

RODRIGO VITAL GOUVEIA DE SOUSA

**VIABILIDADE DO PROTOCOLO DE CONTENÇÃO
FARMACOLÓGICA COM DEXTROCETAMINA ASSOCIADA AO
MIDAZOLAM, POR VIA INTRAMUSCULAR, PARA AVALIAÇÃO
OFTÁLMICA EM FELINOS**

RECIFE

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

RODRIGO VITAL GOUVEIA DE SOUSA

**VIABILIDADE DO PROTOCOLO DE CONTENÇÃO
FARMACOLÓGICA COM DEXTROCETAMINA ASSOCIADA AO
MIDAZOLAM, POR VIA INTRAMUSCULAR, PARA AVALIAÇÃO
OFTÁLMICA EM FELINOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Bezerra de Sá

Coorientador: Dr. Rinaldo Cavalcante Ferri

RECIFE

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S725v

Sousa, Rodrigo Vital Gouveia de
VIABILIDADE DO PROTOCOLO DE CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA COM DEXTROCETAMINA
ASSOCIADA AO MIDAZOLAM, POR VIA INTRAMUSCULAR, PARA AVALIAÇÃO OFTÁLMICA EM FELINOS /
Rodrigo Vital Gouveia de Sousa. - 2020.
64 f. : il.

Orientador: Fabricio Bezerra de Sa.
Coorientador: Rinaldo Cavalcante Ferri.
Inclui referências e apêndice(s).

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Recife, 2020.

1. anestesia dissociativa. 2. gatos. 3. glaucoma. 4. oftalmologia. 5. tonometria. I. Sa, Fabricio Bezerra de, orient. II. Ferri, Rinaldo Cavalcante, coorient. III. Título

CDD 636.089

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**VIABILIDADE DO PROTOCOLO DE CONTENÇÃO
FARMACOLÓGICA COM DEXTROCETAMINA ASSOCIADA AO
MIDAZOLAM, POR VIA INTRAMUSCULAR, PARA AVALIAÇÃO
OFTÁLMICA EM FELINOS**

Dissertação de Mestrado elaborada por

RODRIGO VITAL GOUVEIA DE SOUSA

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabrício Bezerra de Sá

Orientador – Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE

M.V. Dr. Rinaldo Cavalcante Ferri

Coorientador – Hospital Veterinário Universitário da UFAPE

M.V. Dr^a. Fernanda Vieira Henrique

Residente Anestesiologista – Hospital Veterinário Universitário da UFCG (Patos)

A Deus

Aos meus familiares esposa e filhos, **Amanda Geórgia Mergulhão Guimarães de Sousa, Ada Giovanna Guimarães de Sousa e Asafe Guilherme Guimarães de Sousa**, por todo apoio e compreensão; aos meus pais, **Luiz Gonzaga de Sousa Filho e Maria do Socorro Vital Gouveia de Sousa**, por sempre interceder por mim em suas orações e me ensinar desde o berço os princípios de honestidade e caráter de um verdadeiro cristão.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre estar do meu lado guiando os meus passos e minhas escolhas.

A minha família, principalmente a minha esposa, que me apoiou incondicionalmente em todas as decisões e escolhas durante esta jornada de estudos. Minha eterna gratidão.

Ao professor e orientador Dr. Fabrício Bezerra de Sá, que me oportunizou estar ao seu lado durante esse tempo de estudo e ao qual tenho bastante admiração.

A todos que contribuíram neste trabalho, em especial a Rinaldo Ferri, Robério Siqueira, Romulo Nunes, Talles Monte, Bruno Daby e Stephanie, meus sinceros agradecimentos.

Aos estagiários que participaram deste trabalho, Jadson e Bruno, meus agradecimentos.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco, minha segunda casa e à Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, que hoje é meu ambiente de trabalho;

Aos Tutores dos animais e, porque não agradecer, **aos animais** que são nossos companheiros diários e que tanto nos ensina;

A todos que de alguma forma contribuíram para realização desta dissertação, em cada uma de suas etapas.

“Determinação, coragem e auto confiança são fatores decisivos para o sucesso. Se estamos possuídos por uma inabalável determinação conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.”

(Dalai Lama)

VIABILIDADE DO PROTOCOLO DE CONTENÇÃO FARMACOLÓGICA COM DEXTROCETAMINA ASSOCIADA AO MIDAZOLAM, POR VIA INTRAMUSCULAR, PARA AVALIAÇÃO OFTÁLMICA EM FELINOS

RESUMO

A sedação, bem como a contenção química, é de extrema importância na Oftalmologia Veterinária sendo muito comum o atendimento de animais não cooperativos na rotina do oftalmologista de felinos. Acredita-se que a dor ocular intensa possa agir como um fator prejudicial na realização de um exame oftálmico completo. Por estas razões, a necessidade de compreender os efeitos dos agentes anestésicos dissociativos, sob o sistema ocular de felinos, especificamente na pressão intraocular, é de suma importância. Objetivou-se com o presente estudo avaliar os efeitos da contenção química promovida pela utilização de dextrocetamina em associação com o midazolam, por via intramuscular, sob a pressão intraocular em felinos hípidos, atendidos no Hospital Veterinário Universitário (HVU), da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco (UFAPE), tutelado pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). No estudo prospectivo foram incluídos 13 felinos selecionados da rotina de atendimento do HVU, que compuseram os dois momentos experimentais, tanto o momento T0 (Pré-sedação) quanto o momento T10 (Pós-sedação), onde se realizaram mensurações, de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão intraocular (PIO) de cada paciente em ambos os momentos. Todos os grupos experimentais foram submetidos ao teste de Shapiro Wilk's com o propósito de indicar se os grupos possuem uma distribuição normal, e a partir desses dados, e a análise estatística dos dados foi realizada utilizando a versão do aplicativo Stats Tester, desenvolvido para Sistema Operacional Android. Os resultados obtidos neste estudo para pressão intraocular média em T0 foi de $17,34 \pm 3,09$ mmHg e para T10 foi de $17,80 \pm 3,04$, onde não foi observado diferença estatística significativa na comparação entre os momentos estudados. Conclui-se que a associação de dextrocetamina e midazolam pode ser considerada como protocolo de contenção química para pacientes não cooperativos nas avaliações clínicas oftalmológicas de rotina para a espécie em estudo.

Palavras-chave: anestesia dissociativa, gatos, glaucoma, oftalmologia, tonometria.

FEASIBILITY OF THE PHARMACOLOGICAL CONTAINMENT PROTOCOL WITH DEXTROCETAMINE ASSOCIATED WITH MIDAZOLAM, INTRAMUSCULAR, FOR OPHTHALMIC EVALUATION IN FELINES

ABSTRACT

Sedation, as well as chemical restraint, is extremely important in Veterinary Ophthalmology, and it is very common to care for non-cooperative animals in the routine of feline ophthalmologists. It is believed that severe eye pain may act as a detrimental factor when performing a complete eye examination. For these reasons, the need to understand the effects of dissociative anesthetic agents, under the feline eye system, specifically on intraocular pressure, is of paramount importance. The objective of this study was to evaluate the effects the chemical restraint promoted by the use of dextrocetamine in combination with midazolam, intramuscularly, under intraocular pressure in healthy cats, treated at the Hospital Veterinary University (HVU), from the Federal University of Agreste of Pernambuco (UFAPE), tutored by the Rural Federal University of Pernambuco (UFRPE). The prospective study included 13 felines selected from the HVU care routine, which comprised the two experimental moments, both the T0 (pre-sedation) and the T10 (post-sedation) moment, where heart rate measurements were made (HR), respiratory rate (RR), systolic arterial pressure (SAP) and intraocular pressure (IOP) of each patient at both times. All experimental groups were subjected to the Shapiro Wilk's test in order to indicate whether the groups have a normal distribution, and from these data, and the statistical analysis of the data was performed using the version of the Stats Tester application, developed for Android Operating System. The results obtained in this study for mean intraocular pressure at T0 was 17.34 ± 3.09 mmHg and for T10 it was 17.80 ± 3.04 , where no statistically significant difference was observed in the comparison between the moments studied. It is concluded that the combination of dextrocetamine and midazolam can be considered as a chemical containment protocol for non-cooperative patients in routine ophthalmic clinical evaluations for the species under study.

Keywords: dissociative anesthesia, cats, glaucoma, ophthalmology, tonometry.

Lista de Ilustrações

Figura 1: Corte sagital do olho.	15
Figura 2: Componentes estruturais da produção e drenagem do humor aquoso em um corte sagital do olho.....	17
Figura 3: Vias de drenagem aquosa a partir do ângulo iridocorneal.	20
Figura 4: Avaliação de fundo de olho do exame oftálmico em paciente felino.	35
Figura 5: A - Aferição da pressão intraocular em felino e B – Ponteira do tonômetro de rebote Tonovet plus®.	36
Figura 6: Aferição da pressão arterial sistólica na artéria braquial em paciente felino.....	37
Figura 7: Midríase evidenciada após a aplicação da associação de dextrocetamina e midazolam, por via intramuscular.....	38
Figura 8: Gráfico de comparação das medidas de frequência respiratória do teste de Wilcoxon, onde A – Medida pré-sedação e B – Medida pós-sedação.....	41
Figura 9: Gráfico comparativo das medidas de frequência cardíaca do teste de análise de variância ANOVA.	42
Figura 10: Gráfico de dispersão das medidas de pressão intraocular antes da sedação.	44
Figura 11: Gráfico de dispersão das medidas de pressão intraocular após a sedação.	45

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Idade, Peso, Sexo e Raça em felinos submetidos ao protocolo de contenção farmacológica com dextrocetamina, na dose de 10 mg/kg, associada ao midazolam, 0,3 mg/kg, ambos na mesma seringa e por via intramuscular.	39
Tabela 2 – Estatística descritiva da frequência respiratória pré e pós sedação.	40
Tabela 3 – Teste Wilcoxon's para frequência respiratória.	40
Tabela 4 – Estatística descritiva da frequência cardíaca pré e pós sedação.	41
Tabela 5 – Teste ANOVA para frequência cardíaca.	42
Tabela 6 – Teste t Student para Pressão arterial sistólica.	43
Tabela 7 – Estatística descritiva da Pressão arterial sistólica pré e pós sedação.	43
Tabela 8 – Teste t Student para comparação da PIO basal do olho esquerdo com o olho direito.	44
Tabela 9 – Estatística descritiva da PIO pré e pós sedação.	45
Tabela 10 – Teste t Student para comparação da PIO pré sedação com a PIO pós sedação.	46

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

% - por cento

± - mais ou menos

BPM - batimentos por minuto

RPM - movimentos por minuto

CEUA - comissão de ética no uso de animais

FR - frequência respiratória

FC - frequência cardíaca

HVU - Hospital Veterinário Universitário

kg - quilogramas

mg - miligramas

mm - milímetros

mmHg - milímetros de mercúrio

ms - milissegundos

PAS - pressão arterial sistólica

PIO - pressão intraocular

UFAPE - Universidade Federal do Agreste de Pernambuco

UFMG - Universidade Federal de Campina Grande

UFRPE - Universidade Federal Rural de Pernambuco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1. Anatomia funcional do olho	15
2.2. Estruturas reguladoras da pressão intraocular.....	16
2.3. Composição do humor aquoso, produção e drenagem.....	18
2.3.1. Mecanismos de Produção Passiva	19
2.3.2. Mecanismo de Produção Ativa.....	19
2.3.3. Drenagem Convencional ou Trabecular (Anterior)	20
2.3.4. Drenagem Não Convencional ou Uveoescleral (Posterior).....	20
2.4. Tonometria	21
2.4.1. Tonometria de rebote.....	21
2.5. Causas de variação na pressão intraocular	22
2.5.1. Ritmo Circadiano nos Felinos	23
2.5.2. Pressão Arterial Sistêmica	23
2.5.3. Estresse.....	23
2.5.4. Idade.....	24
2.5.5. Efeito farmacológico	25
2.5.6. Outros Fatores Externos	25
2.6. Glaucoma felino	26
2.6.1. Glaucoma Primário Felino.....	26
2.6.2. Glaucoma Secundário Felino.....	26
2.6.3. Sinais Clínicos.....	27
2.6.4. Tratamento Farmacológico do Glaucoma.....	27
2.6.4.1. Agonistas Colinérgicos ou Mióticos	27
2.6.4.2. Agonistas Adrenérgicos Inespecíficos	28
2.6.4.3. Agonistas α 2-Adrenérgicos	28
2.6.4.4. Antagonistas β -Adrenérgicos.....	28
2.6.4.5. Inibidores da Anidrase Carbônica.....	28
2.6.4.6. Análogos da Prostaglandina.....	29
2.6.4.7. Agentes Osmóticos	29
2.6.5. Considerações Especiais do Tratamento Farmacológico em Felinos.....	29
2.6.6. Tratamento Cirúrgico	30
2.7. Sedação e contenção química	30
2.7.1. Fenotiazínicos.....	30
2.7.2. Benzodiazepínicos.....	30
2.7.3. Anticolinérgicos	31
2.7.4. Opioides	31

2.7.5. Agonistas α 2-Adrenérgicos	31
2.7.6. Agentes Dissociativos (Cetamina).....	32
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	35
3.1. SELEÇÃO DO ANIMAL	35
3.2. Protocolo experimental.....	36
3.3. Delineamento estatístico.....	38
4. RESULTADOS.....	39
4.1. Frequência respiratória (FR) e frequência cardíaca (FC).....	40
4.2. Pressão arterial sistólica (PAS).....	42
4.3. Pressão intraocular (PIO)	43
5. DISCUSSÃO	47
6. CONCLUSÃO	52
7. REFERÊNCIAS.....	53
8. APÊNDICE.....	63

1. INTRODUÇÃO

A Medicina Veterinária de Pequenos Animais tem como principal meta a promoção da saúde animal e aliada a esta a preservação da saúde humana. Para tal, vem ocorrendo constante evolução nas técnicas empregadas no manejo dos pacientes no dia a dia. Com a crescente popularidade do gato como animal de companhia, se faz necessário cada vez mais o conhecimento das particularidades desta espécie, para que todos os cuidados sejam tomados de forma a auxiliar o paciente e assegurar uma abordagem sem riscos para os envolvidos (ROCHLITZ, 2005).

Nesse sentido, os casos oftalmológicos de felinos podem ser desafiadores (TURNER, 2010). O tratamento incorreto ou inadequado pode comprometer aquele que é um sentido importantíssimo para qualquer espécie animal de companhia, sendo muitas vezes irreversível ou gerando desconforto e debilidade para o resto da vida. Vale salientar que a falha no diagnóstico ou no tratamento de algumas condições oftálmicas pode resultar ainda em perda de um dos olhos ou de toda a visão, o que pode ser evitado quando uma abordagem correta é seguida (SLATTER, 2008).

Os efeitos dos fármacos como um todo, sob a fisiologia ocular devem ser completamente compreendidos pelo Médico Veterinário Oftalmologista, pois um conhecimento amplo sobre a regulação da pressão intraocular permitirá que se tenha um maior domínio dos valores obtidos, preservando-os nos parâmetros de referência para cada espécie. Um bom planejamento anestésico deve minimizar sempre que possível qualquer efeito colateral potencial evitando flutuações extremas nos índices hemodinâmicos durante todo o período de atendimento, bem como durante o procedimento executado (LERCHE, 2015).

A sedação, bem como a contenção química, é de extrema importância na Oftalmologia Veterinária sendo muito comum o atendimento de animais não cooperativos na rotina do oftalmologista de felinos. Acredita-se que a dor ocular intensa possa agir como um fator prejudicial na realização de um exame oftálmico completo, o qual pode ser minimizado com um bom controle analgésico e sedativo (OLIVA, 2014). Por estas razões, a necessidade de compreender os efeitos, em particular dos agentes dissociativos, sob o sistema ocular de felinos, especificamente na pressão intraocular, é de suma importância.

Acredita-se que a administração de dextrocetamina em associação com o midazolam por via intramuscular, independente de outro medicamento pré-anestésico, ou seja, como agentes de contenção química e/ou sedação, não esteja associado a um aumento significativo da pressão intraocular em felinos.

O objetivo do estudo aqui relatado foi determinar os efeitos da contenção química por meio da utilização de dextrocetamina em associação com o midazolam por via intramuscular, sob a mensuração da pressão intraocular em felinos hípidos, atendidos no Hospital Veterinário Universitário (HVU) da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco (UFAPE), tutelada da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Anatomia funcional do olho

O bulbo ocular constitui-se por três camadas: a externa, camada fibrosa; a média, camada vascular; e a interna, camada nervosa. A camada fibrosa exterior do olho permite a passagem de luz para o seu interior e confere força e forma ao globo ocular. Seus dois componentes são a córnea e a esclera. A camada média vascular é também chamada de úvea. Possui várias partes, incluindo a coróide, a íris e o corpo ciliar. Já a camada nervosa interna é a retina, a qual contém os reais receptores sensoriais da visão, os bastonetes e os cones, e outras células, tais como, epitelial pigmentar, bipolares e ganglionares que participam na formação da imagem via nervo óptico (CUTLER, 2005; COLVILLE; BASSERT, 2010).

O interior do bulbo ocular é constituído por três compartimentos preenchidos por líquido: dois à frente da lente e do corpo ciliar e o outro por trás deles, sendo os dois compartimentos da frente da lente preenchidos pelo humor aquoso e o outro pelo corpo vítreo, respectivamente (Figura 1). O compartimento aquoso contém um fluido claro líquido, chamado de humor aquoso. O compartimento vítreo contém um líquido claro, com a consistência de gelatina mole, chamado de corpo vítreo (COLVILLE; BASSERT, 2010).

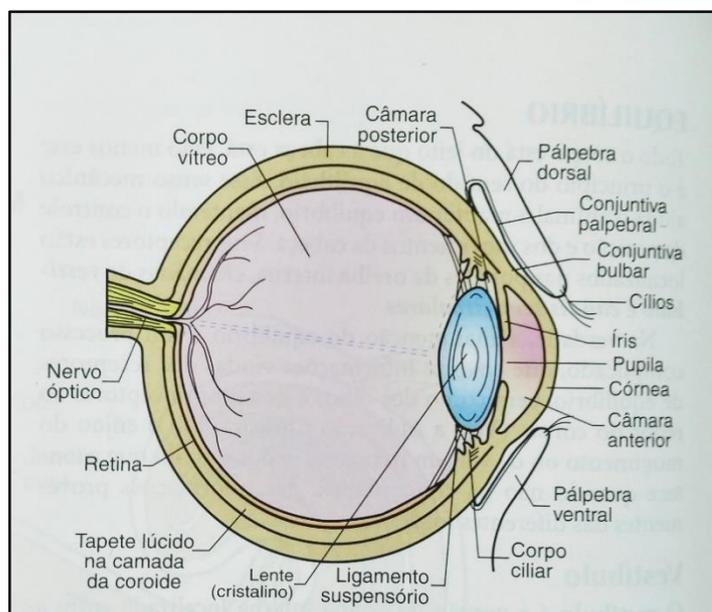


Figura 1: Corte sagital do olho. Fonte: adaptado de Colville e Bassert (2010).

2.2. Estruturas reguladoras da pressão intraocular

O corpo ciliar representa o segmento anterior da coroide se juntando à íris (SAMUELSON, 2013). Divide-se em dois segmentos: anterior, conhecido como *pars plicata* e em um segmento plano posterior conhecido como *pars plana*. A *pars plicata* é composta pelo músculo ciliar, os vasos ciliares e os processos ciliares (Figura 2). No total, essas estruturas são responsáveis pela suspensão e acomodação do cristalino, pela produção do humor aquoso, bem como pela sua drenagem, também pela manutenção da barreira aquosa sanguínea e pela síntese dos componentes mucopolissacarídeos ácidos do humor vítreo (CARASTRO, 2004; GONÇALVES et al., 2005; TRATTLER et al., 2012).

O músculo ciliar é composto de músculo liso em mamíferos e suas fibras são principalmente orientadas meridionalmente no cão. O músculo ciliar se contrai sob a estimulação parassimpática do nervo oculomotor, que também inerva o músculo esfíncter pupilar da íris. As terminações nervosas adrenérgicas também estão presentes em menor grau, localizadas nas porções sub-epiteliais do corpo ciliar (SAMUELSON, 2013).

A superfície vítrea do corpo ciliar é recoberta por um epitélio interno não pigmentado e um epitélio externo pigmentado (WATTÉ; POT, 2014). Essa dupla camada continua na porção final com a parte sensorial da retina e inicialmente com o epitélio pigmentado posterior da íris (OFRI, 2013).

Os processos ciliares são os sítios de formação do humor aquoso, podendo ser descritos como projeções em forma de dedo compostas por bicamada epitelial, sendo epitélio pigmentado e epitélio não pigmentado, capilares e tecido estromal (TRATTLER et al., 2012). O ângulo iridocorneal é formado a partir da recessão anterior do corpo ciliar, da base da íris e da túnica córneo-escleral e também é conhecido como ângulo de filtração ou ângulo da câmara anterior. A largura do ângulo iridocorneal pode variar dependendo da raça e idade dentro de cada espécie (PIZZIRANI, 2015).

As zônulas lenticulares são fibras que surgem dos picos dos processos do corpo ciliar e são fixadas na superfície epitelial em um padrão cruzado na cápsula da lente, anterior e posterior ao equador. À medida que o músculo ciliar contrai e relaxa, a tensão nessas fibras diminui e aumenta, respectivamente, permitindo o processo de acomodação (LOWE, 2014).

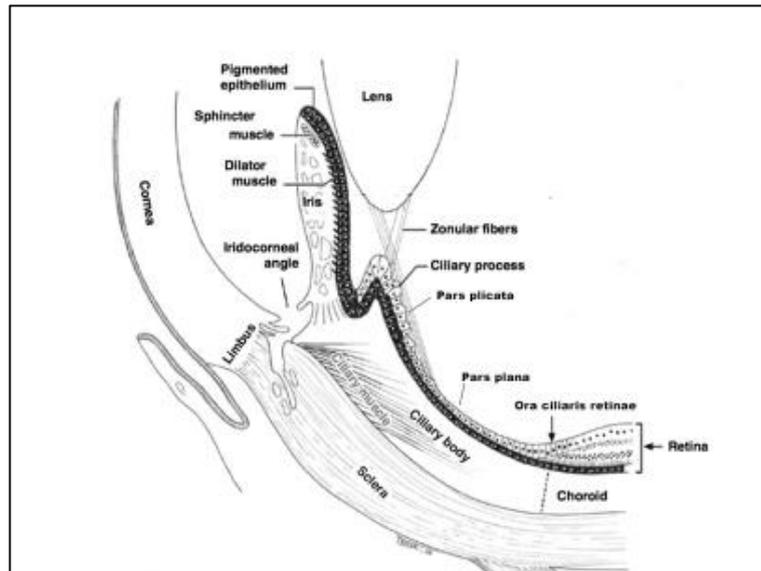


Figura 2: Componentes estruturais da produção e drenagem do humor aquoso em um corte sagital do olho.

Fonte: adaptado de Uemura (2015).

O processo de acomodação visa manter uma imagem clara de objetos próximos. Portanto, o ajuste da posição e curvatura da lente pode levar adequadamente à distância focal ideal, convergindo os feixes de luz recebidos em um único ponto na retina. Fazendo a comparação com o nível de acomodação humana, sabe-se que a capacidade de acomodação nos caninos e felinos é limitada (COLVILLE; BASSERT, 2010; WATTÉ; POT, 2014).

A contração do músculo ciliar não apenas fornece acomodação, mas também aumenta a vazão aquosa convencional (WATTÉ; POT, 2014), movendo a lente para frente e aumentando a curvatura da lente, liberando a tensão nas fibras zonulares e no equador da lente. Os vasos do corpo ciliar são representados por duas artérias ciliares posteriores longas, veias vorticosas e artérias ciliares anteriores provenientes de ramos da artéria oftálmica (SAMUELSON, 2013; MITCHELL, 2014).

Os ligamentos pectíneos são constituídos por feixes de tecidos da íris que permeia o ângulo iridocorneal e conectam a base da íris à córnea. A junção entre a córnea e o ligamento pectíneo pode ser visualizado por meio da gonioscopia e é vista como uma linha pigmentada conhecida como linha de Schwalbe. Esses ligamentos variam em número, padrão, comprimento e espessura entre diferentes raças e indivíduos e geralmente são pigmentados, a menos que em animais sub-albinóticos (PIZZIRANI, 2015).

A fenda ciliar representa o espaço posterior ao ligamento pectíneo e está justaposto à esclera encontrando-se preenchido com uma rede esponjosa de feixes de tecido conjuntivo, a malha trabecular. A malha trabecular e a fenda ciliar estão ambos contidos no ângulo iridocorneal (WATTÉ; POT, 2014; HOLLINGSWORTH; GILGER, 2017).

2.3. Composição do humor aquoso, produção e drenagem

O humor aquoso em condições normais apresenta características fluidas e de aspecto incolor, sendo o mesmo, formado a partir do corpo ciliar e distribuído tanto na câmara anterior quanto na câmara posterior do compartimento aquoso. O humor aquoso é produzido a partir das células localizadas no epitélio não pigmentado posterior do corpo ciliar, essas células encontram-se revestindo os processos ciliares (CARASTRO, 2004; GOEL et al., 2010).

O humor aquoso é composto por íons, glicose, aminoácidos, ureia, proteínas, oxigênio e dióxido de carbono. A fração proteica é composta, principalmente, pelas proteínas do vítreo; a imunoglobulina G está em maior concentração, e a vitamina C, que age como um antioxidante preservando as estruturas intraoculares de danos provenientes da radiação ultravioleta. Já foram identificadas no humor aquoso de cães, enzimas colagenases, as quais são responsáveis pela manutenção da matriz extracelular da malha trabecular e que são influenciadoras na pressão intraocular (WEINSTEIN et al., 2007). Estas enzimas agem catabolizando os glicosaminoglicanos, principais constituintes da matriz extracelular e responsáveis pelo aumento da resistência à vazão do humor aquoso pela malha trabecular (GOEL et al., 2010).

A circulação do humor aquoso tem grandes objetivos em relação à nutrição e à remoção de resíduos metabólicos de estruturas avasculares como a lente e a córnea, sendo de extrema importância na preservação da pressão intraocular em valores fisiológicos, possibilitando um estado refrativo inalterado do olho. O humor aquoso constitui um importante componente do sistema óptico do olho, pois fornece um meio transparente e incolor de aproximadamente 1,33 índice de refração, entre a córnea e o cristalino (GABELT; KAUFMAN, 2011).

O equilíbrio entre produção aquosa e vazão aquosa mantém a faixa fisiológica da pressão intraocular, que pode variar individualmente em consequência dos padrões circadianos diários e do envelhecimento (PIZZIRANI, 2015). Tanto em humanos quanto em cães, foram identificados normalmente valores de pressão intraocular normais medidos pela manhã e valores mais baixos à noite. Em oposição, nos gatos, coelhos e primatas não humanos, tem sido

sugerido o contrário. Parece também unânime que tanto a produção quanto a drenagem do humor aquoso tendem a diminuir com a idade, sendo a taxa do primeiro maior na maioria dos animais e nos humanos (MILLER, 2013).

A produção de humor aquoso é estabelecida por processos passivos e ativos. Os mecanismos passivos não são representativos significativamente para a formação de humor aquoso, embora sejam capazes de gerar um reservatório de fluido dentro do corpo ciliar. Por outro lado, os mecanismos ativos são responsáveis por pelo menos 80-90% da formação do humor aquoso (PIZZIRANI, 2015).

2.3.1. Mecanismos de produção passiva

Os mecanismos de produção passiva podem ser descritos como dois processos distintos de difusão e ultrafiltração de plasma, ambos ocorrendo no estroma vascularizado do corpo ciliar. A difusão representa a passagem passiva do humor aquoso junto com moléculas lipossolúveis em favor do gradiente de concentração, através dos endotélios dos vasos fenestrados do corpo ciliar (MARTINS, et al., 2009; PIZIRANI, 2015). O processo de ultrafiltração ocorre em consequência de um levante na pressão hidrostática que força a passagem de água e moléculas solúveis em água através de fenestrações no endotélio do corpo ciliar (MARTINS, et al., 2009; MILLER, 2013).

2.3.2. Mecanismo de produção ativa

A produção ativa corresponde a 80% do total de humor aquoso formado, caracterizada pelo transporte de íons para os espaços basolaterais, entre as células do epitélio não pigmentado, acompanhado pelo movimento de água sob um gradiente osmótico para a câmara posterior. Em decorrência da barreira hematoaquosa, há limitada quantidade de proteínas no humor aquoso, perpetuando-se um equilíbrio que se contrapõe ao movimento passivo de fluido através da bicamada epitelial (MARTINS et al., 2009). Para tanto, a enzima anidrase carbônica catalisa a reação do dióxido de carbono com a água, resultando no íon bicarbonato, que é transportado juntamente com o sódio para a câmara posterior, culminando em um gradiente osmótico que causa influxo de água. O dispêndio energético se dá pela hidrólise de adenosina trifosfato (ATP), sendo mediada por meio da enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, localizada nos epitélios pigmentado do corpo ciliar, bem como do não pigmentado e pela anidrase carbônica (GOEL et al., 2010).

2.3.3. Drenagem convencional ou trabecular (anterior)

Este sistema é a principal forma de drenagem aquosa, sendo conhecido também como via de saída anterior ou convencional. O humor aquoso circula da câmara posterior, através da pupila, para a câmara anterior (MILLER, 2013). Nesse nível, o humor aquoso é filtrado através da malha trabecular atingindo o plexo aquoso angular (Figura 3), composto por uma série de vasos coletores anatômicos e funcionais semelhantes ao canal de Schlemm em primatas (PIZZIRANI, 2015; ZOUACHE et al., 2016). Eventualmente, o plexo aquoso angular pode drenar o humor aquoso tanto anterior às veias episcleral e conjuntival, quanto posteriormente no plexo venoso escleral e no sistema venoso do vórtice coroide (MILLER, 2013; ZOUACHE et al, 2016).

2.3.4. Drenagem não convencional ou uveoescleral (posterior)

Ocorre quando o humor aquoso entra na malha trabecular e escapa passivamente do meio de drenagem convencional por meio do interstício do músculo do corpo ciliar, atingindo os espaços supracoroidal e supraciliar. O humor aquoso também entra pelas veias da íris e do corpo ciliar, misturando-se ao sangue que drena posteriormente pelo sistema vórtex, somando-se à via de drenagem não convencional. A perfusão de uma porção de albumina na câmara anterior de macacos, através do trato uveal e escleral, originou o termo “drenagem uveoescleral” para descrever este movimento que está presente na maioria das espécies, mas cuja contribuição varia consideravelmente, principalmente em jovens (JOHNSON, 2005; PIZZIRANI, 2015).

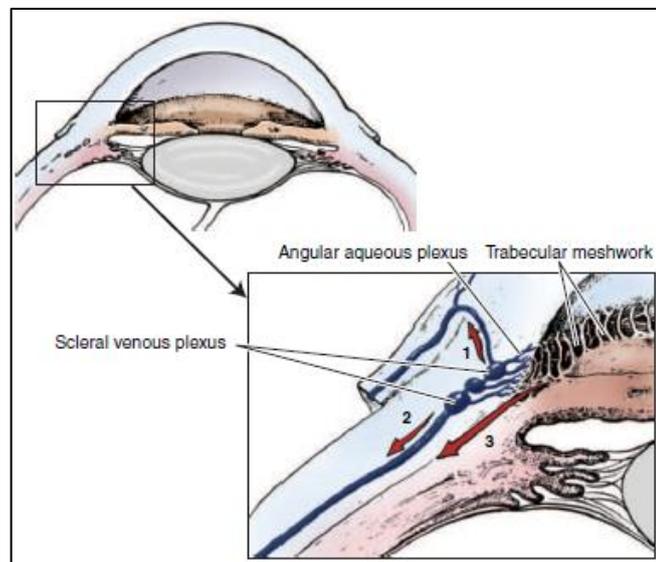


Figura 3: Vias de drenagem aquosa a partir do ângulo iridocorneal. Fonte: adaptado de Slatter's (2008).

2.4. Tonometria

O humor aquoso é constantemente produzido e, quando seu volume se eleva, todo o conteúdo ocular é pressionado contra o arcabouço externo que, por ser inflexível, gera forças opostas, ativando o mecanismo de drenagem e restabelecendo o estado de pressão normal do bulbo. A causa principal de elevação da pressão intraocular se dá pela resistência à drenagem do humor aquoso, a qual, quando persistente, pode desencadear o glaucoma (WEINREB, 2000).

A tonometria é o método pelo qual se mensura a pressão intraocular, sendo realizado por meio do uso de aparelhos chamados de tonômetros, os quais utilizam diferentes técnicas para aferir a pressão da córnea induzida pela pressão intraocular (SHAH, 2000; MAGGS, 2007). Os tonômetros podem ser classificados de acordo com a forma que eles entram em contato com a córnea, se são portáteis ou não, e pelo método empregado para a medição, podendo ser por indentação, aplanção e por último, pelo método de rebote, sendo este o modelo utilizado no trabalho em questão e descrito em detalhes no próximo subtópico (KNOLLINGER et al., 2005).

2.4.1. Tonometria de rebote

Kontiola (1997) demonstrou um protótipo de tonômetro eletromecânico que não necessitava de anestésico local, e cujo princípio era diferente dos dispositivos de aplanção, revelando-se uma técnica útil para crianças, para córneas submetidas a procedimentos cirúrgicos, bem como para pacientes não cooperativos, sendo de fato uma característica desejável na Oftalmologia Veterinária. O dispositivo, mais tarde denominado Icare®, continha uma sonda de aço inoxidável, ou de alumínio, que pesava entre 0,8 e 1,5 gramas, sendo colocada em movimento por uma mola de compressão, movendo-se cerca de 3 a 7 mm, com velocidade de 0,2 a 0,4 ms, tocando a córnea e retornando. A velocidade era estimada por um mecanismo emissor de luz infravermelha. A voltagem produzida em decorrência do movimento da sonda era registrada por um conversor sistematicamente integrado a um computador.

Desse protótipo surgiu o tonômetro de rebote, também conhecido como tonômetro de indução de impacto, o qual foi projetado especificamente para aferir a pressão intraocular em animais, em 2004, e denominado TonoVet®. Este instrumento portátil possui curvas de calibração internas, produzidas pelo fabricante para mensurar a pressão intraocular em cães, em gatos e em cavalos, além de oferecer a opção para aferição em outras espécies. Existem três modos de calibração: o modo “do”, para avaliação da pressão intraocular em cães e gatos; o

modo “ho”, para cavalos, e o modo “p” para mensuração em outras espécies (LEIVA et al., 2006).

Ao pressionar o botão de mensuração, um pulso elétrico é direcionado para o solenoide, gerando um campo magnético que expelle o magneto e a sonda, a qual se move em direção à córnea e retorna ao dispositivo. Este movimento da sonda e do magneto fixo gera uma voltagem no solenoide, que é amplificada e transmitida em sinal digital pelo microprocessador. O *software* é programado para seis mensurações, sendo que a maior e a menor leitura da escala de mensurações são automaticamente descartadas, e o valor médio da pressão intraocular é calculado pelas leituras remanescentes. Após a última aferição, a letra P aparece na tela do dispositivo seguida por um alarme sonoro, demonstrando a leitura média da pressão intraocular (KNOLLINGER et al., 2005; BRUSINI et al., 2006).

As principais vantagens da tonometria de rebote inclui a não utilização de colírio anestésico, haja vista que a sonda impacta suavemente a córnea, sem gerar desconforto; a avaliação da pressão intraocular em espécies com córneas pequenas, como as de ratos, cujos olhos compartilham semelhanças anatômicas e fisiológicas com os de pacientes humanos, por isso, são utilizados em campos de pesquisas sobre glaucoma; por ser portátil e leve, permite a mensuração da pressão intraocular em pacientes pediátricos e geriátricos (DAVIES et al., 2006).

No entanto, como aspectos indesejáveis do mesmo pode-se incluir o fato de que, assim como os tonômetros de aplanção, a tonometria de rebote sofre influência da espessura corneana e também do filme lacrimal, além de ser necessário o uso em pé, em frente ao olho, uma vez que o decúbito dorsal e a inclinação da cabeça impedem a leitura da pressão intraocular, e as mensurações repetidas provocam efeito tonográfico, devido ao achatamento da córnea, podendo induzir a uma redução nos valores mensurados (MORRIS et al., 2006).

2.5. Causas de variação na pressão intraocular

A faixa de variação da pressão intraocular é mediada pelo sistema nervoso central, sendo executada pelas atividades simpática e parassimpática das inervações oculares (BARTNESS et al., 2001). O controle da produção do humor aquoso ocorre pelo sistema β -adrenérgico e sua drenagem é mediada pelos sistemas α -1 adrenérgico e parassimpático, bem como pelas prostaglandinas (LIU et al., 1991).

A pressão intraocular não é constante, podendo ser influenciada por diversos fatores, tais como, a pressão arterial, estresse, ritmo circadiano, a idade e o próprio modelo de tonometria aplicado (SALIM et al., 2009). Também tem influência a aparição de doenças indutoras de uveíte, tais como a catarata, que leva à diminuição dos valores da pressão intraocular, devido à instabilidade capsular do cristalino acarretando o extravasamento de proteínas lenticulares, as quais geram inflamação intraocular (GONÇALVES et al., 2005).

A compressão externa do bulbo ocular, por meio da contração dos músculos extraoculares, também pode aumentar a pressão intraocular ou ter efeitos indiretos, induzindo alterações nos volumes dos componentes intraoculares (MURPHY, 1985; CUNNINGHAM; BARRY, 1986).

2.5.1. Ritmo circadiano nos felinos

Ratos e coelhos possuem os maiores valores de pressão intraocular à noite, o que persiste em condições de escuridão permanente (LOZANO et al., 2015). Semelhantemente, em estudos realizados com felinos, também ocorreram flutuações diárias da pressão intraocular em gatos expostos a um fotoperíodo com variação de 12 horas sob estímulo luminoso e 12 horas sem, assim como nos gatos expostos a 48 horas de escuridão permanente, observando o pico de pressão intraocular à noite. No mesmo trabalho, também foi realizado a tonometria em gatos com uveíte e com glaucoma, sendo que os valores noturnos da pressão intraocular foram significativamente maiores do que os valores diurnos (DEL SOLE et al., 2007).

2.5.2. Pressão arterial sistêmica

A queda da perfusão arterial sistêmica leva a uma diminuição significativa na pressão intraocular. Isto foi observado em estudos anteriores, no qual a compressão da carótida ipsilateral causou quedas de 10 a 20 mmHg em poucos segundos (WHITACRE; STEIN, 1993). Há uma relação direta entre a pressão arterial e os valores de pressão intraocular, por isso é comum alguns relatos de humanos sobre a perda do campo visual quando há um déficit de pressão arterial súbito. Já a elevação na pressão arterial sistólica, aumenta a pressão nos capilares do corpo ciliar, acarretando aumento na produção de humor aquoso e, por consequência, no valor da pressão intraocular (KLEIN; KNUDTSON, 2005).

2.5.3. Estresse

O medo, o transporte e as alterações ambientais repentinas são situações que desencadeiam estresse nos felinos, bem como algumas condições patológicas que causam a liberação de cortisol pelo eixo-hipotálamo-hipofisário-adrenal e, quando a exposição ao estresse é crônica, os níveis de cortisol permanecem altos por muito tempo, desencadeando imunossupressão e até atrofia das glândulas adrenais (GRANDIN, 1997; GONTIJO et al., 2014).

O estresse pode ser desencadeado por vários agentes estressores, como fatores comportamentais, somáticos e psicológicos, os quais ativam neuroreceptores do sistema nervoso simpático, estimulando a liberação de catecolaminas pela glândula adrenal, resultando em aumento da frequência cardíaca, respiratória e diminuição do fluxo sanguíneo (ORSINI; BONDAN, 2006). Ao se ativar o sistema nervoso β -adrenérgico, os receptores desta classe localizados nos processos ciliares, ligam-se com as catecolaminas, convertendo-se o ATP em AMP cíclico. Este, é um ativador enzimático que aumenta o transporte de cálcio trans epitelial, bem como a produção de humor aquoso e, conseqüentemente, a pressão intraocular aumenta (TO et al., 2002).

2.5.4. Idade

Em estudos com cães, foi demonstrada a relação direta entre a espessura corneana e a pressão intraocular, porém alguns autores divergem nos seus resultados. Gilger e colaboradores (1991) relataram que a espessura da córnea de 562 μm aumentou com o avançar da idade, sugerindo que a membrana de Descemet torna-se mais espessa e a densidade endotelial diminui com o passar do tempo. Porém, Park e colaboradores (2011) concluíram que há uma correlação direta entre a espessura central da córnea e os valores de pressão intraocular, principalmente pelo TonoVet®, onde foi possível concluir que a tonometria de rebote também é influenciada pelas propriedades da córnea.

Gelatt e Mackay (1998) utilizaram quatro diferentes tonômetros de aplanção em estudo com cães, concluíram que os valores da pressão intraocular diminuíram 2 a 4 mmHg nos animais com idade superior a seis anos. Kato (2014) comparou as medidas da pressão intraocular realizadas com dois tonômetros de aplanção em olhos caninos com diferentes doenças (catarata, uveíte ou glaucoma), concluindo que há uma relação inversa entre a espessura da córnea e os valores da pressão intraocular, a qual diminui com o aumento da idade em olhos normais, porém o resultado não se repetiu em olhos doentes. O autor discutiu que seus

resultados em cães normais, assim como em outras espécies, demonstraram que a paquimetria é influenciada pela ação mecânica do tonômetro de aplanção.

2.5.5. Efeito farmacológico

Além dos inúmeros medicamentos antiglaucomatosos que alteram a pressão intraocular, ou seja, diminuindo-a, outros medicamentos também podem afetar este parâmetro. A maioria dos anestésicos gerais e agentes tranquilizantes causam diminuição da pressão intraocular. A cetamina, porém, pode aumentar temporariamente a pressão intraocular, presumivelmente devido ao espasmo muscular extraocular e por outros efeitos que veremos em maiores detalhes adiante (MILLER, 2013).

2.5.6. Outros fatores externos

A influência das mudanças na posição da cabeça e do corpo tem sido objeto de estudos nos últimos anos. A realização da tonometria de aplanção em 24 cães saudáveis, tanto sentados como em decúbito dorsal e esternal, pode demonstrar que o valor médio da pressão intraocular foi significativamente maior durante o decúbito dorsal. O estudo não demonstrou diferença significativa ao se aferir a pressão intraocular em indivíduos sentados (BROADWATER et al., 2008).

Em estudo de Rajaei et al. (2018), os autores concluíram que a pressão intraocular se elevou em 21 gatos, os quais foram submetidos a aferição com tonometria de rebote, em decúbito dorsal. A tonometria de aplanção também foi realizada em três posições em 16 gatos saudáveis, demonstrando que a posição dorsal elevou a pressão intraocular em 3,3 mmHg, embora os valores médios da pressão intraocular tenham permanecido dentro dos padrões normais para a espécie, nas três posições (GHAFFARI; GHEREKHLOO, 2017).

A extensão dorsoventral e lateral das pálpebras produziu aumentos significativos na pressão intraocular de cães e gatos, constatando-se que, na primeira espécie, a melhor forma de contenção para realização da tonometria é apoiando uma mão do auxiliar, gentilmente, no queixo e a outra atrás da cabeça do paciente (KLEIN et al., 2011; RAJAEI et al., 2018). Além da forma de contenção, estudos anteriores recomendaram o uso de guias peitorais em cães ao invés de coleiras, principalmente em indivíduos glaucomatosos, a fim de evitar elevação na pressão intraocular (PAULI et al., 2006). A compressão no pescoço resulta em constrição das veias jugulares e represamento venoso na úvea anterior e coróide, além de promover uma estase

venosa episcleral (KLEIN et al., 2011). Porém, a compressão das veias jugulares em gatos não produziu elevação na pressão intraocular em um estudo realizado com 21 felinos, sendo discutida pelo autor a possibilidade de a compressão não ter sido mantida pelo tempo suficiente para gerar elevação (RAJAEI et al., 2018).

2.6. Glaucoma felino

A maioria dos glaucomas felinos é secundária a outras doenças oculares ou sistêmicas; os glaucomas primários são raros (MCLELLAN, 2015). Em estudo retrospectivo de 1983 a 2008, Dubielzig e colaboradores (2010) constataram que 29% das 3212 enucleações realizadas em felinos foram em decorrência de glaucoma.

2.6.1. Glaucoma primário felino

Em comparação com os cães, a displasia do ângulo iridocorneal parece ser muito rara em gatos, mesmo tendo sido relatada a displasia do ligamento pectinado em gatos birmaneses (RENEWICK, 2014). O glaucoma primário de ângulo aberto afeta geralmente gatos adultos de meia idade a mais velhos (média de 10 anos), unilateral ou bilateralmente, mas com maior frequência assimétrica (MCLELLAN, 2015). O glaucoma primário de ângulo aberto congênito é relatado em gatos siameses, porém o glaucoma primário de ângulo fechado é extremamente raro ou inexistente (MILLER, 2013).

2.6.2. Glaucoma secundário felino

A grande maioria dos casos de glaucoma secundário é causada por neoplasia e uveíte, sendo o melanoma da íris difusa e o linfoma uveal os tumores mais comuns (RENEWICK, 2014). A uveíte exsudativa nos casos de peritonite infecciosa felina (PIFe), toxoplasmose, vírus da imunodeficiência felina (FIV) ou vírus da leucemia felina (FeLV) também pode obstruir a fenda ciliar por deposição do componente celular linfocítico/plasmocítico. Outras causas, como hemorragia intraocular e hifema devido à hipertensão arterial sistêmica ou trauma, também podem levar ao glaucoma (MARTÍN, 2017).

A luxação primária do cristalino em felino tem uma baixa incidência em comparação com os cães e normalmente associa-se à uveíte subjacente (RENEWICK, 2014). Em gatos idosos, o glaucoma pode se desenvolver devido a uma câmara anterior rasa, onde há um deslocamento

anterior da íris e do cristalino por um vítreo aumentado, criando um desvio posterior do humor aquoso em vez de anterior (MCLELLAN, 2015).

2.6.3. Sinais clínicos

Felinos acometidos por glaucoma geralmente apresentam sinais clínicos mais leves, devido ao aumento lento e insidioso da pressão intraocular, o que tende a mascarar a dor ocular, embora a buftalmia possa ser bastante acentuada (MCLELLAN, 2015). Midríase, ceratite de exposição e degeneração da retina são os sinais mais comuns, porém a perda da visão é mais lenta do que em cães (MILLER, 2013). Nos casos de uveíte, os sinais também são muito sutis e um exame completo com biomicroscopia de lâmpada de fenda deve ser realizado para descartar (RENEWICK, 2014). Anisocoria discreta pode estar presente, especialmente nos olhos que sofrem da síndrome de desvio de direção do humor aquoso (MILLER, 2013)

2.6.4. Tratamento farmacológico do glaucoma

O principal critério para o tratamento médico do glaucoma é preservar o nervo óptico e a função das células ganglionares da retina pelo maior tempo possível, mantendo o paciente com acuidade visual preservada e sem dor. Preconiza-se para tal, reduzir a pressão intraocular, melhorando a drenagem do humor aquoso ou mesmo diminuindo sua produção, bem como o uso profilático de agentes neuroprotetores e neurotróficos (ALARIO et al., 2015).

Ao se diagnosticar um caso de glaucoma deve ser avaliado primeiro a intensidade ou cronicidade da doença ou, em outras palavras, se o olho ainda tem capacidade de visão preservada ou se é irreversivelmente cego (MILLER, 2013). O glaucoma agudo com mais de 40-50 mmHg de pressão intraocular geralmente está associado a um início muito recente o qual requer tratamento de emergência (MARTÍN, 2017).

2.6.4.1. Agonistas colinérgicos ou mióticos

A estimulação dos receptores de acetilcolina do sistema nervoso parassimpático no olho leva à contração e miose do músculo do corpo ciliar, ampliando a via de drenagem convencional via malha trabecular. Sua principal indicação é para o glaucoma primário de ângulo aberto, pois quando ocorre a disgenesia de ângulo ou há um colapso da fenda ciliar, esses agentes não serão eficazes (RENEWICK, 2014).

Os agentes de ação direta, tais como a pilocarpina, ativam diretamente os receptores de acetilcolina, enquanto os de ação indireta, por exemplo o brometo de demecarium, agem como anticolinesterásicos, aumentando a concentração e o tempo de exposição da acetilcolina aos seus receptores (ALARIO et al., 2015).

2.6.4.2. Agonistas adrenérgicos inespecíficos

Esses agentes, por exemplo a epinefrina, parecem diminuir a produção de humor aquoso devido à diminuição do fluxo sanguíneo para o corpo ciliar e também parecem mediar a drenagem convencional ao se ligar aos receptores β na malha trabecular (ALARIO et al., 2015). Esses agentes não são comumente usados devido à forte midríase que promovem (RENEWICK, 2014).

2.6.4.3. Agonistas α_2 -adrenérgicos

A ativação dos receptores α_2 inibe a liberação de noradrenalina e, portanto, a estimulação simpática da produção do humor aquoso no epitélio do corpo ciliar é bloqueada (ALARIO et al., 2015). O uso de apraclonidina em pacientes caninos pode causar efeitos inconsistentes, mas principalmente bradicardia que deve ser monitorada por cerca de uma hora após a administração (RENEWICK, 2014). A brimonidina parece ter pouco efeito em pacientes caninos (ALARIO et al., 2015).

2.6.4.4. Antagonistas β -adrenérgicos

Os betabloqueadores em primeiro lugar reduzem a produção do humor aquoso, bloqueando os receptores β_2 no epitélio do corpo ciliar, o qual também inibe a estimulação da noradrenalina e, em segundo lugar, devido ao bloqueio da bomba de sódio potássio ATPase, responsável pelo processo ativo de transporte e ultrafiltração. Os seus efeitos também são limitados e são frequentemente combinados com um inibidor da anidrase carbônica. O timolol é o agente de primeira escolha, embora bradicardia e broncoespasmo sejam alguns dos efeitos colaterais relatados (ALARIO et al., 2015). O betaxolol tem menos efeitos colaterais devido à sua especificidade de bloqueador β_1 (RENEWICK, 2014).

2.6.4.5. Inibidores da anidrase carbônica

A anidrase carbônica é a enzima envolvida na formação de ácido carbônico a partir de dióxido de carbono e água e, por essa razão direta, seu efeito pode ser a redução dos níveis da

pressão intraocular em até 50% (MARTÍN, 2017). São indicados no tratamento médico a longo prazo e estão disponíveis tanto em formulações tópicas (dorzolamida) quanto sistêmicas (acetazolamida). Os agentes sistêmicos têm efeitos colaterais importantes, tais como depleção de potássio, acidose metabólica, diurese, anorexia e distúrbios gastrointestinais (RENEWICK, 2014).

2.6.4.6. Análogos da prostaglandina

Esses derivados sintéticos da prostaglandina F_{2α} aumentam a vazão uveoescleral por mecanismos não completamente compreendidos, mas que se acredita estarem relacionados à hidrólise da matriz extracelular dentro das fibras musculares do corpo ciliar pela ativação de metaloproteinases (MARTÍN, 2017). Esses agentes parecem ser ineficazes em gatos devido à falta de receptores específicos, embora possam causar miose em cães e gatos (RENEWICK, 2014). Devido aos seus efeitos mióticos, eles são contraindicados na maioria dos casos de glaucoma induzido por qualquer bloqueio da pupila (CLODE, 2018).

2.6.4.7. Agentes osmóticos

O uso de agentes osmóticos é frequentemente reservado para casos agudos e emergentes de glaucoma com pressão intraocular superior a 40 ou 50 mmHg, devido à sua ação rápida na criação de um gradiente osmótico capaz de reduzir o processo de ultrafiltração (RENEWICK, 2014; MARTÍN, 2017). O manitol é a droga mais poderosa e geralmente é administrada em uma perfusão intravenosa de 20 minutos na dose de 1-2 g/kg (MARTÍN, 2017).

2.6.5. Considerações especiais do tratamento farmacológico em felinos

Embora semelhante a outras espécies, o tratamento do glaucoma em gatos geralmente tem um resultado ruim devido à apresentação tardia dos sinais. A contribuição do proprietário também deve ser levada em consideração, pelo fato de os medicamentos tópicos frequentemente terem uma drenagem nasolacrimal e um sabor aversivo (MCLELLAN, 2015).

Independentemente da causa subjacente, os inibidores da anidrase carbônica tópicos são geralmente a primeira escolha, uma vez que a dorzolamida provou diminuir a pressão intraocular em olhos de gato normais e glaucomatosos (MCLELLAN, 2015). A maioria dos análogos das prostaglandinas disponíveis não tem efeito significativo em gatos normais, exceto pelo forte efeito miótico, o qual limita seu uso em casos de uveíte grave (RENEWICK, 2014).

O efeito miótico dos betabloqueadores também deve ser considerado nos casos de uveíte e o timolol é contraindicado em gatos com asma felina ou doença cardíaca devido à bradicardia e broncoconstrição que eles promovem (MCLELLAN, 2015). O glaucoma sempre deve ser confirmado em caso de apresentação de uveíte, porque foi comprovado que os esteroides tópicos elevam a pressão intraocular em gatos normais (RENEWICK, 2014).

2.6.6. Tratamento cirúrgico

O objetivo de todas as técnicas cirúrgicas é manter o olho glaucomatoso o maior tempo possível e aliviar a dor. Quanto aos olhos glaucomatosos com capacidade visual preservada, o intuito do tratamento cirúrgico é diminuir a pressão intraocular por meio de dispositivos valvulares, para reestabelecer uma drenagem do humor aquoso adequada ou procedimentos ciclodestrutivos, afim de diminuir a produção do humor aquoso. Já para olhos cegos, controlar ou prevenir o desconforto ocular por meio de enucleação ou exenteração é o procedimento recomendado em estágio final (MILLER, 2013).

2.7. Sedação e contenção química

2.7.1. Fenotiazínicos

Agem como antagonistas dos receptores dopaminérgicos D2 que diminuem a neurotransmissão, além de terem secundariamente um efeito antiemético na zona de gatilho dos quimiorreceptores. Eles também são responsáveis pelo bloqueio da noradrenalina nos receptores α -adrenérgicos (antagonismo α -1), resultando em vasodilatação periférica, hipotensão e diminuição do débito cardíaco. Exemplos desses fármacos são acepromazina, prometazina e clorpromazina (POSNER, 2018).

2.7.2. Benzodiazepínicos

Estes são mais popularmente conhecidos como anticonvulsivantes, relaxantes musculares e sedativos ou hipnóticos (BRUTLAG, 2014). Eles se ligam à subunidade gama do receptor de ácido gama-aminobutírico, subtipo A encontrado principalmente no córtex cerebral, havendo poucos receptores fora do sistema nervoso central, daí seus efeitos cardiopulmonares mínimos. Exemplos desses medicamentos incluem diazepam, midazolam, lorazepam e zolazepam (POSNER, 2018).

2.7.3. Anticolinérgicos

O bloqueio dos receptores muscarínicos M2 nas áreas inervadas pelo nervo vago pode reverter a bradicardia induzida pelo tônus vagal dos nós sinoatrial e atrioventricular (DUKE-NOVAKOVSKI, 2014). Anticolinérgicos podem ser administrados para reduzir a salivação induzida pela cetamina (KASTNER, 2016). Exemplo bem conhecido desses agentes é a atropina que é um potente medicamento midriático e cicloplégico que pode interferir na acomodação das lentes oculares e é contraindicado em todos os casos de glaucoma, exceto aqueles causados por íris bombe (DUKE-NOVAKOVSKI, 2014; RENWICK, 2014).

2.7.4. Opioides

As vantagens mais importantes do uso de opioides são a potente analgesia e sedação que eles fornecem sem depressão miocárdica direta, embora deprimam os centros de controle ventilatório medular, o que leva a uma resposta reduzida a altos níveis de dióxido de carbono e, em contrapartida, à hipoventilação (PASCOE; STEFFEY, 2018). Essa classe de medicamentos tem poucos efeitos negativos na hemodinâmica. A estimulação do nervo vago pode causar uma diminuição da frequência cardíaca, que pode ser gerenciada pela coadministração de um agente anticolinérgico, se necessário (MURRELL, 2016). A maioria dos opioides têm efeitos mínimos no débito cardíaco em cães, exceto a metadona, que pode produzir diminuições mais consistentes (PASCOE; STEFFEY, 2018).

Os opioides têm três classes principais de receptores, μ , κ e δ , com efeitos particulares havendo fármacos agonistas completos, agonistas parciais, antagonistas e combinações dos mesmos. A escolha e a dosagem do opioide apropriado depende do nível de dor causado pela lesão ou da duração do procedimento (JOLLIFFE, 2016). Os agonistas produzem um efeito dependente da dose que atinge um platô com a inconsciência (KUKANICH; PAPICH, 2018).

2.7.5. Agonistas α_2 -adrenérgicos

Por seu efeito consistente como sedativo e analgésico, esse grupo de medicamentos se tornou muito popular na medicina veterinária. Além do fato de terem seus efeitos reduzidos por um antagonista como o atipamezol, eles também têm um efeito sinérgico com os opioides ou benzodiazepínicos, o que também possibilita um bom resgate analgésico (POSNER, 2018). Os receptores não-adrenérgicos da imidazolina também podem ser ativados por alguns medicamentos deste grupo, como por exemplo, medetomidina, dexmedetomidina e clonidina,

os quais podem ser responsáveis por alguns dos efeitos hipotensores e antiarrítmicos (SEDDIGHI, 2014).

A depressão respiratória e cardíaca são normalmente fortes efeitos colaterais da xilazina e dexmedetomidina, sendo este último o responsável por uma diminuição do débito cardíaco devido à intensa vasoconstrição. Independentemente de suas propriedades cardiovasculares, os agonistas alfa-2 adrenérgicos parecem diminuir a pressão intraocular nos olhos humanos, diminuindo a produção de humor aquoso e aumentando a facilidade da drenagem não convencional ou uveoescleral (DAY, 2016).

Os agonistas alfa-2 adrenérgicos parecem também desempenhar um papel na degradação do material da matriz extracelular através da modulação da expressão e atividade enzimática da matriz metaloproteinases e seus inibidores teciduais nas vias de drenagem, diminuindo a resistência à drenagem uveoescleral. O bloqueio do efeito tônico do sistema nervoso simpático no epitélio do corpo ciliar é alcançado pela ativação dos receptores alfa-2 pré-sinápticos, que inibem a liberação de noradrenalina (ALARIO et al., 2015).

2.7.6. Agentes dissociativos (cetamina)

A Cetamina, 2-o-clorofenil-2-metilamino cicloexanona, é uma arilcicloalquilamina derivada da fenciclidina com peso molecular de 238 daltons e pKa de 7,511 (KOHR; DURIEUX, 1998). É encontrada comercialmente como uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos (enantiômeros), o S(+) e o R(-) associada aos conservantes cloreto de benzetônio e ao clorbutanol, sendo que esses isômeros apresentam característica farmacológicas distintas (LUFT; MENDES, 2005).

Esses fármacos impedem a ligação de neurotransmissores excitatórios, glutamato e glicina nos receptores NMDA(n-metil-d-aspartato), impedindo a condução de íons sódio, potássio e cálcio (POSNER, 2018). Essa característica inibe o disparo dos neurônios de segunda ordem, a qual deprime a atividade nos sistemas tálamo-corticais e límbicos, bem como nos núcleos do sistema de ativação reticular (LOVE; THOMPSON, 2014).

Outros estudos já demonstraram que o isômero S(+) tem por volta de quatro vezes mais afinidade para o local de ligação da fenciclidina no receptor NMDA do que o isômero R(-) (PLENNINGER et al., 2002). O isômero S(+) também é duas vezes mais potente para prevenir a sensibilização central da medula espinhal (JAKSCH et al., 2002). Em decorrência do isômero

S(+) ter uma afinidade maior pelo receptor, bem como apresentar farmacocinética semelhante à outra forma, esta poderia ser uma alternativa clinicamente interessante (KOHRS; DURIEUX, 1998; LAURETTI et al., 2000).

A metabolização da cetamina se dá através da oxidação pelas enzimas microsossomais hepáticas em, pelo menos, três metabólitos ativos: a norcetamina, 5-(OH)-cetamina e 4-(OH)-cetamina, porém a norcetamina é seu principal metabólito ativo. A norcetamina apresenta cerca de 20 a 30% da potência da formulação original. Todos os metabólitos são hidroxilados a hidroxinorcetina e ocorre conjugação com derivados glicuronídeos hidrossolúveis para em seguida serem eliminados através da urina. Além do fígado, ocorre também uma metabolização renal, intestinal e pulmonar, porém em menor proporção (DUVAL NETO, 2004; GARCIA, 2007).

A norcetamina, principal metabólito da cetamina surge no sangue dentro de dois a três minutos após a aplicação endovenosa, alcançando um pico plasmático em 30 minutos. Porém, suas concentrações permanecem no organismo por mais de cinco horas após a administração, caracterizando uma eliminação lenta. Quando administrado pela via intramuscular, apresenta biodisponibilidade de 93% e atinge pico plasmático em cinco minutos. Quando administrado por via oral ocorre metabolismo de primeira passagem e a biodisponibilidade fica limitada, reduzindo para uma porcentagem de 20%. Já pela via peridural apresenta biodisponibilidade de 77%, via intranasal 50% e retal 25% (OLIVEIRA et al., 2004; GARCIA, 2007).

Quanto aos efeitos farmacológicos, os pacientes parecem estar em estado cataléptico, ficando com os olhos abertos e mantendo os reflexos preservados, apesar de não serem seguramente protetores. Após sua administração, ocorre nistagmo, as pupilas dilatam-se moderadamente e aumenta o lacrimejamento e a salivação. O uso concomitante de benzodiazepínicos pode reduzir estes efeitos, porém vale ressaltar que a amnésia gerada pela cetamina é menos pronunciada que por estes (OLIVEIRA et al., 2004; KASTNER, 2016).

O uso isolado de cetamina aumenta significativamente a pressão intraocular, sendo a contração dos músculos extraoculares o mecanismo sugerido (THOMSON, 2007). A cetamina também tem um efeito estimulador do sistema cardiovascular, resultando em aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco (KASTNER, 2016). A adição de um benzodiazepínico ou um agonista do receptor adrenérgico alfa-2 é necessária para reduzir esses efeitos colaterais (POSNER, 2018).

Estudos revelam que a cetamina preserva a função cardiovascular, mantém o transporte de oxigênio e somente causa uma depressão respiratória transitória (LUNA et al., 2000). Após a indução da anestesia com a cetamina em cães que foram submetidos a um estudo experimental de choque hemorrágico, observou-se que houve elevação significativa da frequência cardíaca, da pressão venosa central, da pressão capilar pulmonar e do índice de resistividade da vasculatura pulmonar (FRAGA et al., 2006).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Após análise e emissão do parecer quanto aos aspectos éticos dos procedimentos científicos desenvolvidos, este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), de acordo com o que preconiza esta instituição. O presente estudo foi conduzido por meio de um ensaio clínico prospectivo, realizado no Hospital Veterinário Universitário (HVU) da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco (UFAPE), tutelada da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), no período de novembro a dezembro de 2019. Para tal, todos os responsáveis concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE).

3.1. SELEÇÃO DO ANIMAL

Para o esboço do estudo, foram utilizados 13 gatos sem queixa clínica aparente (hígidos), provenientes da rotina cirúrgica do HVU/UFAPE/UFRPE, de raças variadas, com peso variando entre 2,2 e 5,0 kg, idade entre um e dois anos, de ambos os sexos, dos quais passariam por procedimento cirúrgico eletivo de esterilização, onde os mesmos foram submetidos à avaliação oftalmológica para verificar se estariam aptos para a pesquisa ou não.



Figura 4: Avaliação de fundo de olho do exame oftálmico em paciente felino. Fonte: Arquivo pessoal.

Os critérios de inclusão para o estudo foram os seguintes: pacientes com exame hematológico normal, sem alteração clínica ao exame físico e oftálmico (Figura 4), sendo pacientes dóceis e com tutores comprometidos com o tratamento.

Como critérios de exclusão tiveram: presença de alteração oftálmica, deficiência nutricional, histórico de doença sistêmica que comprometeu e/ou compromete a visão, alteração anatômica, fisiológica ou comportamental que impedisse a realização dos estudos.

3.2. Protocolo experimental

Foram selecionados 13 animais que foram submetidos ao protocolo experimental, Dextrocetamina (Ketamin[®]) na dose de 10 mg/kg, associada ao Midazolam (Dormonid[®]) na dose de 0,3 mg/kg, ambos por via intramuscular (músculo semitendinoso). Consideraram-se dois momentos experimentais: antes da administração dos fármacos (T0) e 10 minutos após esta (T10).

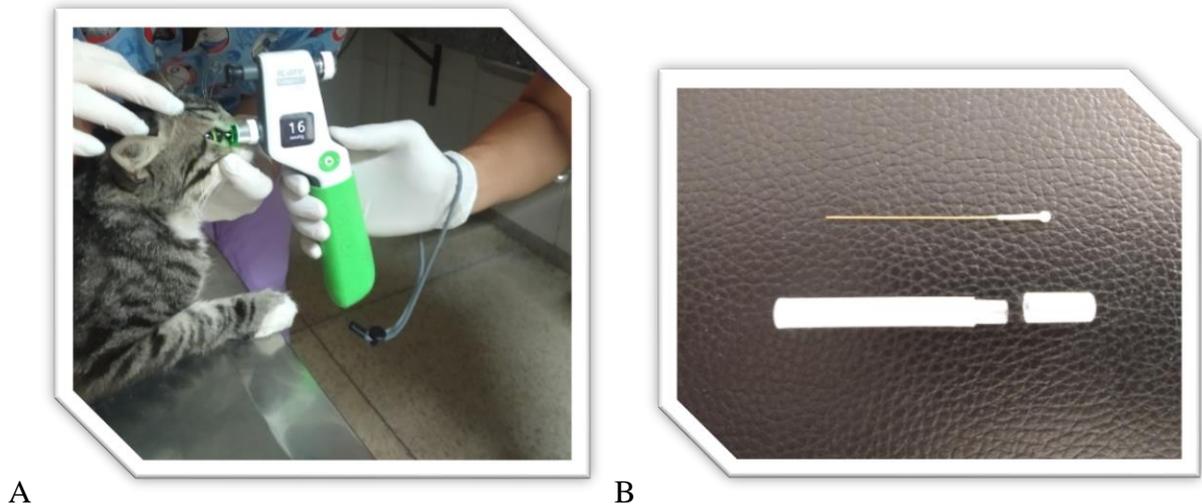


Figura 5: A - Aferição da pressão intraocular em felino e B – Ponteira do tonômetro de rebote Tonovet plus[®].

Fonte: Arquivo pessoal.

Os parâmetros mensurados foram: FC (frequência cardíaca) em batimentos por minutos (BPM), por meio de auscultação indireta utilizando estetoscópio clínico (Litmann Classic III[®]); FR (frequência respiratória) em movimentos por minuto (MPM), através da contagem dos movimentos tóraco-abdominais, durante um minuto; PAS (pressão arterial sistólica), em mmHg, mensurada por meio do método Doppler (Figura 6), com o aparelho da marca Medpej[®], modelo Doppler Vascular Portátil Veterinário DV 3001, com transdutor tipo botão utilizando

manguitos com largura de cerca de 30% do diâmetro do membro anterior do paciente e a leitura do manômetro foi realizada, após três medidas com intervalo de 20 segundos entre uma e outra e registrada a média dos valores encontrados, conforme último consenso (ACIERNO et al., 2018); e PIO (pressão intraocular), em mmHg, foram medidas usando um tonômetro de rebote (Tonovet Plus®) com cada paciente sendo posicionado em posição sentada ou ainda em decúbito esternal, sem o uso de coleiras e com a cabeça mantida relaxada ao nível do tórax do paciente (Figura 5).

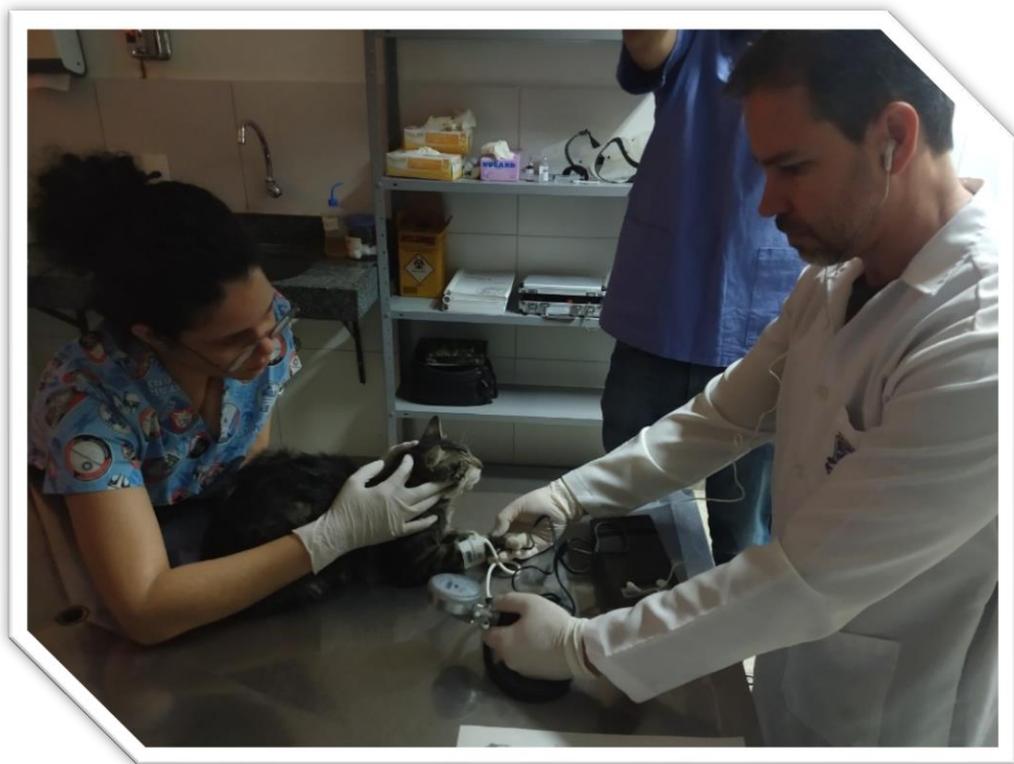


Figura 6: Aferição da pressão arterial sistólica na artéria braquial em paciente felino. Fonte: Arquivo pessoal.

As variações da pressão intraocular, pressão arterial sistólica, FC e FR foram finalmente registradas no segundo momento (T10), onde ficou compreendido para mensuração a partir de 10 minutos após a administração intramuscular da associação sedativa, seguindo dessa forma para todos os pacientes.



Figura 7: Midríase evidenciada após a aplicação da associação de dextrocetamina e midazolam, por via intramuscular. Fonte: Arquivo pessoal.

3.3. Delineamento estatístico

Os dados coletados foram registrados e processados no Microsoft Office Excel (Microsoft Office ® 2019 para Windows), onde alguns parâmetros adicionais como média e desvio padrão também foram calculados, por meio da estatística descritiva do software. Todos os momentos experimentais foram submetidos ao teste de Shapiro Wilk's com o propósito de indicar se os dados possuíam distribuição normal, e a partir desses dados, determinar a realização de teste paramétrico ou não paramétrico.

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando a versão do aplicativo Stats Tester, desenvolvido para Sistema Operacional Android. Os testes estatísticos eleitos foram a Análise de Variância (ANOVA) com um fator e o t-Student para amostras pareadas, no caso das variáveis com distribuição normal de dados (FC, PAS e PIO); e o teste de Wilcoxon's para a variável de frequência respiratória (FR), que apresentou distribuição não normal. Esses testes, poderiam demonstrar se existe uma diferença significativa entre os diferentes tempos de tratamento (Pré-sedação T0; e Pós-sedação T10) nas variáveis estudadas. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de $P < 0,05$ e não significativas quando o valor de $P > 0,05$.

4. RESULTADOS

Dos 13 pacientes estudados, 23,1% (3) eram fêmeas e 76,9% (10) machos, com idade entre um e dois anos, peso variando entre 2,2 e 5,0 kg. Durante a pesquisa, todos os animais selecionados se mostraram dóceis, e em relação à característica racial 100,0% (13) eram sem padrão racial definido (SRD), conforme tabela (tabela 1) abaixo.

Tabela 1 – Idade, Peso, Sexo e Raça em felinos submetidos ao protocolo de contenção farmacológica com dextrocetamina, na dose de 10 mg/kg, associada ao midazolam, 0,3 mg/kg, ambos na mesma seringa e por via intramuscular.

Animal	Idade (meses)	Peso (kg)	Sexo	Raça
1	12	4,0	M	SRD
2	12	5,0	M	SRD
3	12	4,0	M	SRD
4	17	4,7	M	SRD
5	22	4,0	M	SRD
6	12	3,0	M	SRD
7	17	3,5	F	SRD
8	12	2,5	M	SRD
9	24	3,0	M	SRD
10	18	2,5	F	SRD
11	14	2,5	M	SRD
12	14	3,0	M	SRD
13	13	2,2	F	SRD

Tabela 1: F= fêmea, M= macho.

Todos os animais tiveram um exame oftalmológico normal no que diz respeito ao globo ocular e posição da membrana nictitante, reflexo de resposta à ameaça, reflexos de córnea e pálpebra. Os exames utilizados não evidenciaram alterações oftalmológicas nas câmaras anteriores ou posteriores dos bulbos oculares estudados. Quanto a outras observações, que não excluíram os pacientes do estudo podem-se elencar a heterocromia 7,7% (1), a *nevus íris* 7,7% (1) e o nistagmo horizontal 7,7% (1).

4.1. Frequência respiratória (FR) e frequência cardíaca (FC)

Essas variáveis foram analisadas, respectivamente, por meio do teste de Wilcoxon's e do teste de análise de variância para um fator (ANOVA), onde foi observado que houve diminuição no momento pós sedação (T10), com diferença estatisticamente significativa apenas quanto a variável FR com $P < 0,05$, em relação ao momento pré sedação (T0). Já na análise da FC não foi evidenciado diferença significativa entre os momentos estudados ($P > 0,05$), como mostram as análises das médias e desvio padrão (tabelas 2 e 4) e os valores de P dos testes supracitados para tais variáveis (tabelas 3 e 5).

Tabela 2 – Estatística descritiva da frequência respiratória pré e pós sedação.

<i>FR (T0)</i>		<i>FR (T10)</i>	
Média	56,30769231	Média	33,84615385
Erro padrão	6,539215643	Erro padrão	2,850654792
Mediana	48	Mediana	32
Modo	40	Modo	32
Desvio padrão	23,5774773	Desvio padrão	10,27818202
Variância da amostra	555,8974359	Variância da amostra	105,6410256
Curtose	-0,88942348	Curtose	2,949502704
Assimetria	0,828490397	Assimetria	1,515201968
Intervalo	68	Intervalo	40
Mínimo	32	Mínimo	20
Máximo	100	Máximo	60
Soma	732	Soma	440
Contagem	13	Contagem	13
Nível de confiança (95,0%)	14,24772694	Nível de confiança (95,0%)	6,211043233

Tabela 3 – Teste Wilcoxon's para frequência respiratória.

[Teste de ranqueamento Wilcoxon]	Da Tabela (Teste de ranqueamento Wilcoxon)
$R^+ = 4.5$ $R^- = 86.5$ $-->$ $R_0 = 4.5$	m: número dos mesmos pares
$R(0.01) = 9$ (m= 13)	
	$R_0 \leq R(0.01)$ $-->$ p < 0.01

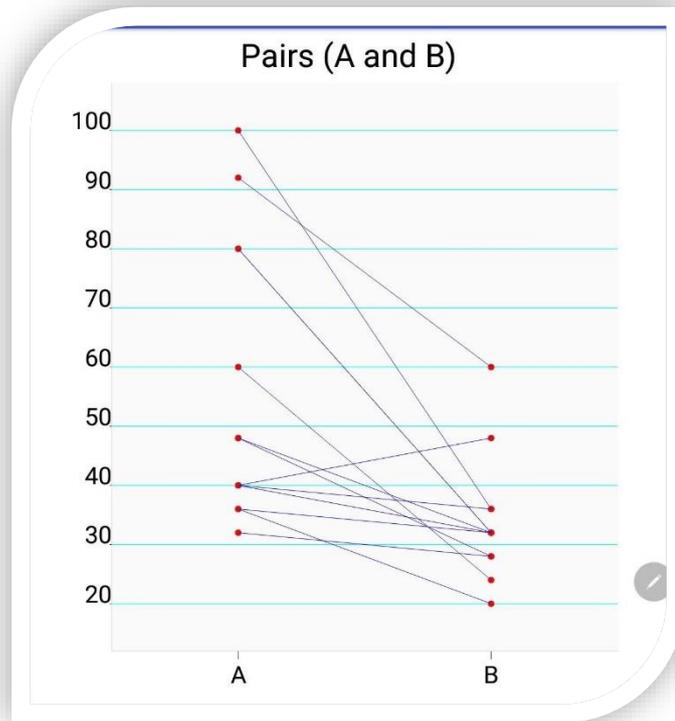


Figura 8: Gráfico de comparação das medidas de frequência respiratória do teste de Wilcoxon, onde A – Medida pré-sedação e B – Medida pós-sedação. Fonte: Aplicativo Stats Tester.

Tabela 4 – Estatística descritiva da frequência cardíaca pré e pós sedação.

<i>FC (T0)</i>		<i>FC (T10)</i>	
Média	178,7692308	Média	184,6153846
Erro padrão	6,708350944	Erro padrão	5,060579755
Mediana	180	Mediana	180
Modo	200	Modo	180
Desvio padrão	24,1873033	Desvio padrão	18,24617979
Variância da amostra	585,025641	Variância da amostra	332,9230769
Curtose	-1,01444611	Curtose	0,477088211
Assimetria	0,007749036	Assimetria	0,486337569
Intervalo	80	Intervalo	60
Mínimo	140	Mínimo	160
Máximo	220	Máximo	220
Soma	2324	Soma	2400
Contagem	13	Contagem	13
Nível de confiança (95,0%)	14,6162411	Nível de confiança (95,0%)	11,0260561

Tabela 5 – Teste ANOVA para frequência cardíaca.

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre momentos	222,153846	2	222,153846	0,48402234	0,4932884	4,25967727
Dentro dos momentos	11015,3846	24	458,974359	6	5	3
Total	11237,5384	25				

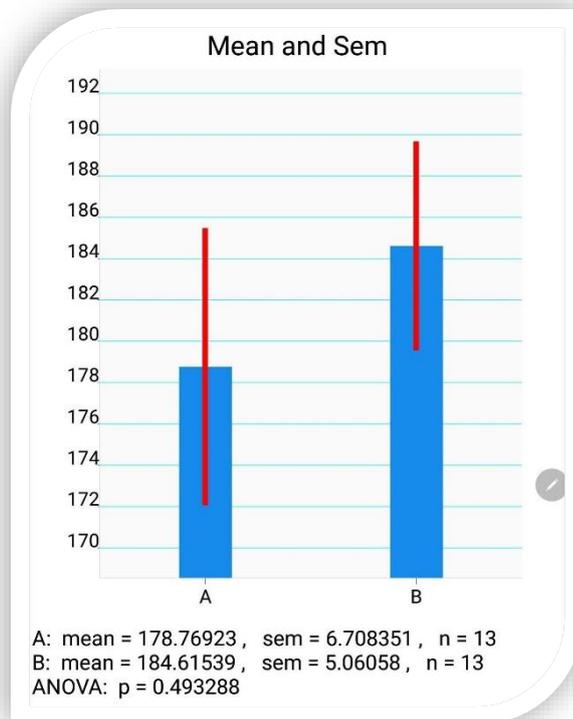


Figura 9: Gráfico comparativo das medidas de frequência cardíaca do teste de análise de variância ANOVA.

Onde: A – Média e erro médio da frequência cardíaca pré-sedação e B – Média e erro médio da frequência cardíaca pós-sedação. Fonte: Aplicativo Stats Tester.

4.2. Pressão arterial sistólica (PAS)

A análise estatística dessa variável revelou que não houve diferença significativa entre os momentos estudados ($P > 0,05$), como mostra a tabela 6. Quanto à estatística descritiva,

observou-se valores de média e desvio padrão, respectivamente para os dois momentos do estudo (pré e pós sedação) de $114,46 \pm 19,35$ mmHg e $115,00 \pm 15,00$ mmHg (tabela 7).

Tabela 6 – Teste t Student para Pressão arterial sistólica.

	<i>PAS - (T0)</i>	<i>PAS - (T10)</i>
Média	114,4615385	115
Variância	374,6025641	225
Observações	13	13
Correlação de Pearson	0,294215797	
Hipótese da diferença de média	0	
Gl	12	
	-	
Stat t	0,093759344	
P(T<=t) uni-caudal	0,463423809	
t crítico uni-caudal	1,782287556	
P(T<=t) bi-caudal	0,92684762	
t crítico bi-caudal	2,17881283	

Tabela 7 – Estatística descritiva da Pressão arterial sistólica pré e pós sedação.

<i>ESTATÍSTICA DESCRITIVA PAS - (T0)</i>		<i>ESTATÍSTICA DESCRITIVA PAS - (T10)</i>	
Média	114,4615385	Média	115
Erro padrão	5,368014703	Erro padrão	4,160251472
Mediana	110	Mediana	115
Modo	110	Modo	115
Desvio padrão	19,35465226	Desvio padrão	15
Variância da amostra	374,6025641	Variância da amostra	225
Curtose	0,843895803	Curtose	1,832996633
Assimetria	0,937544213	Assimetria	0,897306397
Intervalo	68	Intervalo	60
Mínimo	90	Mínimo	90
Máximo	158	Máximo	150
Soma	1488	Soma	1495
Contagem	13	Contagem	13
Nível de confiança (95,0%)	11,69589931	Nível de confiança (95,0%)	9,064409281

4.3. Pressão intraocular (PIO)

Conforme observado na tabela 8, não houve diferença estatística significativa ($P > 0,05$) na pressão intraocular entre os valores basais mensurados do olho esquerdo em comparação com os valores basais mensurados do olho direito, comprovados por meio do teste de t-Student. Na tabela 9, encontram-se as médias e os desvios padrão relativos às medidas de pressão intraocular obtidas com os 13 animais do experimento, nos dois momentos pré-estabelecidos deste trabalho, representados graficamente por meio dos gráficos de dispersão nas figuras 10 e 11. Contabilizando o olho direito e o olho esquerdo de cada paciente, obtivemos ampliação do estudo amostral para 26 olhos. Neste experimento não se observou diferença estatística significativa entre a pressão intraocular mensurada antes da sedação e depois da sedação (tabela 10).

Tabela 8 – Teste t Student para comparação da PIO basal do olho esquerdo com o olho direito.

	<i>PIO OE</i>	<i>PIO OD</i>
Média	17,53846154	17,15384615
Variância	8,435897436	11,47435897
Observações	13	13
Correlação de Pearson	0,888709679	
Hipótese da diferença de média	0	
Gl	12	
Stat t	0,890870806	
P(T<=t) uni-caudal	0,195255436	
t crítico uni-caudal	1,782287556	
P(T<=t) bi-caudal	0,39051087	
t crítico bi-caudal	2,17881283	

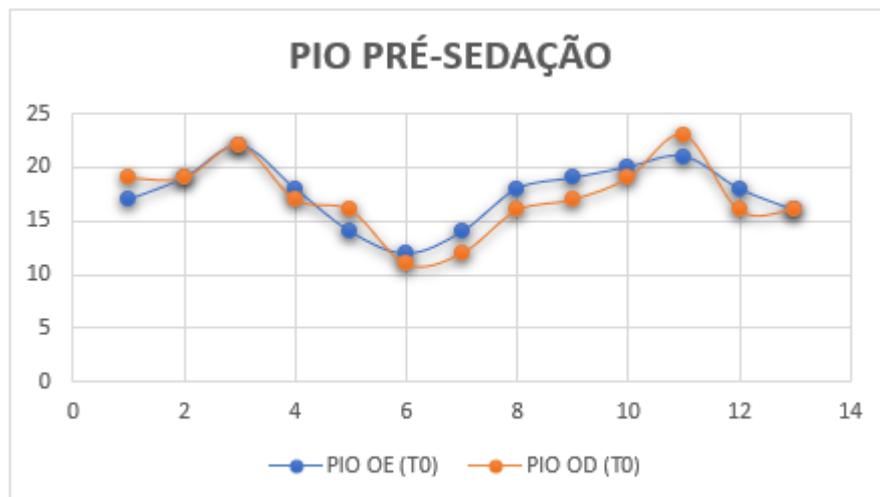


Figura 10: Gráfico de dispersão das medidas de pressão intraocular antes da sedação. Fonte: Arquivo pessoal.

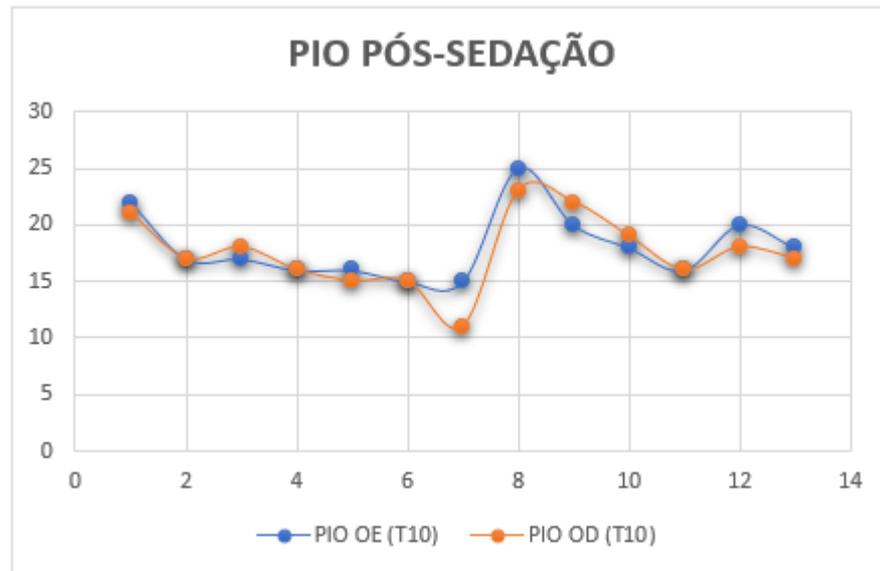


Figura 11: Gráfico de dispersão das medidas de pressão intraocular após a sedação. Fonte: Arquivo pessoal.

Tabela 9 – Estatística descritiva da PIO pré e pós sedação.

<i>ESTATÍSTICA DESCRITIVA PIO - (T0)</i>		<i>ESTATÍSTICA DESCRITIVA PIO - (T10)</i>	
Média	17,34615385	Média	17,80769231
Erro padrão	0,607497535	Erro padrão	0,597479915
Mediana	17,5	Mediana	17
Modo	19	Modo	16
Desvio padrão	3,097641783	Desvio padrão	3,046561744
Variância da amostra	9,595384615	Variância da amostra	9,281538462
Curtose	0,220555876	Curtose	0,514795051
Assimetria	0,255409011	Assimetria	0,427640901
Intervalo	12	Intervalo	14
Mínimo	11	Mínimo	11
Máximo	23	Máximo	25
Soma	451	Soma	463
Contagem	26	Contagem	26
Nível de confiança (95,0%)	1,251164593	Nível de confiança (95,0%)	1,230532919

Tabela 10 – Teste t Student para comparação da PIO pré sedação com a PIO pós sedação.

	<i>PIO (T0)</i>	<i>PIO (T10)</i>
Média	17,34615385	17,80769231
Variância	9,595384615	9,281538462
Observações	26	26
Correlação de Pearson	0,312512633	
Hipótese da diferença de média	0	
Gl	25	
	-	
Stat t	0,653255334	
P(T<=t) uni-caudal	0,259777485	
t crítico uni-caudal	1,708140761	
P(T<=t) bi-caudal	0,519554970	
t crítico bi-caudal	2,059538553	

5. DISCUSSÃO

A escolha de se estudar o efeito da dextrocetamina na pressão intraocular partiu do pressuposto de que este isômero apresenta propriedades farmacológicas diferentes da mistura racêmica comercialmente utilizada, o isômero R- (KOHRIS; DURIEUX, 1998; LUFT; MENDES, 2005). Havendo divergências entre autores quanto aos seus efeitos sob as variáveis hemodinâmicas e a pressão intraocular.

Os anestésicos em sua grande maioria influenciam a pressão intraocular tendendo a uma diminuição desta, que ocorre por uma série de fatores, tais como, depressão do centro do diencéfalo na zona que regula a pressão intraocular, aumento do escoamento de drenagem do humor aquoso, diminuição das pressões venosa e arterial, bem como relaxamento da musculatura extraocular (BATISTA et al. 2000). O que, farmacologicamente, não teria relação com a administração da cetamina, uma vez que a ação no organismo animal estaria muito mais relacionada com o aumento da tonicidade muscular e elevação dos índices hemodinâmicos sistêmicos.

Apesar de a maioria da literatura científica relacionar a administração de cetamina com o aumento da pressão intraocular em gatos (HAHNENBERGER, 1976) e cães (HOFMEISTER et al., 2006), Cugini e colaboradores (1997) concluíram que a cetamina não apresentou efeito significativo sob a pressão intraocular em pacientes humanos pré-medicados com este fármaco. Em outro estudo, Jia e colaboradores (2000) mensuraram a pressão intraocular em ratos, com a obstrução experimental da drenagem do humor aquoso, utilizando isoflurano ou cetamina, ou uma associação de cetamina, xilazina e acepromazina. Os autores observaram que todos os protocolos anestésicos causaram declínio na pressão intraocular.

Neste estudo, optou-se pela associação com o midazolam por sabidamente conhecer que a utilização de cetamina isoladamente promove um estado de catalepsia, midríase moderada, nistagmo, lacrimejamento e salivação. Entretanto, quando associada concomitantemente a um benzodiazepínico, obtém-se a atenuação dos efeitos indesejáveis citados anteriormente, mas este último tem maior potencial anamnético (OLIVEIRA et al., 2004). Porém na Medicina Veterinária o fato do potencial anamnético não é um fator preditor de eleição de protocolo de sedação ou anestesia.

Fármacos com ação simpática ou parassimpática podem modificar a pressão intraocular devido a efeitos na produção do humor aquoso, volume sanguíneo intraocular e resistência vascular, bem como pelo tônus muscular extraocular (GROSS; PABLO, 2015). Segundo Gelatt e colaboradores (2013), os diferentes medicamentos usados para tranquilização, sedação e/ou anestesia podem afetar a pressão intraocular diretamente, influenciando a dinâmica de produção e/ou drenagem do humor aquoso, ou indiretamente se ocorrer hipercapnia ou hipoxemia ou ainda alterações no tônus muscular extraocular.

Diante da complexidade da neuro farmacologia da cetamina, a pressão intraocular poderia ser modificada por diversas razões, uma vez que a mesma interage com vários tipos de receptores em diversos locais de ligação, incluindo os receptores de glutamato, tanto NMDA quanto não-NMDA, receptores opioides, gabaérgicos, serotoninérgicos, além de agir direta ou indiretamente sobre as monoaminas, acetilcolina, noradrenalina e dopamina (GARCIA, 2007).

Park e colaboradores, em 2011, evidenciaram a correlação direta entre espessura central da córnea e os valores da pressão intraocular, principalmente pelo TonoVet Plus[®], demonstrando que a tonometria de rebote também é influenciada pelas propriedades da córnea. Com base nessas considerações, foi preconizado para este estudo pacientes felinos saudáveis com faixa etária entre um e oito anos, sendo selecionados pacientes com idade entre um e dois anos, uma vez que a variável idade se correlaciona de forma direta com a espessura corneana, havendo valores mais baixos de pressão intraocular com o avançar da idade.

Em relação aos resultados das alterações oftálmicas obtidas nos exames, tais como a heterocromia, o nistagmo e a *nevus íris*, não foram atribuídas como critério de exclusão do estudo por não existirem evidências científicas que relacionem tais achados com alterações em pressão intraocular. Vale ressaltar que o teste de produção lacrimal de Schirmer não foi realizado em decorrência da possibilidade de desconforto ocular, estresse e ansiedade nos pacientes, o que poderia causar alterações nas variáveis estudadas.

Quanto ao método de mensuração da pressão intraocular, a tonometria de rebote tem sido empregada em diferentes espécies, incluindo ratos, cães, pinguins, gatos, pombos, rãs, entre outras (WANG et al., 2005; LEIVA et al., 2006; MERCADO et al., 2010; MCLELLAN et al., 2013; CANNIZZO et al., 2017; PARK et al., 2017). O Tonovet Plus[®], tem sido utilizado rotineiramente para avaliação da pressão intraocular em felinos, sendo o equipamento validado para a espécie, e o exame tolerado pela maioria dos pacientes, sem a necessidade de anestesia

tópica (KONTIOLA, 2000; PEREIRA et al., 2011). Neste estudo o Tonovet Plus[®] se mostrou com boa aplicabilidade na espécie e de fácil execução.

Ainda em relação ao método de aferição da pressão intraocular, foi preconizado a mensuração com o paciente em posição sentado ou em decúbito esternal (posição de esfinge), sem o uso de coleiras ou manipulação da região cervical e com a cabeça ligeiramente alinhada com o tórax para minimizar os efeitos já citados por Rajaei (2018) em relação ao posicionamento e contenção destes pacientes sobre os valores de pressão intraocular.

A despeito do tempo de espera para iniciar a segunda tomada de mensurações foi baseado nos estudos de Plumb (2005), onde se evidenciou que após injeção intramuscular no gato, os níveis máximos de concentração plasmática são atingidos ao fim de 10 minutos. As doses dos fármacos utilizados foram consideradas eficazes na contenção de felinos não cooperativos para procedimentos ambulatoriais de baixa complexidade, tal como no presente estudo, a qual todas as mensurações foram facilitadas com os pacientes contidos quimicamente.

No presente estudo, o efeito farmacológico da dextrocetamina associada ao midazolam não alterou o globo ocular e a posição da membrana nictitante, o que não inviabilizou os exames após a sedação. Nenhum dos animais estudados apresentou os sinais clínicos descritos relacionados à cetamina, como salivação, catalepsia, nistagmo e lacrimejamento de forma abundante, o que provavelmente está relacionado com a associação ao midazolam e à administração de doses mais baixas na faixa de recomendação para a via utilizada (OLIVEIRA et al., 2004; KASTNER, 2016).

Na variável frequência respiratória pôde-se observar que houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos antes da sedação com média e desvio padrão respectivamente de $56,30 \pm 23,57$ e após a sedação de $33,84 \pm 10,27$, fato que se evidenciou como um efeito da sedação por depressão respiratória transitória nos pacientes, o que se relaciona com os achados literários científicos dos efeitos da cetamina sobre o sistema respiratório, onde Luna e colaboradores (2006) citam uma depressão respiratória transitória, como principal efeito no sistema em questão. Vale salientar que nenhum paciente se apresentou com valores abaixo dos valores de referência em ambos os momentos e não se necessitou de nenhuma intervenção clínica de suporte ventilatório.

Segundo Kastner (2016), a cetamina tem um efeito estimulador no sistema cardiovascular, resultando em elevação da frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco. Porém, os dados encontrados neste estudo vão de encontro a essas informações, onde a média e desvio padrão respectivamente foram: animais não sedados de $178,76 \pm 24,18$ e animais sedados de $184,61 \pm 18,24$, a qual nos remete a uma avaliação de que por meio da análise de variância a qual foi submetida para comparação não foi evidenciado diferença estatística significativa.

Ainda confrontando os efeitos estimuladores da cetamina no sistema cardiovascular, mais precisamente na pressão arterial, onde se esperava encontrar uma elevação nos valores de pressão arterial sistólica após a administração da cetamina, este estudo evidenciou que não houve diferença estatisticamente significativa na média desta variável entre os momentos pré-sedação e pós-sedação e ressaltando-se também que não houve variação fora dos valores de referência para a espécie, a qual para a frequência cardíaca pode-se considerar entre 100-180 (BPM) e para pressão arterial nenhum animal se encontrou abaixo de 90 mmHg (ROBERTSON, 2018).

Segundo Gross e Pablo (2015), bem como Posner (2018), a adição de um benzodiazepínico ou um agonista do receptor adrenérgico alfa-2 se faz necessária para reduzir os efeitos colaterais da cetamina, fato este que pode explicar o motivo de ter ocorrido apenas uma discreta elevação da frequência cardíaca encontrada nos animais após a sedação. Outra possibilidade que explicaria esses dados é a consideração de que os animais na primeira avaliação, no caso antes da sedação, apresentaram-se com os valores de frequência cardíaca tendendo a valores mais elevados de referência.

Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que os níveis médios da pressão intraocular não sofreram aumentos estatísticos significativos, com apresentação na pressão intraocular média de T0 (pré-sedação) para T10 (pós-sedação) equiparados, corroborando os achados de Trim e colaboradores (1985), que estudaram o efeito da associação de cetamina com xilazina na espécie equina; Cugini e colaboradores (1997), em pacientes humanos pré-medicados com cetamina; e Jia e colaboradores (2000), em um estudo experimental com ratos. Também não houve diferença estatística significativa entre os olhos esquerdo e direito, o que assegura que a metodologia de mensuração da pressão intraocular foi fidedigna e apresentou uma forte correlação entre os olhos esquerdo e direito pelo teste de Correlação de Pearson.

Quanto ao fato de os desvios-padrão apresentarem-se altos nos dois grupos podemos considerar que isso reflete apenas o fato de todos os indivíduos terem níveis de pressão intraocular que são altamente variáveis entre si. No entanto, espera-se que a variabilidade dos dados tenda a diminuir em grandes tamanhos de amostra, o que explica o motivo da ampla distribuição de valores, uma vez que o tamanho da amostra do estudo é relativamente pequeno e alguns fatores tais como ritmo circadiano, idade, sexo, estresse, entre outros podem influenciar os valores dentro dos limítrofes de referência para a espécie que se encontra entre 12 e 30 mmHg (DEL SOLE et al., 2007; PARK et al., 2011; GONTIJO et al., 2014).

6. CONCLUSÃO

Conclui-se que a associação de dextrocetamina e midazolam, nas doses utilizadas e por via intramuscular, pode ser considerada como protocolo de contenção química para pacientes felinos não cooperativos nas avaliações clínicas oftalmológicas, não havendo influência sobre os parâmetros hemodinâmicos e de pressão intraocular, devendo-se ter uma maior atenção sobre a possível depressão respiratória causada pelos fármacos administrados.

Já em relação a conscientização dos efeitos colaterais que podem ser atribuídos ao uso dos agentes dissociativos, tais como a cetamina, é importante quando se considera seu possível uso, a inclusão de outro fármaco, tal como o midazolam que foi utilizado neste estudo para atenuação dos efeitos colaterais, não apenas na necessidade de procedimentos ambulatoriais de pacientes não cooperativos, mas também no seu uso como um agente sedativo exclusivo para um exame ocular comum de um animal com suspeita de alteração oftálmica.

7. REFERÊNCIAS

ACIERNO, Mark J. et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 6, p. 1803-1822, 2018.

ALARIO, A.F.; STRONG, T.D.; PIZZIRANI, S. Medical Treatment of Primary Canine Glaucoma. In: Pizzirani, S., Glaucoma, **An Issue of Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. (1st ed.), Elsevier, v.45, n.6, p.1101-1378, 2015.

BARTNESS, T.J.; SONG, C.K.; DEMAS, G.E. SNC efferents to peripheral tissues: Implications for biological rhythms. **J. Biol. Rhythms**, v.16, n.3, p.196–204, jun -2001. doi: 10.1177/074873040101600302.

BATISTA, C.M; LAUS, J.L; NUNES, N. Evaluation of intraocular and partial CO₂ pressure in dogs anesthetized with propofol. **Veterinary Ophthalmology**. p.17-19, 2000.

BROADWATER, J.J; SCHORLING, J.J; HERRING, I.P. Effect of body position on intraocular pressure in dogs without glaucoma. **American Journal Veterinary Research**., v.69, n.4, p.527-530, 2008.

BRUSINI, P. et al. Comparison of ICare tonometer with Goldman applanation tonometer in glaucoma patients. **Journal of Glaucoma**, New York, v.15. n.3. p.213-217, 2006. doi: 10.1097/01.ijg.0000212208.87523.66.

BRUTLAG, A.G. In: Bonagura, J.D., Twedt, D.C. (Eds.) **Kirk's Current Veterinary Therapy XV**. Elsevier Saunders, 2014.

CANNIZZO, S.A; LEWBART, G.A; WESTERMEYER, H.A. Intraocular pressure in American bullfrogs (*Rana catesbeiana*) measured with rebound and applanation tonometry. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.20, n.6, p.526-532, 2017. doi: 10.1111/vop.12463.

CARASTRO, S. M. Equine ocular anatomy and ophthalmic examination. **Veterinary Clinics of North America. Equine Practice**, Philadelphia, v.20, n.2, p.285-299, 2004. doi: 10.1016/j.cveq.2004.04.013.

- CLODE, A. Ophthalmic Pharmacology. In: Riviere, J.E., Papich, M.G., **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. (10th ed). Wiley Blackwell, p.1321-1331, 2018.
- COLVILLE, T; BASSERT, J. M. Órgãos dos sentidos. In: Colville, T. (Org.) **Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária. (Segunda Ed.)**, Rio de Janeiro, Elsevier, 2010. p. 350-357.
- CUGINI, U.; LANZETTA, P.; NADBATH, P. Sedation with ketamine during cataract surgery. **J. Catar. Refract. Surg.**, v.23, n.5, p.784- 786, 1997.
- CUNNIGHAM, A.J.; BARRY, P. Review article: Intraocular pressure – physiology and implications for anaesthetic management. **Can. Anaesth. Soc. J.** v.33, p.195-208, 1986. doi: 10.1007/BF03010831.
- CUTLER, T. J. Diseases and surgery of the globe and orbit. **Equine Ophthalmology**, p. 63-106, 2005.
- DAVIES, L. N. et al. Clinical evaluation of rebound tonometer. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, Oxford, v. 84, n. 2, p. 206-209, 2006.
- DAY, T.K. Anesthesia of the Cardiac Patient. In: Smith, F.W..K, Tilley, L.P., Oyama, M.A., Sleeper, M.M., **Manual of canine and feline cardiology (5st ed.)**. St. Louis, Missouri. Elsevier, p.353-371, 2016.
- DEL SOLE, M. J. et al. Circadian rhythm of intraocular pressure in cats. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.10, n.3, p.155-161, 2007. doi: 10.1111/j.1463-5224.2007.00525.x.
- DUBIELZIG, Richard R. et al. **Veterinary Ocular Pathology E-Book: A Comparative Review**. Elsevier Health Sciences, 2010.
- DUKE-NOVAKOVSKI, T. Hemodynamic support during the anaesthetic period. In: Egger, C.M., Love, L., Doherty, T. (Eds.) **Pain Management in Veterinary Practice (1st ed)**. Wiley Blackwell, p.41-68, 2014.
- DUVAL NETO, G.F. Anestésicos Venosos. In: Manica J (eds.). **Anestesiologia Princípios e Técnicas. 3th ed**. Porto Alegre: Artmed, p.560-597, 2004.

- FRAGA, Adilson O. et al. Indução anestésica após o tratamento do choque hemorrágico: estudo experimental comparando a cetamina e o etomidato. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 56, n. 4, p. 377-390, 2006.
- GABELT, B.T; KAUFMAN, P.L. Production and Flow of Aqueous Humour. In: Levin, L.A., Nilsson, S.F.E., Hoeve, J.V., Wu, S.M. (Eds.), **Adler's Physiology of the Eye. (11th ed)**. Saunders Elsevier, 2011. pp. 274-307.
- GARCIA, João Batista Santos. Cetamina: uma nova leitura. **Prática Hospitalar**, v. 53, p. 1-5, 2007.
- GELATT, K.N.; GILGER, B.C.; KERN, T.J. (Eds.). **Veterinary Ophthalmology, (5th ed)**. USA: Wiley Blackwell, 2013.
- GELATT, K. N.; MACKAY, E. O. Distribution of intraocular pressure in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.1. n.2-3, p.109-114, 1998. doi: 10.1046/j.1463-5224.1998.00024.x.
- GHAFFARI, M. S.; GHEREKHLOO, A.A. Effect of position on intraocular pressure in clinically normal cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 1, n. 3, p. 1-3, 2017.
- GILGER, Brian C. et al. Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry. **American journal of veterinary research**, v. 52, n. 10, p. 1570-1572, 1991.
- GOEL, Manik et al. Aqueous humor dynamics: a review. **The open ophthalmology journal**, v. 4, p. 52, 2010.
- GONÇALVES, Gentil Ferreira; PIPPI, Ney Luiz; PACHALY, José Ricardo. Pressão intraocular em cães com catarata. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 8, n. 1, 2005.
- GONTIJO, Lilian D.'Almeida et al. Bem-estar em equinos de policiamento em Curitiba/PR: indicadores clínicos, etológicos e ritmo circadiano do cortisol. **Ciência Rural**, v. 44, n. 7, p. 1272-1276, 2014.
- GRANDIN, Temple. Assessment of stress during handling and transport. **Journal of animal science**, v. 75, n. 1, p. 249-257, 1997.
- GROSS, Marjorie E.; PABLO, Luisito S. 52 Ophthalmic Patients. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, p. 963, 2015.

HAHNENBERGER, Rudolph W. Influence of various anesthetic drugs on the intraocular pressure of cats. **Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie**, v. 199, n. 2, p. 179-186, 1976.

HOFMEISTER, Erik H. et al. Effects of ketamine, diazepam, and their combination on intraocular pressures in clinically normal dogs. **American journal of veterinary research**, v. 67, n. 7, p. 1136-1139, 2006.

HOLLINGSWORTH, S.R.; GILGER, B.C. Diseases of the uvea, uveitis, and recurrent uveitis. In: Gilger, B.C. (Ed) **Equine Ophthalmology. (3rd ed.)**, p.376-422, 2017.

ILIEV, Milko E. et al. Comparison of rebound tonometry with Goldmann applanation tonometry and correlation with central corneal thickness. **British journal of ophthalmology**, v. 90, n. 7, p. 833-835, 2006.

JAKSCH, Wolfgang et al. Perioperative small-dose S (+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. **Anesthesia & Analgesia**, v. 94, n. 4, p. 981-986, 2002.

JIA, Lijun et al. Effect of general anesthetics on IOP in rats with experimental aqueous outflow obstruction. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 41, n. 11, p. 3415-3419, 2000.

JOHNSON, Douglas H. Trabecular meshwork and uveoscleral outflow models. **Journal of glaucoma**, v. 14, n. 4, p. 308-310, 2005.

JOLLIFFE C. Ophthalmic Surgery. In: Seymour, C., Duke-Novakovski, T. (Eds), **Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia (3rd ed)**. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2016.

KASTNER, S.B.R. Intravenous anesthetics. In: Seymour, C., Duke-Novakovski, T. (Eds), **Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia (3rd ed)**. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2016.

KATO, Kumiko. Comparison of two handheld applanation tonometers and the association of central corneal thickness, age, and intraocular pressure in normal and diseased canine eyes. **Veterinary ophthalmology**, v. 17, n. 6, p. 417-425, 2014.

KLEIN, B. E. K.; KLEIN, R.; KNUDTSON, M. D. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. **British Journal of Ophthalmology**, v. 89, n. 3, p. 284-287, 2005.

KLEIN, Heidi E. et al. Effect of eyelid manipulation and manual jugular compression on intraocular pressure measurement in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n. 10, p. 1292-1295, 2011. doi: 10.2460/javma.238.10.1292.

KNIESTEDT, C. et al. Tonometry through the ages. **Survey of Ophthalmology**, New York, v. 53, n. 6, p. 568-591, 2008.

KNOLLINGER, Amy M. et al. Evaluation of a rebound tonometer for measuring intraocular pressure in dogs and horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 2, p. 244-248, 2005.

KOHR, Rainer; DURIEUX, Marcel E. Ketamine: teaching an old drug new tricks. **Anesthesia & Analgesia**, v. 87, n. 5, p. 1186-1193, 1998.

KONTIOLA, A. A new electromechanical method for measuring intraocular pressure. **Documenta Ophthalmologica**, v. 93, n. 3, p. 265-276, 1997. doi: 9550354.

KONTIOLA, A. I. A new induction-based impact method for measuring intraocular pressure. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 78, n. 2, p. 142-145, 2000. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078002142.x.

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Opioid Analgesic Drugs. In: Riviere, J.E., Papich, M.G., **Veterinary Pharmacology and Therapeutics. (10th ed)**. Wiley Blackwell, 2018.

LAURETTI, Gabriela Rocha et al. Avaliação clínica dos efeitos hemodinâmicos, analgésicos, psicodélicos e do bloqueio neuromuscular da cetamina racêmica e de seu S (+) isômero. **Rev. bras. anesthesiol**, v. 50, n. 5, p. 357-62, 2000.

LEIVA, M.; NARANJO, C.; PENA, M. T. Comparison of the rebound tonometer (ICare®) to the applanation tonometer (Tonopen XL®) in normotensive dogs. **Veterinary ophthalmology**, v. 9, n. 1, p. 17-21, 2006. doi:10.1111/j.1463-5224.2005.00429.x.

- LERCHE, P. Ophthalmic Disease. In: Snyder, L.B.C; Johnson, R.A. (Eds.) **Canine and Feline Anesthesia and Co-Existing Disease**. 1ª ed. MeridienLTStd by Laserwords Private Limited, Chennai, India, 2015.
- LIU, J. H.; DACUS, Angela C.; BARTELS, S. P. Adrenergic mechanism in circadian elevation of intraocular pressure in rabbits. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 32, n. 8, p. 2178-2183, 1991.
- LOVE, Lydia; THOMPSON, Dave. Nontraditional analgesic agents. **Pain Management in Veterinary Practice**, p. 105, 2014.
- LOWE, R. The lens. In: Gould, D., McLellan, G. (Eds.) **Manual of Canine and Feline Ophthalmology. (3rd ed)**. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2014.
- LOZANO, D. C.; HARTWICK, A. T.E.; TWA, M. D. Circadian rhythm of intraocular pressure in the adult rat. **Chronobiology International**, v. 32, n. 4, p. 513-523, 2015.
- LUFT, Ana; MENDES, Florentino Fernandes. S (+) Cetamina em baixas doses: atualização. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n. 4, p. 460-469, 2005.
- LUNA, Stelio Pacca Loureiro et al. Romifidine or xylazine combined with ketamine in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 37, n. 2, p. 93-98, 2000.
- MAGGS, David J. Basic diagnostic techniques. **Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology**, v. 4, p. 81-106, 2007.
- MARTINS, B. C. et al. Glaucoma. In: LAUS, J. L. **Oftalmologia Clínica e Cirúrgica em Cães e em Gatos**. São Paulo: Roca LTDA, p.151-167, 2009.
- MCLELLAN, G. J. et al. Validation of the TonoVet® rebound tonometer in normal and glaucomatous cats. **Veterinary Ophthalmology**, v. 16, n. 2, p. 111-118, 2013. doi: 10.1111/j.1463-5224.2012.01038.x.
- MCLELLAN, G.L.; TEIXEIRA, L.B.C. Feline Glaucoma. In: Pizzirani, S., **Glaucoma, An Issue of Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. (1st ed.)**. Elsevier, 2015.

- MERCADO, J. A. et al. Intraocular pressure in captive black-footed penguins (*Spheniscus demersus*) measured by rebound tonometry. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 24, n. 2, p. 138-141, 2010. doi: 10.1647/2009-002.1.
- MILLER, P.E. The Glaucomas. In: Maggs, D. J., Miller, P.E., Ofri, R. Slatter's **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology (5th ed.)**. Elsevier, 2013.
- MITCHELL, Natasha. The sclera, episclera and limbus. In: **BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology**. BSAVA Library, 2014. p. 232-240.
- MORRIS, C. A. et al. Comparison of invasive and non-invasive tonometry in the mouse. **Experimental Eye Research**, v. 82, n. 6, p. 1094-1099, 2006.
- MURPHY, Dermot F. Anesthesia and intraocular pressure. **Anesthesia & Analgesia**, v. 64, n. 5, p. 520-530, 1985.
- MURRELL, Joanna C. Pre-anaesthetic medication and sedation. In: **BSAVA Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia**. BSAVA Library, 2016. p. 170-189.
- OFRI, R. Development and congenital abnormalities. In: Maggs, D. J., Miller, P.E., Ofri, R. Slatter's **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology (5th ed.)**. Elsevier, p.13-24, 2013.
- OLIVA, V.N.L.S. Contenção química de cães e gatos. Em: Feitosa, F.L.F. **Semiologia Veterinária – A Arte do Diagnóstico (3rd ed.)**. São Paulo, Roca, p. 49-62, 2014.
- OLIVEIRA, Caio Márcio Barros de et al. Cetamina e analgesia preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 5, p. 739-752, 2004.
- ORSINI, Heloísa; BONDAN, Eduardo Fernandes. Fisiopatologia do estresse em animais selvagens em cativeiro e suas implicações no comportamento e bem-estar animal–revisão da literatura. **Rev Inst Ciênc Saúde**, v. 24, n. 1, p. 7-13, 2006.
- PARK, Young-Woo et al. Effect of central corneal thickness on intraocular pressure with the rebound tonometer and the applanation tonometer in normal dogs. **Veterinary ophthalmology**, v. 14, n. 3, p. 169-173, 2011.
- PARK, Sangwan et al. Ultrasound biomicroscopy and tonometry in ophthalmologically normal pigeon eyes. **Veterinary ophthalmology**, v. 20, n. 5, p. 468-471, 2017. doi: 10.1111/vop.12450.

PASCOE, Peter J.; STEFFEY, Eugene P. Introduction to drugs acting on the central nervous system and principles of anesthesiology. In: **Veterinary Pharmacology & Therapeutics**. Wiley-Blackwell, Ames, USA, 2009. p. 194-197.

PAULI, Amy M. et al. Effects of the application of neck pressure by a collar or harness on intraocular pressure in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 3, p. 207-211, 2006.

PEREIRA, Fabiana Quartiero et al. Comparison of a rebound and an applanation tonometer for measuring intraocular pressure in normal rabbits. **Veterinary ophthalmology**, v. 14, n. 5, p. 321-326, 2011. doi: 10.1111/j.1463-5224.2011.00879.x.

PIZZIRANI, Stefano. Definition, classification, and pathophysiology of canine glaucoma. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 45, n. 6, p. 1127-1157, 2015.

PFENNINGER, Ernst G.; DURIEUX, Marcel E.; HIMMELSEHER, Sabine. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. **ANESTHESIOLOGY-PHILADELPHIA THEN HAGERSTOWN-**, v. 96, n. 2, p. 357-366, 2002.

PLUMB, D.C., **Plumb's veterinary drugs handbook**. 5. ed. Cambridge: Blackwell Publishing. 2005.

POSNER, Lysa P. Sedatives and tranquilizers. In: **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. Wiley Blackwell USA, 2018. p. 330-336.

RAJAEI, Seyed Mehdi et al. Effect of body position, eyelid manipulation, and manual jugular compression on intraocular pressure in clinically normal cats. **Veterinary ophthalmology**, v. 21, n. 2, p. 140-143, 2018.

RENWICK, P. Glaucoma. In: Gould, D., McLellan, G. (Eds.) **Manual of Canine and Feline Ophthalmology (3rd ed.)**. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2014.

ROCHLITZ, I. **The Welfare of Cats**. Springer: Dordrecht, p.49-81, 2005.

- SALIM, Sarwat et al. Comparison of intraocular pressure measurements with the portable PT100 noncontact tonometer and Goldmann applanation tonometry. **Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 3, p. 341, 2009.
- SAMUELSON, D.A. Ophthalmic Anatomy. In: Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (Eds.). **Veterinary Ophthalmology (5th ed.)**. Iowa, USA: John Wiley & Sons, p. 39-171, 2013.
- SHAH, Sunil. Accurate intraocular pressure measurement—the myth of modern ophthalmology?. **Ophthalmology**, v. 107, n. 10, p. 1805-1807, 2000.
- SLATTER, D. **Fundamentals of veterinary ophthalmology**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2008.
- SEDDIGHI, R. Alfa-2 Adrenoreceptor Agonists. In: Egger, C.M., Love, L., Doherty, T. (Eds.) **Pain Management in Veterinary Practice (1st ed)**. Wiley Blackwell, 2014.
- THOMSON S. Intravenous anesthetics. In: Seymour, C., Duke-Novakovski, T. (Eds), **Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia (2nd ed)**. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2007.
- TO, C. H. et al. The mechanism of aqueous humour formation. **Clinical and Experimental Optometry**, v. 85, n. 6, p. 335-349, 2002.
- TRATTLER, William B .; KAISER, Peter K .; FRIEDMAN, Neil J. **Review of Ophthalmology E-Book: Expert Consult-Online e Print** . Elsevier Health Sciences, 2012.
- TRIM, C. M.; COLBERN, G. T.; MARTIN, C. L. Effect of xylazine and ketamine on intraocular pressure in horses. **The Veterinary Record**, v. 117, n. 17, p. 442-443, 1985.
- TURNER, S.M. Glaucoma. Em: Turner, S.M. **Oftalmologia em Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- UEMURA, Etsuro E. **Fundamentals of canine neuroanatomy and neurophysiology**. John Wiley & Sons, 2015.
- WANG, Wan-Heng et al. Noninvasive measurement of rodent intraocular pressure with a rebound tonometer. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 46, n. 12, p. 4617-4621, 2005. doi: 10.1167/iovs.05-0781.

- WATTÉ, C.; POT, S. The uveal tract. In: Gould, D., McLellan, G. (Eds.) **Manual of Canine and Feline Ophthalmology (3rd ed.)**. Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2014.
- WEINREB, R. N. Uveoscleral outflow: the other outflow pathway. **Journal of Glaucoma**, v. 9, n. 5, p. 343-345, 2000.
- WEINSTEIN, William L. et al. Identification of ocular matrix metalloproteinases present within the aqueous humor and iridocorneal drainage angle tissue of normal and glaucomatous canine eyes. **Veterinary ophthalmology**, v. 10, p. 108-116, 2007.
- WHITACRE, Marc M.; STEIN, Richard. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. **Survey of ophthalmology**, v. 38, n. 1, p. 1-30, 1993.
- ZOUACHE, Moussa A.; EAMES, Ian; SAMSUDIN, Amir. Allometry and scaling of the intraocular pressure and aqueous humour flow rate in vertebrate eyes. **PloS one**, v. 11, n. 3, 2016.

8. APÊNDICE – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLOGIA ANIMAL
LABORATÓRIO DE OFTALMOLOGIA EXPERIMENTAL

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Este projeto pretende pesquisar a influência do bloqueio peribulbar realizado com a clonidina associada à lidocaína e hialuronidase sob os índices hemodinâmicos dos vasos retrobulbares em felinos que serão submetidos ao procedimento cirúrgico de esterilização (Orquiectomia e Ovariohisterectomia eletivas), sendo realizado no momento da preparação pré-operatória. Este consta de um exame oftálmico completo (reflexo pupilar, teste de Schirmer, oftalmoscopia direta e indireta, tonometria de rebote (pressão intraocular), biomicroscopia do segmento anterior com lâmpada de fenda portátil), seguido do bloqueio peribulbar, que não causa nenhum dano ou risco; e logo após será realizada a ultrassonografia ocular por meio da técnica transcorneal com imersão de abundante camada de gel para que não haja desconforto ou lesão em córnea; só ao final dos procedimentos oftálmicos que os animais passarão por procedimento cirúrgico de esterilização eletiva.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato, com algum dos pesquisadores. Você tem garantido o seu direito de não permitir a participação do seu animal no experimento, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação, pela sua decisão.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos proprietários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo (Prof. Dr. Fabrício Bezerra de Sá, Dr. Rinaldo Cavalcante Ferri, Rodrigo Vital Gouveia de Sousa), sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Serão também utilizadas imagens do animal durante todo o experimento.

Autorização

Eu, _____, após a leitura deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que a participação do meu animal é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, do procedimento que meu animal será submetido, da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto explico minha concordância de espontânea vontade em deixar meu animal participar deste estudo.

Assinatura do Proprietário do Animal _____

Assinatura do responsável pela obtenção do TCLE _____