7] Lin RT, Maloney RK. Flap complications associated with lamellar refractive surgery. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:129-136.
- [8] Benitez-del-Castillo JM, del RT, Iradier T, Hernandez JL, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001; 20:30-32.
- [9] Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, Petroll WM, Alio JL, Tervo TM. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:393-397.
- [10] Basbaum, AI, Jessel, TM. The Perception of Pain. In: Kandel, ER, Schwartz, JH, Jessell, TM, editors. *Principles of Neuroscience*. New York: McGraw-Hill; 2000. pp. 472-491.
- [11] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9:463-484.
- [12] De FC, Belmonte C. c-Jun expression after axotomy of corneal trigeminal ganglion neurons is dependent on the site of injury. *Eur J Neurosci* 1999; 11:899-906.
- [13] Linna T, Tervo T. Real-time confocal microscopic observations on human corneal nerves and wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Curr Eye Res* 1997; 16:640-649.
- [14] Tervo T, Moilanen J. In vivo confocal microscopy for evaluation of wound healing following corneal refractive surgery. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22:339-358.
- [15] Belmonte, C, Tervo, T. Pain in and around the eyes. In: McMahon, S, Koltzenburg, M, editors. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. pp. 887-891.

- [16] 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:S477-S480.
- [17] Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R, Jr., Hutcheon AE, Zieske JD, Wilson SE. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea* 2005; 24:509-522.
- [18] Gallar J, Acosta MC, Gutierrez AR, Belmonte C. Impulse activity in corneal sensory nerve fibers after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4033-4037.
- [19] Fagerholm P. Wound healing after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:432-447.
- [20] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139:267-284.
- [21] Materazzi S, Nassini R, Andre E, Campi B, Amadesi S, Trevisani M *et al.* Cox-dependent fatty acid metabolites cause pain through activation of the irritant receptor TRPA1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:12045-12050.
- [22] Vesaluoma MH, Petroll WM, Perez-Santonja JJ, Valle TU, Alio JL, Tervo TM. Laser in situ keratomileusis flap margin: wound healing and complications imaged by in vivo confocal microscopy. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:564-573.
- [23] Tervo T, Vannas A, Tervo K, Holden BA. Histochemical evidence of limited reinnervation of human corneal grafts. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985; 63:207-214.
- [24] Lee BH, McLaren JW, Erie JC, Hodge DO, Bourne WM. Reinnervation in the cornea after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:3660-3664.
- [25] Moilanen JA, Vesaluoma MH, Muller LJ, Tervo TM. Long-term corneal morphology after PRK by in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1064-1069.
- [26] Erie JC, Patel SV, Bourne WM. Aberrant corneal nerve regeneration after PRK. *Cornea* 2003; 22:684-686.
- [27] Gallar J, Acosta MC, Moilanen JA, Holopainen JM, Belmonte C, Tervo TM. Recovery of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2004; 20:229-235.
- [28] Kanellopoulos AJ, Pallikaris IG, Donnenfeld ED, Detorakis S, Koufala K, Perry HD. Comparison of corneal sensation following photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:34-38.
- [29] Epstein RL, Laurence EP. Effect of topical diclofenac solution on discomfort after radial keratotomy. *J Cataract Refract Surg* 1994; 20:378-380.
- [30] Atrata R, Rehurek J. Laser-assisted subepithelial keratectomy for myopia: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:661-668.

- [31] Alio JL, Perez-Santonja JJ, Tervo T, Tabbara KF, Vesaluoma M, Smith RJ *et al.* Postoperative inflammation, microbial complications, and wound healing following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2000; 16:523-538.
- [32] Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N *et al.* Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11:S105-S120.
- [33] Han W, Ide S, Sora I, Yamamoto H, Ikeda K. A possible genetic mechanism underlying individual and interstrain differences in opioid actions: focus on the mu opioid receptor gene. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1025:370-375.
- [34] Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am Fam Physician* 2005; 71:913-918.
- [35] Smith,MT, Goh,WH. Opioid Analgesics. In: Racz,GB, Noe,CE, editors. *Pain Management - Current Issues and Opinions*. Rijeka, Croatia: InTech; 2011. pp. 287-306.
- [36] Carter GT, Duong V, Ho S, Ngo KC, Greer CL, Weeks DL. Side effects of commonly prescribed analgesic medications. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014; 25:457-470.
- [37] Gordon A, Cone EJ, DePriest AZ, Axford-Gatley RA, Passik SD. Prescribing opioids for chronic noncancer pain in primary care: risk assessment. *Postgrad Med* 2014; 126:159-166.
- [38] Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11:S133-S153.
- [39] Kadiiev E, Patel V, Rad P, Thankachan L, Tram A, Weinlein M *et al.* Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4:77-91.
- [40] Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and Opioid Analgesics: Clinical Implications. *Int J Genomics* 2015; 2015:368979.
- [41] Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral codeine, as a single agent, for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008099.
- [42] Moore PA. Pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations. *J Am Dent Assoc* 1999; 130:1075-1079.
- [43] Wee B. Chronic cough. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2:105-109.
- [44] Schiller LR. Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:87-106.
- [45] Roberts M, Brodribb W, Mitchell G. Reducing the pain: a systematic review of postdischarge analgesia following elective orthopedic surgery. *Pain Med* 2012; 13:711-727.
- [46] Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S *et al.* Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*

2014;CD006601.

- [47] Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD008659.
- [48] Pynn BR, Laskin DM. Comparison of narcotic prescribing habits and other methods of pain control by oral and maxillofacial surgeons in the United States and Canada. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:2402-2404.
- [49] Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR *et al*. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007; 146:116-127.
- [50] Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2005; 34:592-597.
- [51] Gimbel JS, Brugger A, Zhao W, Verburg KM, Geis GS. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin Ther* 2001; 23:228-241.
- [52] Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003868.
- [53] Wang YM, Liu ZW, Liu JL, Zhang L. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2012; 4:249-254.
- [54] Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25:471-477.
- [55] Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003971.
- [56] Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009; 61:978-992.
- [57] Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25:402-409.
- [58] Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47:772-785.
- [59] Jensen CD, Haffly GN, Sarro LJ. The use of intravenous morphine in ocular surgery. *Am J Ophthalmol* 1950; 33:98-106.
- [60] Ramachandran R, Rewari V, Chandralekha C, Sinha R, Trikha A, Sharma P. Sub-Tenon block does not provide superior postoperative analgesia vs intravenous fentanyl in pediatric squint surgery. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24:643-649.

- [61] Munro HM, Riegger LQ, Reynolds PI, Wilton NC, Lewis IH. Comparison of the analgesic and emetic properties of ketorolac and morphine for paediatric outpatient strabismus surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72:624-628.
- [62] Wennstrom B, Reinsfelt B. Rectally administered diclofenac (Voltaren) reduces vomiting compared with opioid (morphine) after strabismus surgery in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:430-434.
- [63] Wishaw K, Billington D, O'Brien D, Davies P. The use of orbital morphine for postoperative analgesia in pterygium surgery. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28:43-45.
- [64] Ghai B, Ram J, Makkar JK, Wig J, Kaushik S. Subtenon block compared to intravenous fentanyl for perioperative analgesia in pediatric cataract surgery. *Anesth Analg* 2009; 108:1132-1138.
- [65] Chhabra A, Sinha R, Subramaniam R, Chandra P, Narang D, Garg SP. Comparison of sub-Tenon's block with i.v. fentanyl for paediatric vitreoretinal surgery. *Br J Anaesth* 2009; 103:739-743.
- [66] Hemmerling TM, Budde WM, Koppert W, Jonas JB. Retrobulbar versus systemic application of morphine during titratable regional anesthesia via retrobulbar catheter in intraocular surgery. *Anesth Analg* 2000; 91:585-588.
- [67] Kaufmann J, Yesiloglu S, Paternmann B, Krombach J, Kiencke P, Kampe S. Controlled-release oxycodone is better tolerated than intravenous tramadol/metamizol for postoperative analgesia after retinal-surgery. *Curr Eye Res* 2004; 28:271-275.
- [68] Ko BW, Shim JH, Lee BR, Cho HY. Analgesic effects of tramadol during panretinal photocoagulation. *Korean J Ophthalmol* 2009; 23:273-276.
- [69] Kim JH, Jang SY, Kim MJ, Lee SY, Yoon JS. Comparison of pain-relieving effects of fentanyl versus ketorolac after eye amputation surgery. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27:229-234.
- [70] Assouline M, Renard G, Arne JL, David T, Lasmolles C, Malecaze F *et al.* A prospective randomized trial of topical soluble 0.1% indomethacin versus 0.1% diclofenac versus placebo for the control of pain following excimer laser photorefractive keratectomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29:365-374.
- [71] Brilakis HS, Deutsch TA. Topical tetracaine with bandage soft contact lens pain control after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2000; 16:444-447.
- [72] Kuhnle MD, Ryan DS, Coe CD, Eaddy J, Kuzmowych C, Edwards J *et al.* Oral gabapentin for photorefractive keratectomy pain. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:364-369.
- [73] Pakravan M, Roshani M, Yazdani S, Faramazi A, Yaseri M. Pregabalin and gabapentin for post-photorefractive keratectomy pain: a randomized controlled trial. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22 Suppl 7:S106-S113.
- [74] Faktorovich EG, Melwani K. Efficacy and safety of pain relief medications after photorefractive keratectomy: review of prospective randomized trials. *J Cataract*

Refract Surg 2014; 40:1716-1730.

- [75] Saleh TA, Almasri MA. A comparative study of post-operative pain in laser epithelial keratomileusis versus photorefractive keratectomy. *Surgeon* 2003; 1:229-232.
- [76] Magone MT, Engle AT, Easter TH, Stanley PF, Howells J, Pasternak JF. Flap-off epi-LASIK versus automated epithelial brush in PRK: a prospective comparison study of pain and reepithelialization times. *J Refract Surg* 2012; 28:682-689.

Table 1. List of studies evaluating opioid treatment in ophthalmic surgery post-operative period.

AUTHOR YEAR	N	PAIN SCALE/OUTCOME	TOPICAL/LOCAL	SYSTEMIC	OUTCOME
Ramachandran 2014 [60]	67	CHEOPS	Sub-Tenon block	Fentanyl	No difference
Ghai 2009 [64]	114	Number of patients	Sub-Tenon block	Fentanyl	Fewer pts in the sub-Tenon block required rescue analgesia
Chhabra 2009 [65]	200	AIIMS	Sub-Tenon block	Fentanyl	Higher pain score in the fentanyl group
Kim 2013 [69]	82	VAS	na	Fentanyl vs Ketorolac	Fentanyl more effective on day zero***
Munro 1994 [61]	42	nd	na	Morphine vs Ketorolac	No difference
Wennström 2002[62]	50	FACES	na	Morphine vs diclofenac	No difference
Wishaw 2000 [63]	20	VAS	Peribulbar lignocaine vs peribulbar morphine	na	Lower pain scores in morphine group at 24 hours
Hemmerling 2000 [66]	36	NRS	Retrobulbar morphine, saline	SC morphine, saline	Both morphine groups required less rescue pain medication during the first 3 hours
Kaufmann 2004 [67]	35	AUC	na	CRO vs tramadol/metamizol	Higher AUC in CRO group
Ko 2009 [68]	29	VAS	na	Tramadol vs placebo	No difference

CHEOPS – Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale; AIIMS – All India Institute of Medical Science Pain Scale; VAS – Visual Analog Scale; FACES – Wong and Baker Pain Rating Scale; NRS – Numeric Rating Scale; CRO – controlled-release tramadol; AUC – area under the curve for quality of analgesia; na - not applicable; nd - not described. *** retrospective study.

Table 2. Commonly reported complications and adverse effects of opioids for pain control after ocular surgery*.

Opioid	Chemical class	Reported adverse events	Reference
Morphine	Phenanthrenes	Vomiting and nausea	[61, 62, 63]
		Severe vomiting†	
		Postoperative itching	
Fentanyl	Phenylpiperidines	Intraoperative hypoapnea or apnea.	[60, 64, 65, 69]
		Vomiting.	
		Severe vomiting†	
		Severe nausea requiring antiemetics.	
Oxycodone	Phenanthrenes	Vomiting and nausea	[67]
Tramadol‡	Phenylpropyl Amines	Vomiting and nausea.	[67]
		Severe vomiting†	
		Sedation 4h after surgery	

* Adverse effects of specific opioids (such as codeine and meperidine/pethidine) not investigated in the reviewed studies are described in detail elsewhere [32].

† Defines as >1 episodes of vomiting.

‡ In combination with metamizol.

Objetivo geral

Conduzir um ensaio clínico controlado e randomizado para avaliar a eficácia e a segurança da combinação de codeína e paracetamol no controle da dor após a ceratectomia fotorrefrativa (PRK).

Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia da combinação de codeína e paracetamol no manejo da dor após a PRK por meio da escana visual análoga.
- Avaliar a eficácia da combinação de codeína e paracetamol no manejo da dor após a PRK por meio da escala BPI.
- Avaliar a eficácia da combinação de codeína e paracetamol no manejo da dor após a PRK por meio da escala McGill.
- Apresentar os efeitos adversos da combinação de codeína e paracetamol em termos de eventos adversos e cicatrização corneal após a PRK.

Visão geral

Esta tese é resultado de um trabalho que objetivou contribuir para o aprimoramento da farmacoterapia da dor pós-operatória nas cirurgias oculares, com ênfase em PRK. Em face das observações destacadas no Capítulo 1, o Capítulo 2 se destina a sumarizar os achados de um ensaio clínico randomizado especificamente desenhado para avaliar a eficácia e a segurança do opióide sistêmico codeína, quando combinado ao paracetamol no controle da dor após a ceratectomia fotorrefrativa (PRK).

Os resultados desse estudo foram sumarizados na forma de um manuscrito;

Pereira VBP, Garcia R, Torricelli AAM, Mukai A, Bechara SJ. Codeine plus acetaminophen for pain after photorefractive keratectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial. (Cornea: October 2017 Volume 36 - Issue 10 - p 1206–1212 doi: 10.1097/ICO.0000000000001328

Codeine Plus Acetaminophen for Pain After Photorefractive Keratectomy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Add-On Trial

Vinicius B. P. Pereira, MD, Renato Garcia, MD, Andre A. M. Torricelli, MD, PhD,
Adriana Mukai, COMT, and Samir J. Bechara, MD, PhD

Background: Pain after photorefractive keratectomy (PRK) is significant, and the analgesic efficacy and safety of oral opioids in combination with acetaminophen has not been fully investigated in PRK trials.

Purpose: To assess the efficacy and safety of the combination of codeine plus acetaminophen (paracetamol) versus placebo as an add-on therapy for pain control after PRK.

Study design: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Setting: Single tertiary center.

Methods: One eye was randomly allocated to the intervention, whereas the fellow eye was treated with a placebo. Eyes were operated 2 weeks apart. The participants were adults older than 20 years with refractive stability for ≥ 1 year, who underwent PRK for correction of myopia or myopic astigmatism. Codeine (30 mg) plus acetaminophen (500 mg) was given orally 4 times per day for 4 days after PRK. The follow-up duration was 4 months. The study outcomes included pain scores at 1 to 72 hours, as measured by the visual analog scale, McGill Pain Questionnaire, and Brief Pain Inventory, as well as adverse events and corneal wound healing.

Results: Of the initial 82 eyes, 80 completed the trial (40 intervention, 40 placebo). Median (interquartile range) pain scores as measured by the visual analog scale were statistically and clinically lower during treatment with codeine/acetaminophen compared with the placebo: 1 hour: 4 (2–4) versus 6 (3–6), $P < 0.001$; 24 hours: 4 (3–6) versus 7 (6–9), $P < 0.001$; 48 hours: 1 (0–2) versus 3 (2–5), $P < 0.001$; and 72 hours: 0 (0–0) versus 0 (0–2), $P = 0.001$. Virtually identical results were obtained by the McGill Pain Questionnaire and Brief Pain Inventory scales. The most common adverse events with codeine/acetaminophen were drowsiness (42%),

nausea (18%), and constipation (5%). No case of delayed epithelial healing was observed in both treatment arms.

Conclusions: When added to the usual care therapy, the oral combination of codeine/acetaminophen was safe and significantly superior to the placebo for pain control after PRK.

Clinical Trial Registration: URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT02625753.

Key Words: opioids, photorefractive keratectomy, visual analog scale, pain, paracetamol, acetaminophen, codeine

(*Cornea* 2017;0:1–7)

Photorefractive keratectomy (PRK) has been extensively used to correct refractive errors. Although there is an ongoing debate as to whether PRK and other techniques, such as laser-assisted in situ keratomileusis, are comparable in terms of efficacy and safety, compelling evidence supports the notion that PRK is safe, technically simple, and highly effective for the correction of low-to-moderate degrees of myopia, hyperopia, and astigmatism.¹

PRK is typically associated with moderate-to-severe pain within the first 48 hours after surgery. The current “usual care” after PRK varies depending on the surgeon. However, it typically involves prescription of contact lenses until complete reepithelialization is achieved along with a multicomponent pharmacological management protocol, which may involve antibiotics, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and corticosteroids.² Although many analgesic and antiinflammatory drugs are available to be used in the PRK postoperative period, empirical evidence suggests that pain control after PRK is still suboptimal.³

Despite intensive investigation in this area and the long-standing benefits of opioids in the management of pain in other medical specialties, the safety and efficacy of opioid analgesics as pharmacological adjuncts for pain management after PRK have not been fully investigated. Previous investigations highlighted the efficacy and safety of topical morphine for post-PRK pain management,⁴ but there is a scarcity of evidence on potential harms and benefits of systemic opioid analgesics for PRK patients.² In addition, acetaminophen (paracetamol) is one of the most popular and widely used analgesics for treatment of general pain. In postoperative pain management trials from medical specialties other than ophthalmology, there has been

Received for publication April 24, 2017; revision received June 26, 2017; accepted June 30, 2017.

From the Department of Ophthalmology, University of São Paulo Medical School General Hospital, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Alcon, Latinofarma, and Pfizer partially funded the drugs used in this study.

Sponsors had no role in the design, conduct, or analysis of this research. The authors have no conflicts of interest to disclose.

Reprints: Vinicius B. P. Pereira, MD, Department of Ophthalmology, Refractive Surgery Service, São Paulo University Medical School, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 6o Andar, Cerqueira César, São Paulo/SP, CEP 05403-000, Brazil (e-mail: viniciusbppereira@hotmail.com).

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ARTIGO 2: Codeine plus acetaminophen for pain after photorefractive keratectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial (Cornea: October 2017 Volume 36 - Issue 10 - p 1206–1212 doi: 10.1097/ICO.0000000000001328

Vinicius B. P. Pereira, Renato Garcia, Andre A. M. Torricelli, Adriana Mukai, Samir J. Bechara.

Tipo de estudo

Trata-se de um ensaio clínico aleatório, controlado por placebo, paralelo e duplo mascarado.

Aspectos éticos

O presente ensaio clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: registro on-line (12649), número do parecer (897.349) e data da relatoria (03/12/2014) (Anexos D e E). As avaliações bem como as intervenções terapêuticas foram conduzidas por meio da autorização e da concordância expressa dos voluntários de pesquisa, devidamente orientados e informados sobre o estudo. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo F).

Nomenclatura

No artigo desse capítulo, o termo *acetaminophen* foi empregado, uma vez que é a nomenclatura mais comum na América do Norte. Nas outras partes do mundo, o nome *paracetamol* é o mais conhecido. Na presente tese, ambos os termos são intercambiáveis.

Codeine plus acetaminophen for pain after photorefractive keratectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial

Vinicius B. P. Pereira, MD¹, Renato Garcia, MD¹, Andre A. M. Torricelli, MD, PhD¹, Adriana Mukai, COMT¹, Samir J. Bechara, MD, PhD¹

Universidade de São Paulo – Hospital das Clínicas -Departamento de Oftalmologia – Serviço de Cirurgia Refrativa - Brasil (VBPP, RG, AAMT, AM, SJB)

Address correspondence: Vinicius B. P. Pereira, Universidade de São Paulo – Hospital das Clínicas - Departamento de Oftalmologia – Serviço de Cirurgia Refrativa. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 6o Andar, Cerqueira César. São Paulo/SP, Brazil, CEP: 05403-000. Tel: +55 (11) 2661-7184/Fax: +55 (11) 2661-3343. E-mail: viniciusbppereira@hotmail.com

Conflict of interest statement: The authors have no conflicts of interest to disclose.

Keywords: opioids; photorefractive keratectomy; visual-analog scale, pain, paracetamol, acetaminophen, codeine.

Disclosure of any funding: Alcon, Latinofarma and Pfizer partially funded the drugs used in this study. Sponsors had no role in the design, conduct or analysis of this research. The authors have no financial or proprietary interest in the materials presented in this study.

Abstract

BACKGROUND: Pain after photorefractive keratectomy (PRK) is significant, and the analgesic efficacy and safety of oral opioids in combination with acetaminophen has not been fully investigated in PRK trials.

OBJETIVE: To assess the efficacy and safety of the combination of codeine plus acetaminophen (paracetamol) *versus* placebo as an add-on therapy for pain control after PRK.

STUDY DESIGN: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

SETTING: Single tertiary center

METHODS: One eye was randomly allocated to the intervention, whereas the fellow eye was treated with placebo. Participants: adults (>20 years) with refractive stability for ≥ 1 year, who underwent PRK for correction of myopia or myopic astigmatism. Codeine (30mg) plus acetaminophen (500mg) were given orally 4 times/day for 4 days after PRK. Follow-up: 4 months. Outcomes: pain scores at 1-72h as measured by the visual analogue scale (VAS), McGill Pain Questionnaire (MQP) and Brief Pain Inventory (BPI), adverse events (AEs) and cornea wound healing. Trial registration: NCT02625753.

RESULTS: Of the initial 82 eyes, 80 completed the trial (40 intervention, 40 placebo). Median pain scores as measured by the VAS were statistically and clinically lower during treatment with codeine/acetaminophen compared to the placebo. Virtually identical results were obtained by the MQP and BPI scales. The most common AEs with codeine/acetaminophen were drowsiness (42%), nausea (18%) and constipation (5%). No case of delayed epithelial healing was observed in both treatment arms.

CONCLUSIONS: When added to the standard of care therapy, the oral combination of codeine/acetaminophen was safe and significantly superior to placebo for pain control after PRK.

Introduction

Photorefractive keratectomy (PRK) has been extensively used to correct refractive errors. Although there is an ongoing debate as to whether PRK and other techniques, such as laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK), are comparable in terms of efficacy and safety, compelling evidence support the notion that PRK is safe, technically simple and highly effective for the correction of low-to-moderate degrees of myopia, hyperopia and astigmatism.¹

PRK is typically associated not only with an augmented postoperative discomfort, but also with moderate to severe pain within the first 48 hours after the surgery. The current standard of care after PRK relies on the prescription of contact lenses until complete re-epithelialization is achieved along with a multicomponent pharmacological management protocol, which may involve antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs as well as corticosteroids.² Even though many analgesic and anti-inflammatory drugs are available to be used in the PRK postoperative period, empirical evidence suggest that pain control after PRK is still suboptimal.³

Despite intensive investigation in this area and the long-standing benefits of opioids in the management of pain in other medical specialties, the safety and efficacy of opioid analgesics as pharmacological adjuncts for pain management after PRK have not been fully investigated. Previous investigations highlighted the efficacy and safety of topical morphine for post-PRK pain management,⁴ but there is a scarcity of evidence on potential harms and benefits of systemic opioid analgesics for PRK patients.² In addition, acetaminophen (paracetamol) is one of the most popular and widely used analgesics for the treatment of general pain. In postoperative pain management trials from medical specialties other than ophthalmology, there has been a tendency towards combining codeine with acetaminophen. While the cumulative evidence suggest that codeine-acetaminophen preparations are safe and superior to acetaminophen alone for postoperative pain in adults,⁵ there is no study specifically designed to address the effects of this combination on pain levels and corneal healing after PRK.

Therefore, the objective of this randomized, placebo-controlled trial was to investigate whether a combination of codeine plus acetaminophen added to the standard of care therapy is safe and provides greater pain control after PRK compared to the standard treatment alone.

Methods

Trial design

This is a single tertiary center, double-blind, placebo-controlled, add-on, paired-eye trial with allocation ratio 1:1. The trial took place at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

The eye was the unity of analysis. Specifically, one eye was randomly allocated to the intervention, while the fellow eye was assigned to placebo. Eyes were treated 2 weeks apart. Both outcome assessors and participants were blind to treatment allocation. The study was approved by the Institutional Review Board and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Informed consent also obtained from all patients. We have adhered to the CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org/>) in reporting the results of this study.⁶ The protocol was registered at ClinicalTrials.gov (NCT02625753).

Eligibility criteria for participants

Eligible participants were all adults aged ≥ 20 , scheduled for myopic excimer laser PRK. Eyes had to have a spherical component between -1.00 and -5.00D with or without astigmatism; cylindrical component ≤ 1.5 D; spherical anisometropia ≤ 0.75 D, cylindrical anisometropia ≤ 0.5 D, and documented refractive stability over the previous year. Exclusion criteria were as follows: presence of active allergic disease; inflammatory or infectious conditions, history of ocular disease or trauma; best-corrected visual acuity $\leq 20/25$; autoimmune diseases or immunosuppression, diabetes mellitus; pregnancy or lactation.

Photorefractive keratectomy

All patients were assigned to morning (9-10AM) surgeries. Briefly, corneal epithelium was labeled with a ring of 9 mm diameter, followed by instillation of 20% ethanol into the ring. After 30 seconds, ethanol was removed with the use of a dry and sterile cellulose sponge, followed by irrigation performed with balanced salt solution to remove the excess alcohol. Finally, the epithelium was removed with a centripetal blunt spatula. Immediately, the stromal bed was dried with a dry sponge

and stromal photoablation performed with the NIDEK EC-5000 CXIII excimer laser system (NIDEK Co Ltd, Gamagori, Japan). The scarification performed with alcohol is fast and results in stromal bed without irregularities and epithelial islands.⁷ Patients were scheduled for surgery on two separate occasions (one eye at a time), two weeks apart. The same surgeon performed all procedures between November, 2014 and June, 2015.

Standard of care therapy

One hour prior the PRK procedure, patients were instructed to take celecoxib 200 mg (twice/day) for 4 days. Immediately after surgery, all participants received a commercially available ophthalmic solution containing moxifloxacin 0.5% and 0.1% dexamethasone. One drop was instilled a single time. After instillation, all operated eyes received therapeutic contact lens (II® Acuvue, Johnson & Johnson). Finally, all participants were instructed to use moxifloxacin 0.5% and 0.1% dexamethasone ophthalmic drops (every 4 hours) for 7 days, nepafenac ophthalmic suspension 1mg/mL (every 6 hours) for 3 days and artificial tears as needed. One week after surgery, patients received fluorometholone 1mg/mL eye drops (every 8 hours) for 7 days, with increasing dosing intervals: every 12 hours in the third week and once per day in the fourth week. No concurrent medications were allowed during the 72-hour period after PRK.

Intervention

Eyes allocated to the intervention group received the standard of care therapy plus codeine/acetaminophen given orally. Participants were given a vial containing 16 custom-made, unlabeled capsules containing the active principles. Each capsule contained 30 mg of codeine and 500 mg of acetaminophen (acetaminophen). These doses were chosen on the basis of previous trials on the management of moderate/severe postoperative pain.^{2, 5} One hour prior the PRK procedure, patients were instructed to take one capsule every 6 hours for 4 days.

Placebo

Eyes in the placebo group received the same standard of care therapy and followed the same therapeutic protocol, except that they were given a matching placebo.

Outcomes

The primary outcome was the difference in pain intensity between the codeine/acetaminophen-treated eyes and placebo-treated eyes as measured on a 0-10 pain visual analogue scale (VAS) obtained 24h after surgery. Secondary outcomes included: (i) VAS scores at 1h, 48h, and 72h, (ii) pain as assessed by the McGill Pain Questionnaire (MPQ) at 1h, 24h, 48h and 72h, and the Brief Pain Inventory (BPI) scale at 24h, 48h and 72h as well as (iii) adverse events and clinical assessment of corneal wound healing. Validated, Brazilian-Portuguese versions MPQ and BPI scales were used.^{8, 9} Based on recent reports on the most common harms associated with opiates in ocular surgery,¹⁰ adverse events were captured through the McGill's scale using the list accompanying symptoms (none, nausea, headache, dizziness, drowsiness, constipation and diarrhea).

The treating physician monitored closely patients with a focus on epithelial healing and corneal haze. Ophthalmology visits were performed daily for 4 days after PRK and periodically thereafter: weekly for 4 weeks, and then monthly for 3 months. Patients were instructed to immediately call the attending ophthalmologist in case of any complications or side-effects putatively associated with the surgery. Any complications or adverse events were fully documented.

Sample size

Thirty eight patients (or 76 eyes) would provide 90% statistical power (at $\alpha = 5\%$) for the detection of a pre-defined minimal clinically important difference (Δ) of 1.5 units in the VAS scores at 24h. Calculations assumed a "paired-eye design" and the use of the Student's *t*-test for paired samples. We also assumed a correlation of 0.5 and a common population standard-deviation of 2.85, which were sourced from previous studies in similar populations.^{11, 12}

Randomization

Participants were randomized with respect to which eye received the intervention as well as the order of treatment was applied. Simple randomization was implemented in advance by an independent pharmacist not involved in patient enrollment or treatment (central allocation) using computer-generated random numbers (MS Excel 1997, Microsoft, Seattle, USA).

Allocation concealment mechanism

Participants who gave consent for participation were first pseudo-anonymised through the use of code identifiers. Before each surgical procedure, patients were given a medical prescription along with their code identifiers within sequentially numbered, opaque, sealed envelopes, which were only open at the time of medication dispensing by the independent pharmacist. The randomization sequence was concealed from all participants as well as research investigators at all times.

Statistical analysis

Data are presented as mean (standard deviation), mean (95% confidence intervals), median (interquartile range) or counts (percentage). Differences in baseline characteristics were tested by paired t tests. The efficacy was estimated by the variable Δ , in which $\Delta = \text{mean}_{\text{intervention}} - \text{mean}_{\text{placebo}}$. For each postoperative time point, multiple linear regression models were built. These models explicitly incorporated the paired-eye design by using a robust estimator of the variance, which takes into account the correlation between pairs of eyes.¹³ P -values were adjusted for multiple comparisons by the Holm-Šidák method. Multinomial logistic regression models were constructed to test the safety of the intervention when compared to placebo. Relative risks and 95% confidence intervals were calculated as described in detail elsewhere.¹⁴ All analyses were performed using Stata (version 14.0, Stata Corp). All P values are two-tailed with statistical significance claimed for $P < 0.05$.

Results

Participant and eyes characteristics

Recruitment began in November 2014 and the trial was completed in June 2015. Of the first 282 participants assessed for eligibility, 41 met the inclusion criteria, resulting in a total of 82 randomized eyes (Figure 1). Of the 82 eyes included at baseline, 80 (98%) had complete assessment. Two eyes (from one participant) were excluded from analysis because the patient presented with recurrent vomiting after the first surgery. The patient was later found to have celiac disease. This information was hidden by the patient during the screening phase. Hence, a total of 40 eyes were successfully allocated to the intervention arm and 40 eyes were assigned to the placebo arm. Randomization resulted in 34 eyes receiving the intervention first and 46 eyes receiving placebo first. There was no case of significant refractive disparity. Baseline mean spherical equivalent scores were very similar between the intervention and placebo groups: -2.15 (0.68) vs -2.15 (0.60), respectively, $P > 0.99$. A summary of patient's and eye's characteristics is presented in Table 1.

Efficacy

Mean pain scores as measured by the VAS were significantly lower in the intervention arm compared to the placebo arm throughout the intervention period (Table 2). For example, at 24h post-PRK, the median percentage reduction in pain with codeine/acetaminophen vs placebo was 38%, and half of the participants achieved pain reductions between 13 and 57%. Findings based on the MPQ and BPI led to very similar conclusions. Using the criterion of a pain relief of at least 50%,¹⁵ results based on the VAS revealed that 35%, 42%, 80% and 40% of the participants achieved a clinically meaningful improvement in pain at times 1h, 24h, 48h and 72h, respectively. For the MPQ, the correspondent estimates were 32%, 30%, 45% and 42%, respectively, whereas for BPI (total) scale they were 32%, 50% and 42% at time points 24h, 48h and 72h post-PRK, respectively. For the BPI scale, both pain intensity and interference were significantly lower during intervention arm compared to placebo (Table 2). The magnitude of the treatment effect as measured by the VAS, MPQ and BPI scales was not influenced by the spherical equivalent refractive error, gender, age, race or order of treatment at any time point (data not shown).

Safety

Based on clinical assessment, no case of delayed epithelial healing was observed in both arms. All eyes were clinically healed by day 5 and contact lenses were removed. Clinical evaluation of corneal re-epithelialization up to 4 months indicated that the combination of codeine plus acetaminophen is safe. Neither short-term nor later complications were reported by either group regarding corneal wound healing. No corneal haze developed during the 4-month follow-up period.

With respect to adverse drug reactions, except for the patient diagnosed with celiac disease after the first surgical procedure and that was later excluded due to severe vomiting, no serious adverse events were reported in both groups. One patient developed grade 1 rash, which subsided spontaneously within 72h and did not require discontinuation of the intervention. The most common complaint was drowsiness. Patients were significantly more likely to report drowsiness when receiving codeine with acetaminophen than when taking placebo. Furthermore, although not statistically significant, more patients reported nausea and constipation on the codeine/acetaminophen regimen than on placebo throughout the 72-hour period. Dizziness and diarrhea were relatively rare events and not statistically different between groups (Table 3).

Discussion

Main findings

The principal finding of our study is that the oral combination of codeine with acetaminophen at doses of 30 and 500 mg, respectively, is a safe and efficacious add-on therapy for management of pain after PRK. Clinically important treatment effects are achieved within 1 hour after commencing treatment and persist for 48 hours. We found that the treatment with codeine/acetaminophen had no effects on the epithelial healing and haze, whereas most commonly reported adverse events were usually mild (grade 1 according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events).¹⁶

Comparison to previous investigations

A myriad of pharmacological alternatives for pain control in the immediate postoperative period after PRK is currently available.^{3, 17} However, randomized trials have mostly focused on the safety and efficacy of anticonvulsants,¹⁸ anesthetics¹⁹ and nonsteroidal antiinflammatory drugs.²⁰ Nonpharmacological interventions such as corneal cooling and bandage contact lenses are also valuable therapeutic adjuncts that ameliorate patient discomfort and promote healing. Thus, multimodal therapeutic approaches have been suggested as the most robust strategy for a satisfactory pain control after PRK.¹⁷ Nonetheless, based on our own^{11, 12} and others' experience,^{17, 21} despite substantial advances in the field of refractive surgery over the past decades, post-PRK pain continues to represent a major clinical management challenge for ophthalmologists. By applying the BPI and exploring different aspects of pain (e.g., pain intensity and interference), here we show that the combination of codeine with acetaminophen might display a robust and favorable impact not only on the pain intensity but also on the ability of patients to perform activities of daily living. These results are in line with recent clinical management trends that put forward the notion that quality of life and well-being should also be evaluated and set as main targets during pain management after PRK.^{11, 12}

Morphine-like drugs are historically known as the most effective drugs for pain relief²² and acetaminophen is one of the most common used drugs worldwide. Even though both empirical¹⁷ and evidence-based⁴ reports support their routine use after PRK, to date no randomized trial has specifically determined the safety and efficacy of codeine plus acetaminophen for the management of

post-PRK pain. While topical morphine was demonstrated to be safe and efficacious at controlling pain in patients that underwent PRK,⁴ the use of codeine/acetaminophen after PRK has only been studied as an indicator of efficacy of other drugs.^{18, 23} Thus, our study helps to fill a gap in the medical literature by showing the systemic opioid analgesics, such as codeine, might be safe and valuable tools for pain management after PRK.

Regarding safety, we found that nervous system symptoms, such as nausea and drowsiness, may be common in post-PRK patients under codeine/acetaminophen treatment. These results agree with those from previous observations regarding the use of opioids in clinical practice.^{10, 22} However, similar to previous clinical trials in ophthalmology,²⁴ opioid-related symptoms reported by participants were mild, self-limiting and could be promptly addressed and well managed. Taken together, our results increase the body of evidence that the combination of codeine with acetaminophen may be safe and efficacious in reducing postoperative pain in different medical specialties.²⁵

Epithelial healing is essential for corneal regeneration after PRK affecting patient comfort and visual recovery. In this regard, postoperative interventions that interfere on epithelial healing might increase the risk of subepithelial haze formation, which, in turn, reduces corneal transparency and visual acuity.²⁶ On this basis, we show here that the combination of codeine plus acetaminophen did not affect corneal reepithelialization, reinforcing the assumption that this combination can be regarded as a safe therapeutic option during the PRK postoperative period.

Study limitations, implications for clinicians and directions for future research

Our trial possesses a number of limitations that must be acknowledged. First, although sufficiently powered to detect differences in pain-related outcomes, our study may be underpowered to detect rare adverse events and/or the effect of the intervention on specific domains in the McGill Pain Questionnaire. Hence, a more thorough evaluation of the safety profile of the combination of codeine and acetaminophen is warranted in large observational studies, whereas well-designed assessments regarding its influence on qualitative aspects of pain perception may be desirable.¹¹ Second, we examined three distinct pain scales and performed a relatively large number of statistical tests. Our aim was to further substantiate findings from the one-dimensional visual analogue scale, which is

focused primarily on the pain intensity. Nevertheless, the use of different scales may be highly recommended in our study, since, as mentioned above, recent investigations point towards the importance of multidimensional assessments of pain in ophthalmology. In fact, there is a growing body of evidence indicating that the longitudinal perception of pain after PRK might depend not only on the pain intensity, but also on qualitative aspects such as negative emotions as well as past experiences with pain.¹¹ Finally, corneal wound healing was examined clinically, but not by more objective assessments such as fluorescein staining,⁷ slit-lamp biomicroscopy²⁷ or *in vivo* confocal microscopy.²⁸ As a result, the hypothesis that the add-on treatment with codeine plus acetaminophen might cause very minor delays in corneal re-epithelialization cannot be entirely excluded. Based on our findings, however, any putative detrimental effects of the codeine/acetaminophen therapy on the corneal healing process is unlikely to be of clinical significance.

Acknowledging the caveats mentioned above, this randomized placebo-controlled add-on trial demonstrated that the combination of codeine (30 mg) and acetaminophen (500 mg) given orally 4 times/day is safe and efficacious for relieving pain after PRK. Our findings provide further support for the proposition that opioid analgesics are pivotal for an optimal pain-management protocol,²⁹ and that this class of drugs might be considered a valuable component for pain management after PRK.¹⁷

REFERENCES

1. Reynolds A, Moore JE, Naroo SA et al. Excimer laser surface ablation - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(2):168-182.
2. Faktorovich EG, Melwani K. Efficacy and safety of pain relief medications after photorefractive keratectomy: review of prospective randomized trials. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(10):1716-1730.
3. Garcia R, de Andrade DC, Teixeira MJ et al. Mechanisms of Corneal Pain and Implications for Postoperative Pain After Laser Correction of Refractive Errors. *The Clinical Journal of Pain* 2016;32(5):450-458.
4. Faktorovich EG, Basbaum AI. Effect of topical 0.5% morphine on postoperative pain after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2010;26(12):934-941.
5. Toms L, Derry S, Moore R et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21(1):CD001547.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63(8):e1-37.
7. de Medeiros FW, Mohan RR, Suto C et al. Haze development after photorefractive keratectomy: mechanical vs ethanol epithelial removal in rabbits. *J Refract Surg* 2008;24(9):923-927.
8. Varoli FK, Pedrazzi V. Adapted version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese. *Braz Dent J* 2006;17(4):328-335.
9. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR et al. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer* 2011;19(4):505-511.
10. Pereira V, Garcia R, Torricelli A et al. Opioids for Ocular Pain - Review. *Pain Physician* 2016;(In Press).

11. Garcia R, Horovitz RN, Torricelli AA et al. Improved Evaluation of Postoperative Pain After Photorefractive Keratectomy. *Cornea* 2016;35(2):205-209.
12. Garcia R, Torricelli AA, Mukai A et al. Predictors of Early Postoperative Pain After Photorefractive Keratectomy. *Cornea* 2016;35(8):1062-1068.
13. Armstrong RA, Davies LN, Dunne MC et al. Statistical guidelines for clinical studies of human vision. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011;31(2):123-136.
14. Norton EC, Miller MM, Kleinman LC. Computing adjusted risk ratios and risk differences in Stata. *Stata J* 2013;13(3):492-509.
15. Moore RA, Derry S, Aldington D et al. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD008659.
16. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. *National Cancer Institute* 2009;(09-5410).
17. Fay J, Juthani V. Current trends in pain management after photorefractive and phototherapeutic keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):255-259.
18. Pakravan M, Roshani M, Yazdani S et al. Pregabalin and gabapentin for post-photorefractive keratectomy pain: a randomized controlled trial. *Eur J Ophthalmol* 2012;22 Suppl 7:S106-S113.
19. Verma S, Corbett MC, Patmore A et al. A comparative study of the duration and efficacy of tetracaine 1% and bupivacaine 0.75% in controlling pain following photorefractive keratectomy (PRK). *Eur J Ophthalmol* 1997;7(4):327-333.
20. Vetrugno M, Maineo A, Quaranta GM et al. A randomized, double-masked, clinical study of the efficacy of four nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pain control after excimer laser photorefractive keratectomy. *Clin Ther* 2000;22(6):719-731.
21. Sobas EM, Videla S, Maldonado MJ et al. Ocular pain and discomfort after advanced surface

ablation: an ignored complaint. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1625-1632.

22. Trescot AM, Datta S, Lee M et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):S133-S153.
23. Weinstock VM, Weinstock DJ, Weinstock SJ. Diclofenac and ketorolac in the treatment of pain after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1996;12(7):792-794.
24. Wennstrom B, Reinsfelt B. Rectally administered diclofenac (Voltaren) reduces vomiting compared with opioid (morphine) after strabismus surgery in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(4):430-434.
25. de Craen AJ, Di GG, Lampe-Schoenmaeckers JE et al. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996;313(7053):321-325.
26. Tomas-Juan J, Murueta-Goyena LA, Hanneken L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review. *J Optom* 2015;8(3):149-169.
27. Eslampoor A, Ehsaei A, Abrishami M. Effect of topical diclofenac on postoperative photorefractive keratectomy pain: a randomized, controlled trial. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42(9):810-814.
28. Erie JC. Corneal wound healing after photorefractive keratectomy: a 3-year confocal microscopy study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003;101:293-333.
29. Fitzcharles MA, Shir Y. Pain Management: Opioid guidelines: helpful for the rheumatologist? *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(5):242-244.

TABLES

Table 1. Patient/eyes demographic and clinical characteristics

Age (years), mean (range)	30 (22-52)
Women, <i>n</i> (%)	27 (67)
Race, <i>n</i> (%)	
White	23 (57)
Mixed	16 (40)
Black	1 (3)
Spherical Equivalent, mean(SD)	
Right eye	-2.18(0.66)
Left eye	-2.16(0.63)

Table 2. Results for VAS, MQP and BPI scales

Pain scale	Intervention (<i>n</i> = 40)	Placebo (<i>n</i> =40)	Δ (95% CI)	<i>P</i>
VAS				
1h	4 (2-4)	6 (3-6)	-1.60 (-2.45,-0.75)	<0.001
24h	4 (3-6)	7 (6-9)	-2.55 (-3.29, -1.81)	<0.001
48h	1 (0-2)	3 (2-5)	-2.27 (-2.94, -1.61)	<0.001
72h	0 (0-0)	0 (0-2)	-0.60 (-0.95, -0.24)	0.001
MPQ total				
1h	5 (3-7)	8 (5-11)	-2.47 (-3.58, -1.37)	<0.001
24h	6.5 (4-10)	10 (6-13)	-2.80 (-3.98, -1.61)	<0.001
48h	2 (1-4)	4.5 (3-6)	-2.00 (-2.99, -1.00)	<0.001
72h	1 (0-2)	2 (1-3)	-0.55 (-1.00, -0.09)	0.02
BPI total				
24h	36 (25-44)	56 (42-76)	-19.2 (-25.6, -12.7)	<0.001
48h	19 (13-24)	40 (26-48)	-16.9 (-21.6, -12.1)	<0.001
72h	10.5 (6-16)	22 (13-28)	-10.6 (-13.9, -7.30)	<0.001
BPI intensity				
24h	11.5 (6-15)	21.5 (17-27)	-8.4 (-10.6, -6.2)	<0.001
48h	5 (4-7)	12.5 (7-16)	-6.7 (-8.33, -5.01)	<0.001
72h	2 (0-3)	4.5 (3-6)	-3.0 (-4.19, -1.91)	<0.001
BPI interference				
24h	23 (16-30)	35.5 (24-49)	-10.8 (-15.3, -6.27)	<0.001
48h	13 (8-18)	24 (17-33)	-10.2 (-13.7, -6.68)	<0.001
72h	7.5 (5-12)	15.5 (10-23)	-7.5 (-10.2, -4.93)	<0.001

Δ , the mean difference between codeine/paracetamol-treated eyes and placebo-treated eyes is shown with 95% confidence intervals (CI). All remaining estimates are given as median (interquartile range). VAS, visual analogue scale (min-max: 0-10), MPQ, McGill Pain Questionnaire total (min-max: 0-20). BPI, Brief Pain Inventory total (min-max: 0-130). BPI intensity (min-max: 0-40). BPI interference (min-max:0-70)

Table 3. Common adverse events.

Symptoms	Postoperative time																	
	24h					48h					72h							
	Intervention (n = 40)		Placebo (n = 40)		RR (95% CI)	P	Intervention (n = 40)		Placebo (n = 40)		RR (95% CI)	P	Intervention (n = 40)		Placebo (n = 40)		RR (95% CI)	P
	No.	%	No.	%			No.	%	No.	%			No.	%	No.	%		
None	7	18	14	35	0.50 (0.28-0.90)	0.014	7	18	14	35	0.5 (0.25-0.99)	0.03	27	67	32	80	0.84 (0.65-1.09)	0.186
Nausea	7	18	3	8	2.33 (0.59-9.20)	0.194	7	18	2	5	3.5 (0.72-17.1)	0.09	2	5	1	2	2 (0.17-23.2)	0.555
Headache	6	15	17	42	0.35 (0.15-0.84)	0.007	1	2	19	47	0.05 (0.01-0.37)	<0.001	1	2	5	13	0.20 (0.02-1.76)	0.094
Dizziness	1	2	2	5	0.50 (0.05-5.29)	0.573	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0	-	-
Drowsiness	17	42	2	5	8.50 (1.96-36.8)	<0.001	21	52	3	8	7 (2.25-21.8)	<0.001	10	25	1	2	10 (1.24-80)	0.003
Constipation	2	5	1	2	2.00 (0.17-23.2)	0.565	3	8	1	2	3 (0.30-30.0)	0.313	0	0	1	2	-	-
Diarrhea	0	0	1	2	-	-	1	2	1	2	1 (0.06-16.9)	>0.999	0	0	0	0	-	-

RR, relative risk. 95% CI, 95% confidence intervals.

FIGURE 1

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Consort flow chart.

A presente tese reuniu os achados de duas investigações focadas no manejo da dor em cirurgias oculares, com ênfase nas cirurgias refrativas. Com base no primeiro artigo dessa tese (Capítulo 1), que sumariza os achados de uma revisão da literatura sobre o uso de opióides em Oftamologia, foi possível concluir que:

- 1) Os analgésicos opióides têm sido empregados em cirurgias oculares, embora poucas investigações tenham formalmente avaliado a eficácia e a segurança de fármacos opióides no manejo da dor após a PRK.
- 2) A escassez de estudos clínicos randomizados que avaliaram especificamente o perfil de eficácia e segurança dos fármacos opióides em cirurgias refrativas poderia representar uma prática médica não fundamentada das melhores evidências científicas. De fato, uma vez que vários centros de oftalmologia – no Brasil e no exterior – empregam opióides no período pós-operatório da PRK na ausência de um respaldo científico contundente de efetividade e segurança, seriam necessários estudos robustos e bem desenhados para melhor pautar essa conduta terapêutica.

O segundo artigo da presente tese (Capítulo 2) descreve um ensaio clínico randomizado, especificamente desenhado para preencher a lacuna da evidência científica salientada anteriormente. Esse estudo randomizado permitiu concluir que:

- 1) A combinação de codeína (30mg) + paracetamol (500mg) administrada 4 vezes ao dia por um período de quatro dias é eficaz e segura no manejo da dor pós-PRK.
- 2) A aplicação das três escalas (EVA, BPI e MQP) permitiu uma avaliação multidimensional do impacto da combinação de codeína + paracetamol na dor no pós-PRK. Foi possível demonstrar que, quando comparada ao placebo, a administração de

codeína + paracetamol reduziu significativamente não apenas a intensidade da dor (EVA), mas também a interferência da dor na vida diária dos pacientes (questionário BPI) e impacto positivo nos âmbitos afetivo-motivacionais, sensório-perceptual, entre outros (Questionário McGill) quando avaliada do ponto de vista estatístico, porém esses resultados não foram apresentados de maneira detalhada em nosso trabalho por não serem nosso objetivo primário.

- 3) Os efeitos adversos observados com a combinação codeína + paracetamol são usualmente brandos e de fácil manejo. Dentre os eventos adversos mais comuns destacam-se: sonolência, náusea e constipação.
- 4) Foram observadas reduções significantes na intensidade da dor durante todo o período pós-operatório de 1-72 horas. Contudo, podem ser consideradas clinicamente relevantes somente os efeitos observados no período 1-48 horas. De acordo com os dados obtidos nessa investigação, o tratamento dos pacientes com a combinação codeína + paracetamol poderia ser delimitado para as primeiras 48 horas apenas. Essa redução na janela terapêutica de tratamento poderia minimizar o risco de eventos adversos – ao mesmo tempo que produz uma analgesia similar aquela observada com um tratamento mais duradouro de 72 horas.
- 5) Juntos, os resultados obtidos na presente tese respaldam a prática empírica do uso de opióides sistêmicos, especificamente da combinação codeína + paracetamol, ampliando as opções terapêuticas efetivas e seguras para o manejo da dor no pós-PRK.
- 6) O perfil de segurança da combinação codeína e paracetamol carece de novos estudos, sobretudo para a investigação de eventos adversos raros.
- 7) A implementação desse esquema terapêutico nos sistemas de saúde poderá ser corroborada por meio de uma avaliação econômica. De fato, dado o custo relativamente baixo da combinação codeína e paracetamol e o seu grande potencial de

melhorar a qualidade de vida e acelerar o retorno ao trabalho, um estudo de custo-utilidade com uma janela temporal de duas semanas seria de especial importância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider J, Leeder SR, Gopinath B, Wang JJ, Mitchell P. Frequency, course, and impact of correctable visual impairment (uncorrected refractive error). *Surv Ophthalmol.* 2010;55:539-560.
2. Frick KD, Joy SM, Wilson DA, Naidoo KS, Holden BA. The Global Burden of Potential Productivity Loss from Uncorrected Presbyopia. *Ophthalmology.* 2015;122:1706-1710.
3. Nunes LM, Schor P. [Evaluation of the impact of refractive surgery on quality of life using the NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of Life) instrument]. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68:789-796.
4. Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua WH. Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2005;25:381-391.
5. Nemeth G, Szalai E, Berta A, Modis L, Jr. Astigmatism prevalence and biometric analysis in normal population. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23:779-783.
6. Midelfart A, Kinge B, Midelfart S, Lydersen S. Prevalence of refractive errors in young and middle-aged adults in Norway. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:501-505.
7. Ip JM, Huynh SC, Robaei D et al. Ethnic differences in refraction and ocular biometry in a population-based sample of 11-15-year-old Australian children. *Eye (Lond).* 2008;22:649-656.
8. Shimizu N, Nomura H, Ando F, Niino N, Miyake Y, Shimokata H. Refractive errors and factors associated with myopia in an adult Japanese population. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47:6-12.
9. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology.* 2016;123:1036-1042.
10. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE et al. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:495-505.
11. Delcourt C, Korobelnik JF, Buitendijk GH et al. Ophthalmic epidemiology in Europe: the "European Eye Epidemiology" (E3) consortium. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:197-210.

12. Schellini SA, Durkin SR, Hoyama E et al. Prevalence of refractive errors in a Brazilian population: the Botucatu eye study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2009;16:90-97.
13. Garcia CA, Orefice F, Nobre GF, Souza DB, Rocha ML, Vianna RN. Prevalence of refractive errors in students in Northeastern Brazil. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68:321-325.
14. Ferraz FH, Corrente JE, Opromolla P, Padovani CR, Schellini SA. Refractive errors in a Brazilian population: age and sex distribution. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2015;35:19-27.
15. Cope JR, Collier SA, Srinivasan K et al. Contact Lens-Related Corneal Infections - United States, 2005-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:817-820.
16. Szczotka-Flynn L, Chalmers R. Incidence and epidemiologic associations of corneal infiltrates with silicone hydrogel contact lenses. *Eye Contact Lens.* 2013;39:49-52.
17. McNally JJ, Chalmers RL, McKenney CD, Robirds S. Risk factors for corneal infiltrative events with 30-night continuous wear of silicone hydrogel lenses. *Eye Contact Lens.* 2003;29:S153-S156.
18. Lea SJ, Neugebauer MA, Smith RG, Vernon SA. The incidence of ophthalmic problems in the contact lens wearing population. *Eye (Lond).* 1990;4 (Pt 5):706-711.
19. Oliveira PRd, Kara-José N, Alves MR, Temporini ER. Compliance of the contact lens wearing patient with medical advice. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.* 2004;67:607-612.
20. Reilly CD, Panday V, Lazos V, Mittelstaedt BR. PRK vs LASEK vs Epi-LASIK: a comparison of corneal haze, postoperative pain and visual recovery in moderate to high myopia. *Nepal J Ophthalmol.* 2010;2:97-104.
21. Ambrosio R, Jr., Wilson S. LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications. *Semin Ophthalmol.* 2003;18:2-10.
22. William MS, Mazumder J. Laser material processing. *London, New York.* 1991;108-144.
23. Reidy JJ, Jacobson MS, Thompson HW, Beuerman RW, Leach DH, McDonald MB. Comparison of corneal epithelial wound healing after photorefractive and lamellar keratectomy. *J Refract Surg.* 1996;12:352-357.

24. Kaji Y, Yamashita H, Oshika T. Corneal wound healing after excimer laser keratectomy. *Semin Ophthalmol*. 2003;18:11-16.
25. Callou TP, Garcia R, Mukai A, Giacomini NT, de Souza RG, Bechara SJ. Advances in femtosecond laser technology. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:697-703.
26. Vieira NM, de Espindola RF, Nogueira RG, Campos M, Ambrosio R, Jr., de Andrade NL. Brazilian trends in refractive surgery. *Arq Bras Oftalmol*. 2013;76:29-32.
27. Shortt AJ, Allan BD, Evans JR. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD005135.
28. Settas G, Settas C, Minos E, Yeung IY. Photorefractive keratectomy (PRK) versus laser assisted in situ keratomileusis (LASIK) for hyperopia correction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD007112.
29. Murray A, Jones L, Milne A, Fraser C, Lourenço T, Burr J. A systematic review of the safety and efficacy of elective photorefractive surgery for the correction of refractive error. *Review Body Report submitted to the Interventional Procedures Programme, National Institute for Health and Clinical Excellence*. 2005.
30. Wu W, Wang Y, Xu L. Epipolis-laser in situ keratomileusis versus photorefractive keratectomy for the correction of myopia: a meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2015;35:757-763.
31. Sobas EM, Videla S, Maldonado MJ, Pastor JC. Ocular pain and discomfort after advanced surface ablation: an ignored complaint. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1625-1632.
32. El-Agha MS, Bowman RW, Cavanagh D, McCulley JP. Comparison of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for the treatment of compound hyperopic astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:900-907.
33. El-Agha MS, Johnston EW, Bowman RW, Cavanagh HD, McCulley JP. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for the treatment of spherical hyperopia. *Eye Contact Lens*. 2003;29:31-37.
34. El-Agha MS, Johnston EW, Bowman RW, Cavanagh HD, McCulley JP. Excimer laser treatment of spherical hyperopia: PRK or LASIK? *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:59-66.

35. Silva Filho Od, Schor P, Campos M, Abreu MTd, Beer SMC. Validity of corneal topography in refractive surgery with excimer laser. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2003;66:775-779.
36. Groves D. Refractive surgery: Defining rupture risks. *The Physician and Sportsmedicine*. 1996;24:39-40.
37. Garcia R, de A, Teixeira MJ, Nozaki SS, Bechara SJ. Mechanisms of Corneal Pain and Implications for Postoperative Pain After Laser Correction of Refractive Errors. *Clin J Pain*. 2016;32:450-458.
38. Faktorovich EG, Melwani K. Efficacy and safety of pain relief medications after photorefractive keratectomy: review of prospective randomized trials. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:1716-1730.
39. Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R, Jr., Hutcheon AE, Zieske JD, Wilson SE. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea*. 2005;24:509-522.
40. Remington LA. *Clinical anatomy of the visual system*. Elsevier Health Sciences; 2011.
41. Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:263-285.
42. Lagali N, Germundsson J, Fagerholm P. The role of Bowman's layer in corneal regeneration after phototherapeutic keratectomy: a prospective study using in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4192-4198.
43. Moller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, Jester JV. Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy: a 1-year confocal microscopic study. *Ophthalmology*. 2000;107:1235-1245.
44. Tomas-Juan J, Murueta-Goyena LA, Hanneken L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review. *J Optom*. 2015;8:149-169.
45. Cortina MS, He J, Li N, Bazan NG, Bazan HE. Recovery of corneal sensitivity, calcitonin gene-related peptide-positive nerves, and increased wound healing induced by pigment epithelial-derived factor plus docosahexaenoic acid after experimental surgery. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:76-83.
46. Azar DT, Chang JH, Han KY. Wound healing after keratorefractive surgery: review of biological and optical considerations. *Cornea*. 2012;31 Suppl 1:S9-19.

47. O'Brien TP, Li Q, Ashraf MF, Matteson DM, Stark WJ, Chan CC. Inflammatory response in the early stages of wound healing after excimer laser keratectomy. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1470-1474.
48. Mohan RR, Hutcheon AE, Choi R et al. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res.* 2003;76:71-87.
49. Choi YS, Kim JY, Wee WR, Lee JH. Effect of the application of human amniotic membrane on rabbit corneal wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Cornea.* 1998;17:389-395.
50. Resan M, Vukosavljevic M, Vojvodic D, Pajic-Eggspuehler B, Pajic B. The acute phase of inflammatory response involved in the wound-healing process after excimer laser treatment. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:993-1000.
51. Young EE, Lariviere WR, Belfer I. Genetic basis of pain variability: recent advances. *J Med Genet.* 2012;49:1-9.
52. Kim H, Neubert JK, San MA et al. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain.* 2004;109:488-496.
53. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain.* 2008;9:122-145.
54. Garcia R, Horovitz RN, Torricelli AA, Mukai A, Bechara SJ. Improved Evaluation of Postoperative Pain After Photorefractive Keratectomy. *Cornea.* 2016;35:205-209.
55. Lynch M. Pain as the fifth vital sign. *J Intraven Nurs.* 2001;24:85-94.
56. Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C et al. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care Task Force. *Arch Intern Med.* 2005;165:1574-1580.
57. Pakravan M, Roshani M, Yazdani S, Faramazi A, Yaseri M. Pregabalin and gabapentin for post-photorefractive keratectomy pain: a randomized controlled trial. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22 Suppl 7:S106-S113.
58. Coghill RC. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache.* 2010;50:1531-1535.

59. Melzack R, Casey KL. Sensory, Motivational, and Central Control Determinants of Pain. In: Kenshalo DR, ed. *The Skin Senses*. Charles C Thomas; 1968:423-39.
60. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1:277-299.
61. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-979.
62. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14:798-804.
63. Abri AK, Aghaei H, Shokrollahi S et al. Comparison of the effect of cycloplegic versus NSAID eye drops on pain after photorefractive keratectomy. *J Curr Ophthalmol*. 2015;27:87-91.
64. Akkaya S, Ozkurt YB, Aksoy S, Kokcen HK. Differences in pain experience and cooperation between consecutive surgeries in patients undergoing phacoemulsification. *Int Ophthalmol*. 2016.
65. Gupta A, Tomlins PJ, Ng TW, Reuser TT. Alleviating Pain in Oculoplastic Procedures by Reducing the Rate of Injection of Local Anaesthetic. *Open Ophthalmol J*. 2015;9:156-158.
66. Inan UU, Polat O, Inan S, Yigit S, Baysal Z. Comparison of pain scores between patients undergoing panretinal photocoagulation using navigated or pattern scan laser systems. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79:15-18.
67. Uludag G, Yeniad B, Ceylan E, Yildiz-Tas A, Kozer-Bilgin L. Outcome comparison between transcanalicular and external dacryocystorhinostomy. *Int J Ophthalmol*. 2015;8:353-357.
68. Mannion AF, Balague F, Pellise F, Cedraschi C. Pain measurement in patients with low back pain. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:610-618.
69. Nemeth KA, Graham ID, Harrison MB. The measurement of leg ulcer pain: identification and appraisal of pain assessment tools. *Adv Skin Wound Care*. 2003;16:260-267.
70. Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:438-446.

71. Bird SB, Dickson EW. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale. *Ann Emerg Med.* 2001;38:639-643.
72. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD001547.
73. Younger J, McCue R, Mackey S. Pain outcomes: a brief review of instruments and techniques. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:39-43.
74. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer.* 2011;19:505-511.
75. Skevas C, Katz T, Wagenfeld L, Richard G, Linke S. Subjective pain, visual recovery and visual quality after LASIK, EpiLASIK (flap off) and A. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:1175-1183.
76. Woreta FA, Gupta A, Hochstetler B, Bower KS. Management of post-photorefractive keratectomy pain. *Surv Ophthalmol.* 2013;58:529-535.
77. Ngamkham S, Vincent C, Finnegan L, Holden JE, Wang ZJ, Wilkie DJ. The McGill Pain Questionnaire as a multidimensional measure in people with cancer: an integrative review. *Pain Manag Nurs.* 2012;13:27-51.
78. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S240-S252.
79. Menezes Costa LC, Maher CG, McAuley JH et al. The Brazilian-Portuguese versions of the McGill Pain Questionnaire were reproducible, valid, and responsive in patients with musculoskeletal pain. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:903-912.
80. Cherry PM, Tutton MK, Adhikary H et al. The treatment of pain following photorefractive keratectomy. *J Refract Corneal Surg.* 1994;10:S222-S225.
81. Taylor KR, Molchan RP, Townley JR, Caldwell MC, Panday VA. The effect of silicone hydrogel bandage soft contact lens base curvature on comfort and outcomes after photorefractive keratectomy. *Eye Contact Lens.* 2015;41:77-83.

82. Edwards JD, Bower KS, Sediq DA et al. Effects of lotrafilcon A and omafilcon A bandage contact lenses on visual outcomes after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:1288-1294.
83. Fay J, Juthani V. Current trends in pain management after photorefractive and phototherapeutic keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26:255-259.
84. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21:201-232.
85. Hamza M, Dionne RA. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharmacol.* 2009;2:1-14.
86. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J.* 2005;19:635-637.
87. Borazan NH, Furst DE. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout. In: Katzung BG, Trevor AJ, eds. *Basic and Clinical Pharmacology.* 2014.
88. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy.* 2007;27:1219-1230.
89. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD002763.
90. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004602.
91. Wegman A, van der WD, van TM, Stalman W, de VT. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. *J Rheumatol.* 2004;31:344-354.
92. Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK. Opioids Agonists and Antagonists. In: Katzung BG, Trevor AJ, eds. *Basic and Clinical Pharmacology.* 2014.
93. Benyamin R, Trescot AM, Datta S et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008;11:S105-S120.

94. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008;11:S133-S153.
95. Smith MT, Goh WH. Opioid Analgesics. In: Racz GB, Noe CE, eds. *Pain Management - Current Issues and Opinions*. 2012:287-306.
96. Berde CF, Nurko S. Opioid side effects--mechanism-based therapy.
97. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*. 2007;129:235-255.
98. Mehta V, Langford RM. Acute pain management for opioid dependent patients. *Anaesthesia*. 2006;61:269-276.
99. Kadiev E, Patel V, Rad P et al. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:77-91.
100. Nicholson WT, Formea CM. Clinical perspective on the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Updated 2014 guidelines for CYP2D6 and codeine. *Clin Chem*. 2015;61:319-321.
101. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J*. 2007;7:257-265.
102. LLerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, Penas-LLedo EM, Farinas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10:1569-1583.
103. Suarez-Kurtz G, Pena SD, Struchiner CJ, Hutz MH. Pharmacogenomic Diversity among Brazilians: Influence of Ancestry, Self-Reported Color, and Geographical Origin. *Front Pharmacol*. 2012;3:191.
104. Lee SS. Racializing drug design: implications of pharmacogenomics for health disparities. *Am J Public Health*. 2005;95:2133-2138.
105. Nissman SA, Tractenberg RE, Babbar-Goel A, Pasternak JF. Oral gabapentin for the treatment of postoperative pain after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:623-629.

106. Solomon KD, Donnenfeld ED, Raizman M et al. Safety and efficacy of ketorolac tromethamine 0.4% ophthalmic solution in post-photorefractive keratectomy patients. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1653-1660.
107. Caldwell M, Reilly C. Effects of topical nepafenac on corneal epithelial healing time and postoperative pain after PRK: a bilateral, prospective, randomized, masked trial. *J Refract Surg.* 2008;24:377-382.
108. Faktorovich EG, Basbaum AI. Effect of topical 0.5% morphine on postoperative pain after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2010;26:934-941.

ANEXO A – Escala visual análoga (EVA)

ANEXO B - Inventário Breve de Dor (BPI)

ESTUDO N.º: _____	NÃO ESCREVA ACIMA DESTA LINHA	HOSPITAL N.º: _____
-------------------	-------------------------------	---------------------

Data: ____/____/____	Hora: _____
Nome: _____	
Sobrenome completo	Nome

7. Quais são os tratamentos que você está fazendo ou os remédios que você está tomando para dor?

8. Durante as últimas 24 horas, o quanto a sua dor melhorou por causa dos remédios que você está tomando ou dos tratamentos que você está fazendo? Por favor, faça um círculo em torno da porcentagem que melhor representa o quanto a sua dor melhorou?

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Nenhuma										Melhora
melhora										total

9. Faça um círculo em torno do número que melhor representa o quanto, durante as últimas 24 horas, a sua dor interferiu em:

A. Suas atividades em geral
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
B. Seu humor
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
C. Sua capacidade de andar
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
D. Seu trabalho normal (inclui o trabalho fora de casa e o trabalho doméstico)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
E. Seu relacionamento com outras pessoas
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
F. Seu sono
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente
G. Seu prazer de viver
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Não Interferiu totalmente

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
 Pain Research Group
 All rights reserved

Página 2 de 2

ANEXO B (continuação)

ESTUDO N°: _____ NÃO ESCREVA ACIMA DESTA LINHA HOSPITAL N°: _____

Data: ____/____/____ Hora: _____

Nome: _____

Sobrenome completo _____ Nome _____

7. Quais são os tratamentos que você está fazendo ou os remédios que você está tomando para dor?

8. Durante as últimas 24 horas, o quanto a sua dor **melhorou** por causa dos remédios que você está tomando ou dos tratamentos que você está fazendo? Por favor, faça um círculo em torno da porcentagem que melhor representa o quanto a sua dor melhorou?

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

Nenhuma Melhora total

9. Faça um círculo em torno do número que melhor representa o quanto, durante as últimas 24 horas, a sua dor interferiu em:

A. Suas atividades em geral

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não Interferiu totalmente

B. Seu humor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não Interferiu totalmente

C. Sua capacidade de andar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não Interferiu totalmente

D. Seu trabalho normal (inclui o trabalho fora de casa e o trabalho doméstico)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não Interferiu totalmente

E. Seu relacionamento com outras pessoas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não Interferiu totalmente

F. Seu sono

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não Interferiu totalmente

G. Seu prazer de viver

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não Interferiu totalmente

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
Pain Research Group
All rights reserved

Página 2 de 2

ANEXO C – Questionário da dor McGill

332

F.K. Varoli and V. Pedrazzi

McGill Pain Questionnaire – Português

Nome _____ Data _____ Hora _____

Analgésico(s) _____ Dosagem _____ Hora da Adm. _____

analgésico(s) _____ Dosagem _____ Hora da Adm. _____

Intervalo de Administração dos Analgésicos +4 +1 +2 +3

IAvD: S _____ Af _____ Av _____ M(S) _____ M(AfAv) _____ M(T) _____ PRI (T) _____

(1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr><td>1 Espasmódica</td><td>11 Cansativa</td></tr> <tr><td>Tremor</td><td>Exaustiva</td></tr> <tr><td>Pulsátil</td><td>12 Enjoativa</td></tr> <tr><td>Latejante</td><td>Sufocante</td></tr> <tr><td>Martelante</td><td>13 Amedrontadora</td></tr> <tr><td></td><td>Apavorante</td></tr> <tr><td>2 Crescente</td><td>Aterrorizante</td></tr> <tr><td>Repentina</td><td>14 Castigante</td></tr> <tr><td>Provocada</td><td>Debilitante</td></tr> <tr><td></td><td>Cruel</td></tr> <tr><td>3 Picada</td><td>Perversa</td></tr> <tr><td>Agulhada</td><td>Mortal</td></tr> <tr><td>Perfurante</td><td>15 Desgraçada</td></tr> <tr><td>Punhalada</td><td>Enlouquecedora</td></tr> <tr><td>Lancinante</td><td>4 Aguda</td></tr> <tr><td></td><td>Cortante</td></tr> <tr><td></td><td>16 Incômoda</td></tr> <tr><td></td><td>Dilacerante</td></tr> <tr><td></td><td>Perturbadora</td></tr> <tr><td></td><td>5 Beliscante</td><td>Desconforto</td></tr> <tr><td></td><td>Pressionante</td><td>Intensa</td></tr> <tr><td></td><td>Pinçante</td><td>Insuportável</td></tr> <tr><td></td><td>Cãibra</td><td>17 Difusa</td></tr> <tr><td></td><td>Esmagamento</td><td>Irradiante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Penetrante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Que transpassa</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>18 Aperto</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Dormente</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Estirante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Esmagadora</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Queimadura</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>19 Fresca</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Fria</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Congelante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>20 Importunante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Nauseante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Angustiante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Desagradável</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Torturante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>IAD</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>0 Sem dor</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>1 Leve</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>2 Desconfortante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>3 Angustiante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>4 Horrível</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>5 Excruciante</td></tr> </table> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> Intensidade Atual de Dor (IAD) _____ Comentários: _____ </div> <div style="text-align: center;"> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px; margin-top: 5px;"> Constante _____ Periódica _____ Breve _____ </div> </div> </td> </tr> </table>	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr><td>1 Espasmódica</td><td>11 Cansativa</td></tr> <tr><td>Tremor</td><td>Exaustiva</td></tr> <tr><td>Pulsátil</td><td>12 Enjoativa</td></tr> <tr><td>Latejante</td><td>Sufocante</td></tr> <tr><td>Martelante</td><td>13 Amedrontadora</td></tr> <tr><td></td><td>Apavorante</td></tr> <tr><td>2 Crescente</td><td>Aterrorizante</td></tr> <tr><td>Repentina</td><td>14 Castigante</td></tr> <tr><td>Provocada</td><td>Debilitante</td></tr> <tr><td></td><td>Cruel</td></tr> <tr><td>3 Picada</td><td>Perversa</td></tr> <tr><td>Agulhada</td><td>Mortal</td></tr> <tr><td>Perfurante</td><td>15 Desgraçada</td></tr> <tr><td>Punhalada</td><td>Enlouquecedora</td></tr> <tr><td>Lancinante</td><td>4 Aguda</td></tr> <tr><td></td><td>Cortante</td></tr> <tr><td></td><td>16 Incômoda</td></tr> <tr><td></td><td>Dilacerante</td></tr> <tr><td></td><td>Perturbadora</td></tr> <tr><td></td><td>5 Beliscante</td><td>Desconforto</td></tr> <tr><td></td><td>Pressionante</td><td>Intensa</td></tr> <tr><td></td><td>Pinçante</td><td>Insuportável</td></tr> <tr><td></td><td>Cãibra</td><td>17 Difusa</td></tr> <tr><td></td><td>Esmagamento</td><td>Irradiante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Penetrante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Que transpassa</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>18 Aperto</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Dormente</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Estirante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Esmagadora</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Queimadura</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>19 Fresca</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Fria</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Congelante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>20 Importunante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Nauseante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Angustiante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Desagradável</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Torturante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>IAD</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>0 Sem dor</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>1 Leve</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>2 Desconfortante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>3 Angustiante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>4 Horrível</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>5 Excruciante</td></tr> </table>	1 Espasmódica	11 Cansativa	Tremor	Exaustiva	Pulsátil	12 Enjoativa	Latejante	Sufocante	Martelante	13 Amedrontadora		Apavorante	2 Crescente	Aterrorizante	Repentina	14 Castigante	Provocada	Debilitante		Cruel	3 Picada	Perversa	Agulhada	Mortal	Perfurante	15 Desgraçada	Punhalada	Enlouquecedora	Lancinante	4 Aguda		Cortante		16 Incômoda		Dilacerante		Perturbadora		5 Beliscante	Desconforto		Pressionante	Intensa		Pinçante	Insuportável		Cãibra	17 Difusa		Esmagamento	Irradiante			Penetrante			Que transpassa			18 Aperto			Dormente			Estirante			Esmagadora			Queimadura			19 Fresca			Fria			Congelante			20 Importunante			Nauseante			Angustiante			Desagradável			Torturante			IAD			0 Sem dor			1 Leve			2 Desconfortante			3 Angustiante			4 Horrível			5 Excruciante	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> Intensidade Atual de Dor (IAD) _____ Comentários: _____ </div> <div style="text-align: center;"> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px; margin-top: 5px;"> Constante _____ Periódica _____ Breve _____ </div> </div>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Sintomas que Acompanham:</td> <td style="width: 33%;">Sono:</td> <td style="width: 33%;">Ingestão de alimentos:</td> </tr> <tr> <td>náusea _____</td> <td>Bom _____</td> <td>Boa _____</td> </tr> <tr> <td>Dor de cabeça _____</td> <td>Descontínuo _____</td> <td>Alguma _____</td> </tr> <tr> <td>Tontura _____</td> <td>Insônia _____</td> <td>Pouca _____</td> </tr> <tr> <td>Sonolência _____</td> <td>Comentários: _____</td> <td>Nenhuma _____</td> </tr> <tr> <td>Constipação _____</td> <td></td> <td>Comentários: _____</td> </tr> <tr> <td>Diarréia _____</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Comentários: _____</td> <td>Atividades: _____</td> <td>Comentários: _____</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Boa _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alguma _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pouca _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nenhuma _____</td> <td></td> </tr> </table>	Sintomas que Acompanham:	Sono:	Ingestão de alimentos:	náusea _____	Bom _____	Boa _____	Dor de cabeça _____	Descontínuo _____	Alguma _____	Tontura _____	Insônia _____	Pouca _____	Sonolência _____	Comentários: _____	Nenhuma _____	Constipação _____		Comentários: _____	Diarréia _____			Comentários: _____	Atividades: _____	Comentários: _____		Boa _____			Alguma _____			Pouca _____			Nenhuma _____	
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr><td>1 Espasmódica</td><td>11 Cansativa</td></tr> <tr><td>Tremor</td><td>Exaustiva</td></tr> <tr><td>Pulsátil</td><td>12 Enjoativa</td></tr> <tr><td>Latejante</td><td>Sufocante</td></tr> <tr><td>Martelante</td><td>13 Amedrontadora</td></tr> <tr><td></td><td>Apavorante</td></tr> <tr><td>2 Crescente</td><td>Aterrorizante</td></tr> <tr><td>Repentina</td><td>14 Castigante</td></tr> <tr><td>Provocada</td><td>Debilitante</td></tr> <tr><td></td><td>Cruel</td></tr> <tr><td>3 Picada</td><td>Perversa</td></tr> <tr><td>Agulhada</td><td>Mortal</td></tr> <tr><td>Perfurante</td><td>15 Desgraçada</td></tr> <tr><td>Punhalada</td><td>Enlouquecedora</td></tr> <tr><td>Lancinante</td><td>4 Aguda</td></tr> <tr><td></td><td>Cortante</td></tr> <tr><td></td><td>16 Incômoda</td></tr> <tr><td></td><td>Dilacerante</td></tr> <tr><td></td><td>Perturbadora</td></tr> <tr><td></td><td>5 Beliscante</td><td>Desconforto</td></tr> <tr><td></td><td>Pressionante</td><td>Intensa</td></tr> <tr><td></td><td>Pinçante</td><td>Insuportável</td></tr> <tr><td></td><td>Cãibra</td><td>17 Difusa</td></tr> <tr><td></td><td>Esmagamento</td><td>Irradiante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Penetrante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Que transpassa</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>18 Aperto</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Dormente</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Estirante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Esmagadora</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Queimadura</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>19 Fresca</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Fria</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Congelante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>20 Importunante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Nauseante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Angustiante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Desagradável</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>Torturante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>IAD</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>0 Sem dor</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>1 Leve</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>2 Desconfortante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>3 Angustiante</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>4 Horrível</td></tr> <tr><td></td><td></td><td>5 Excruciante</td></tr> </table>	1 Espasmódica	11 Cansativa	Tremor	Exaustiva	Pulsátil	12 Enjoativa	Latejante	Sufocante	Martelante	13 Amedrontadora		Apavorante	2 Crescente	Aterrorizante	Repentina	14 Castigante	Provocada	Debilitante		Cruel	3 Picada	Perversa	Agulhada	Mortal	Perfurante	15 Desgraçada	Punhalada	Enlouquecedora	Lancinante	4 Aguda		Cortante		16 Incômoda		Dilacerante		Perturbadora		5 Beliscante	Desconforto		Pressionante	Intensa		Pinçante	Insuportável		Cãibra	17 Difusa		Esmagamento	Irradiante			Penetrante			Que transpassa			18 Aperto			Dormente			Estirante			Esmagadora			Queimadura			19 Fresca			Fria			Congelante			20 Importunante			Nauseante			Angustiante			Desagradável			Torturante			IAD			0 Sem dor			1 Leve			2 Desconfortante			3 Angustiante			4 Horrível			5 Excruciante	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> Intensidade Atual de Dor (IAD) _____ Comentários: _____ </div> <div style="text-align: center;"> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px; margin-top: 5px;"> Constante _____ Periódica _____ Breve _____ </div> </div>																																						
1 Espasmódica	11 Cansativa																																																																																																																																																													
Tremor	Exaustiva																																																																																																																																																													
Pulsátil	12 Enjoativa																																																																																																																																																													
Latejante	Sufocante																																																																																																																																																													
Martelante	13 Amedrontadora																																																																																																																																																													
	Apavorante																																																																																																																																																													
2 Crescente	Aterrorizante																																																																																																																																																													
Repentina	14 Castigante																																																																																																																																																													
Provocada	Debilitante																																																																																																																																																													
	Cruel																																																																																																																																																													
3 Picada	Perversa																																																																																																																																																													
Agulhada	Mortal																																																																																																																																																													
Perfurante	15 Desgraçada																																																																																																																																																													
Punhalada	Enlouquecedora																																																																																																																																																													
Lancinante	4 Aguda																																																																																																																																																													
	Cortante																																																																																																																																																													
	16 Incômoda																																																																																																																																																													
	Dilacerante																																																																																																																																																													
	Perturbadora																																																																																																																																																													
	5 Beliscante	Desconforto																																																																																																																																																												
	Pressionante	Intensa																																																																																																																																																												
	Pinçante	Insuportável																																																																																																																																																												
	Cãibra	17 Difusa																																																																																																																																																												
	Esmagamento	Irradiante																																																																																																																																																												
		Penetrante																																																																																																																																																												
		Que transpassa																																																																																																																																																												
		18 Aperto																																																																																																																																																												
		Dormente																																																																																																																																																												
		Estirante																																																																																																																																																												
		Esmagadora																																																																																																																																																												
		Queimadura																																																																																																																																																												
		19 Fresca																																																																																																																																																												
		Fria																																																																																																																																																												
		Congelante																																																																																																																																																												
		20 Importunante																																																																																																																																																												
		Nauseante																																																																																																																																																												
		Angustiante																																																																																																																																																												
		Desagradável																																																																																																																																																												
		Torturante																																																																																																																																																												
		IAD																																																																																																																																																												
		0 Sem dor																																																																																																																																																												
		1 Leve																																																																																																																																																												
		2 Desconfortante																																																																																																																																																												
		3 Angustiante																																																																																																																																																												
		4 Horrível																																																																																																																																																												
		5 Excruciante																																																																																																																																																												
Sintomas que Acompanham:	Sono:	Ingestão de alimentos:																																																																																																																																																												
náusea _____	Bom _____	Boa _____																																																																																																																																																												
Dor de cabeça _____	Descontínuo _____	Alguma _____																																																																																																																																																												
Tontura _____	Insônia _____	Pouca _____																																																																																																																																																												
Sonolência _____	Comentários: _____	Nenhuma _____																																																																																																																																																												
Constipação _____		Comentários: _____																																																																																																																																																												
Diarréia _____																																																																																																																																																														
Comentários: _____	Atividades: _____	Comentários: _____																																																																																																																																																												
	Boa _____																																																																																																																																																													
	Alguma _____																																																																																																																																																													
	Pouca _____																																																																																																																																																													
	Nenhuma _____																																																																																																																																																													

Figure 3. Final version of the Brazilian Portuguese McGill Questionnaire.

ANEXO D – Aprovação do comitê de ética

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: DETERMINAÇÃO DA DOR NO PÓS-OPERATÓRIO DE CERATECTOMIA FOTORREFRATIVA POR MEIO DE ESCALAS DE MENSURAÇÃO NO TRATAMENTO PÓS-OPERATÓRIO HABITUAL E NO PÓS-OPERATÓRIO UTILIZANDO FOSFATO DE CODEÍNA 30 MG/PARACETAMOL 500 MG.

Pesquisador Responsável: PROF.DR. SAMIR JACOB **Versão:** 2

BECHARA

Pesquisador Executante: Vinícius Borges Porfírio Pereira **CAAE:** 37084214.3.0000.0068

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: PROF.DR. SAMIR JACOB BECHARA

Instituição: HCFMUSP

Departamento: OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12649

Número do Parecer: 897.394

Data da Relatoria: 03/12/2014

Apresentação do Projeto: Estudo prospectivo, randomizado e contralateral que envolverá 80 olhos de 40 pacientes submetidos ao PRK no HC-FMUSP mensurar e comparar a dor no pós-operatório do PRK através dos questionários de dor de McGill (MPQ), Inventário Resumido da Dor (BPI) e escala visual análoga (EVA). Vamos comparar a dor no pós-operatório do PRK em suas dimensões sensorial, emocional e cognitiva usando em um dos olhos a medicação tópica e oral padrão e no outro olho, além dessas medicações, o composto oral de fosfato de codeína 30 mg/ paracetamol 500 mg.

Objetivo da Pesquisa: Mensurar a dor no pós-operatório do PRK (um tipo de cirurgia a laser para correção da miopia e astigmatismo feita através de uma raspagem na superfície do olho seguida da aplicação do laser) e comparar suas características entre as abordagens cirúrgicas habituais, usando a medicação padrão (colírio anti-inflamatório não hormonal; colírio antibiótico; colírio anti-inflamatório hormonal; colírio lubrificante; anti-inflamatório não hormonal oral) em nosso serviço e na literatura no pós-operatório associado a um comprimido com ação analgésica via oral composto de 30 mg de fosfato de codeína / 500 mg paracetamol após a cirurgia em um dos olhos, e no outro olho utilizando a medicação padrão associada a um comprimido via oral de "placebo" (comprimido que não tem nenhuma ação analgésica ou nenhuma outra ação no organismo sendo utilizado apenas para efeito comparativo na pesquisa).

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Risco mínimo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O tema é pertinente

a metodologia está adequada O TCLE está melhor redigido, porém poderia ficar mais claro se escrito da forma direta, pois da maneira que está primeiro se pergunta se o sujeito quer participar do estudo e depois se explica o que é o estudo; primeiro se fala sobre PRK, se depois se explica o que é o PRK; primeiro se fala sobre codeína, só depois se explica o que é a codeína, etc

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: sem pendências

Recomendações: sem pendências

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: sem pendências

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

ANEXO D – Aprovação do comitê de ética (continuação) **Hospital das Clínicas da FMUSP**
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados..

São Paulo, 04 de Dezembro de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO E – Parecer cosubstanciado do CEP (parte 1/3) **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Determinação da dor no pós-operatório de ceratectomia fotorrefrativa por meio de escalas de mensuração no tratamento pós-operatório habitual e no pós-operatório utilizando fosfato de codeína 30 mg/paracetamol 500 mg.

Pesquisador: SAMIR JACOB BECHARA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37084214.3.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 897.394

Data da Relatoria: 18/11/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo, randomizado e contralateral que envolverá 80 olhos de 40 pacientes submetidos ao PRK no HC-FMUSP mensurar e comparar a dor no pós-operatório do PRK através dos questionários de dor de McGill (MPQ), Inventário Resumido da Dor (BPI) e escala visual análoga (EVA). Vamos comparar a dor no pós-operatório do PRK em suas dimensões sensorial, emocional e cognitiva usando em um dos olhos a medicação tópica e oral padrão e no outro olho, além dessas medicações, o composto oral de fosfato de codeína 30 mg/ paracetamol 500 mg .

Objetivo da Pesquisa:

Mensurar a dor no pós-operatório do PRK (um tipo de cirurgia a laser para correção da miopia e astigmatismo feita através de uma raspagem na superfície do olho seguida da aplicação do laser) e comparar suas características entre as abordagens cirúrgicas habituais, usando a medicação padrão (colírio anti-inflamatório não hormonal; colírio antibiótico; colírio anti-inflamatório hormonal; colírio lubrificante; anti-inflamatório não hormonal oral) em nosso serviço e na literatura no pós-operatório associado a um comprimido com ação analgésica via oral composto de 30 mg de fosfato de codeína / 500 mg paracetamol após a cirurgia em um dos olhos, e no outro olho utilizando a medicação padrão associada a um comprimido via oral de "placebo" (comprimido que não tem nenhuma ação

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO E – Parecer cosubstanciado do CEP (continuação: parte 2/3)

Continuação do Parecer: 897.394

analgésica ou nenhuma outra ação no organismo sendo utilizado apenas para efeito comparativo na pesquisa).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é pertinente

a metodologia está adequada

O TCLE está melhor redigido, porém poderia ficar mais claro se escrito da forma direta, pois da maneira que está primeiro se pergunta se o sujeito quer participar do estudo e depois se explica o que é o estudo; primeiro se fala sobre PRK, só depois se explica o que é o PRK; primeiro se fala sobre codeína, só depois se explica o que é a codeína, etc

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

sem pendências

Recomendações:

sem pendências

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO E – Parecer cosubstanciado do CEP (continuação: parte 3/3)

Continuação do Parecer: 897.394

SAO PAULO, 03 de Dezembro de 2014

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO F – TCLE (modelo)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD
(.....).

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ***Determinação da dor no pós-operatório de ceratectomia fotorrefrativa por meio de escalas de mensuração no tratamento pós-operatório habitual e no pós-operatório utilizando fosfato de codeína 30 mg / paracetamol 500mg.***

PESQUISADOR: **Professor Doutor Samir Jacob Bechara.**CARGO/FUNÇÃO: **Diretor do Serviço de Cirurgia Refrativa do HCFMUSP.**INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº : **51.353**

UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Cirurgia Refrativa da Divisão Clínica Oftalmológica.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Caso aceite participar deste estudo, o Sr(a) terá um seguimento de um ano neste serviço, como todos os pacientes submetidos a cirurgia refrativa como a sua. Serão realizados exames clínicos rotineiros e questionários de avaliação de dor após a cirurgia, indicada convencionalmente pelo profissional que lhe atendeu. Sendo assim, será submetido a um estudo observacional, ou seja, após a intervenção cirúrgica habitual com o tratamento medicamentoso indicado rotineiramente em nosso serviço. Constitui-se como objetivo deste estudo, mensurar a dor no pós-operatório do PRK (um tipo de cirurgia a laser para correção da miopia e astigmatismo feita através de uma raspagem na superfície do olho seguida da aplicação do laser) e comparar suas características entre as abordagens cirúrgicas habituais, usando a usando a a medicação padrão (colírio anti-inflamatório não hormonal; colírio antibiótico; colírio anti-inflamatório hormonal; colírio lubrificante; anti-inflamatório não hormonal oral) em nosso serviço e na literatura no pós-operatório associado a um comprimido com ação analgésica via oral composto de 30 mg de fosfato de codeína / 500 mg paracetamol após a cirurgia em um dos olhos, e no outro olho utilizando a medicação padrão associada a um comprimido via oral de “placebo” (comprimido que não tem nenhuma ação analgésica ou nenhuma outra ação no organismo sendo utilizado apenas para efeito comparativo na pesquisa). Estas medicações serão serão fornecidas pelo pesquisador responsável, sendo a ordem dos comprimidos revelados aos médicos e pacientes após o término do estudo, constituindo um estudo duplo cego randomizado. As cirurgias do primeiro e do segundo olho, terão um espaço de duas semanas entre elas para que o paciente possa analisar e quantificar através das escalas de mensuração de dor (EVA, Inventário Resumido da Dor e Questionário de dor McGill) a diferença da dor entre os olhos no pós-operatório. Portanto, o estudo inicia-se após o procedimento cirúrgico habitual que foi indicado pelo médico que o atendeu. A preparação de fosfato de codeína 30 mg / paracetamol 500 mg é a mesma do comprimido Tylex® 30mg, disponível no mercado farmacêutico habitual. Nesse estudo utilizaremos a mesma substância e dosagem do Tylex®, porém, preparada por uma farmácia de manipulação (Medicativa).

Encontra-se anexado ao protocolo da pesquisa, o laudo técnico das substâncias (lote, importador, país de origem utilizadas além de toda a documentação da farmácia de manipulação (autorização ANVISA); publicação Diário Oficial para comercializar substância controlada – e do farmacêutico responsável (certidão de regularidade junto ao Conselho Federal de Farmácia).

2 – Assim, será submetido a todos os exames rotineiros e padronizados para as avaliações de um pós-operatório de nosso serviço. As análises adicionais serão as informações obtidas através dos questionários de avaliação de dor.

3 – Segue a relação dos exames que realizará normalmente para seguimento do seu pós- operatório: medida de acuidade visual; biomicroscopia em lâmpada de fenda (avaliação do olho com um aparelho que aumenta a imagem do olho); tomografia do segmento anterior (exame de foto do olho que demonstra informações importantes para seguimento da cirurgia); tonometria de aplanção (medida da pressão do olho) e fundoscopia (exame da retina). Adicionalmente, realizaremos 3 questionários de avaliação de dor do primeiro ao quarto dia de pós-operatório. As demais avaliações convencionais ao nosso serviço serão realizadas no decorrer de um ano após o procedimento cirúrgico realizado, sendo submetidos a tais exames nas consultas de 1,3, 6 e 12 meses de pós-operatório.

4 – Tais exames pós-operatórios e questionários não oferecem risco algum ao seu resultado cirúrgico previamente obtido. São exames de não contato que farão uma avaliação objetiva de características clínicas imperceptíveis em seu dia- a- dia.

5 – Não perceberá nenhum benefício direto com a realização desse exames e questionários. Objetiva-se, com a realização de tal investigação, obter resultados que possam auxiliar na decisão futura do manejo e controle da dor no pós-operatório de PRK.

6 – Caso tenha todos os critérios que se enquadrem na investigação, mas não aceite participar do estudo, tem livre arbítrio para tal. Tal decisão não interferirá nas suas avaliações pós- operatórias de rotina no setor. Terá toda a atenção e dedicação que é fornecida a todos os pacientes operados.

7– Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **PROF. DR. SAMIR JACOB BECHARA** e o Investigador executante é o **Dr. Vinícius Borges Porfirio Pereira**, que poderão ser encontrados no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César - 05403-000 / São Paulo – Brasil. HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA, SETOR DE CIRURGIA REFRACTIVA. ICHC 6º ANDAR SALA 6089 TEL: 3069-7184 e pelo celular do Dr. Vinícius Borges Porfirio Pereira : (11) 98757-7780.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPESQ) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar CEP: 50070-040 – Fone: (11) 2661.6442 ramais 16, 17 e 18 , Fax: (11) 2661-6442 ramal 26 - E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

08 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "***Determinação da dor no pós-operatório de ceratectomia fotorrefrativa por meio de escalas de mensuração no tratamento pós-operatório habitual e no pós-operatório utilizando fosfato de codeína 30 mg / paracetamol 500mg.***

Eu discuti com a **Dr. Vinícius Borges Porfirio Pereira** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas adicionais ao tratamento convencional realizado neste serviço e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____