



## ALTERAÇÃO NA PRESSÃO INTRAOCULAR (PIO) COM A ADMINISTRAÇÃO DE TRANQUILIZANTES ASSOCIADOS À OPIOIDES EM CÃES: CORRELAÇÃO COM OS EFEITOS SEDATIVOS

*Ana Caroline Foganholo Biazzetto Castoldi<sup>1</sup>, Rodrigo Jesus Paolozzi<sup>2</sup>, Ewaldo de Mattos Junior<sup>3</sup>*

**RESUMO:** A verificação da pressão intraocular é uma importante variável na oftalmologia veterinária para o diagnóstico de diversas enfermidades oculares tais como glaucoma, uveíte e tumores intraoculares. Diversos fatores podem interferir nas medidas dessa variável, dentre elas os fármacos utilizados na sedação e anestesia. Cães muito agressivos, estressados ou com patologias oculares dolorosas impossibilitam a realização do exame, sendo nestes casos de fundamental importância o emprego da sedação. A pressão intraocular pode ser afetada direta ou indiretamente por fármacos utilizados em procedimentos anestésicos, diretamente agindo sobre o diencéfalo, mesencéfalo, e hipotálamo inibindo ou estimulando a produção do humor aquoso, contraindo ou relaxando os músculos *orbicularis* e extra-oculares ou de forma indireta pelos efeitos nos sistemas respiratório e cardiovascular. A maior parte dos agentes anestésicos utilizados nas rotinas reduz a PIO por meio de um ou mais desses mecanismos. Esta revisão tem por objetivo avaliar os efeitos dos fármacos opióides (metadona, tramadol) em associação com tranquilizantes (xilazina, acepromazina) com relação as alterações na pressão intraocular (PIO) e seus efeitos sedativos.

**PALAVRAS-CHAVE:** sedativos, tonometria, pressão intraocular.

**ABSTRACT:** The verification of intraocular pressure is an important variable in veterinary ophthalmology for the diagnosis of various eye diseases such as glaucoma, uveitis and intraocular tumors. Several factors can interfere with the action of this variable, among them the drugs used in sedation and anesthesia. Dogs very aggressive, stressed or painful eye diseases preclude the examination, these cases being of fundamental importance the use of sedation. Intraocular pressure can be affected directly or indirectly by drugs used in anesthesia, acting directly on the thalamus, midbrain, and hypothalamus inhibiting or stimulating the production of aqueous humor, contracting or relaxing the muscles orbicularis and extraocular or indirectly by effects on the respiratory and cardiovascular systems. Most anesthetic agents used in the routines reduces intraocular pressure by means of one or more of these mechanisms. This review aims to evaluate the effects of opioid drugs (methadone, tramadol) in combination with sedatives (xylazine, acepromazine) relative changes in IOP and its sedative effects.

**KEYWORDS:** sedatives, tonometry, intraocular pressure.

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – PR. Bolsista do Programa de Bolsas de Iniciação Científica do Cesumar (PROBIC). [anacarolinebiazzetto@hotmail.com](mailto:anacarolinebiazzetto@hotmail.com)

<sup>2</sup> Prof. Mestre, orientador e docente Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – PR. [rodrigo@cesumar.br](mailto:rodrigo@cesumar.br)

<sup>3</sup> Co-orientador e docente do Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Franca, [ewaldomattos@hotmail.com](mailto:ewaldomattos@hotmail.com)

## 1 INTRODUÇÃO

Tonometria é um método de avaliação da pressão ocular realizada por instrumentos específicos, chamado tonômetro. A verificação da pressão ocular é um importante fator para diagnosticar e monitorar a existência de glaucomas e outras doenças oculares, como a uveíte e tumores intra-oculares, que apresentam potencial para originar danos irreversíveis ou até a perda da visão (SETH; JOHN, 2005, BECHARA, 2002).

Tonometria é a avaliação indireta da pressão intra-ocular (PIO) através de recuo, de aplanção, ou técnicas de rebote. A tonometria de aplanção baseia-se no princípio de que o força requerida para achatar uma certa área de uma esfera é o mesma pressão dentro dessa esfera (Imbert-Fick Law) (ANDRADE et al., 2012; LEIVA et al., 2006). O Tonopen XL® tonômetro de aplanção tornou-se um instrumento popular para estimar a pressão intra-ocular por causa de seu uso para aquisição de leituras clinicamente fiáveis em muitas espécies.

O Tonopen XL® tem uma área de superfície pequena de 3 mm de diâmetro = 3 mm com um centro de cerâmica que é de aproximadamente 1 mm de diâmetro e necessita de toques suaves centrais na córnea repetida vezes produzindo um sinal que é amplificado e digitalizado e enviado para o microprocessador interno. Os valores registrados apresentam um coeficiente de variação de 5% a 20% dependente (LEIVA et al., 2006; ANDRADE et al., 2012 ).

Antes de realizar a tonometria é necessário instilar uma gota de anestésico tópico para que o animal não pisque quando a sonda entra em contato com a córnea. A sonda do instrumento é coberta por um dispositivo de látex descartável que é trocado após cada utilização para evitar a transferência de infecção. (ANDRADE et al., 2012).

O valor médio da PIO no cão é de aproximadamente 20 mmHg e considera-se que acima de 30 mmHg seja atípico (SETH e JOHN, 2005). A produção e drenagem do humor aquoso, rigidez da esclera, volume vítreo, volume sanguíneo da coróide, tensão do músculo orbicular e a pressão no globo ocular exercida pelos dedos do examinador, a ansiedade do paciente ou coleiras apertadas que obstruem o retorno venoso influenciam nos valores desta pressão (CUNNINGHAM, 1986; BECHARA, 2002).

A pressão intra-ocular também pode ser afetada direta ou indiretamente por fármacos utilizados em procedimentos anestésicos, diretamente agindo sobre o diencéfalo, mesencéfalo, e hipotálamo inibindo ou estimulando a produção do humor aquoso, contraindo ou relaxando os músculos *orbicularis* e extra-oculares ou de forma indireta pelos efeitos nos sistemas respiratório e cardiovascular. A maior parte dos agentes anestésicos utilizados nas rotinas reduz a PIO por meio de um ou mais desses mecanismos (BECHARA, 2002).

A pressão intra-ocular é o resultado do equilíbrio entre a produção e drenagem do humor aquoso. O aquoso é produzido por secreção ativa e ultrafiltração no epitélio que recobre o corpo ciliar, seu volume de produção é afetado pela pressão arterial media. O humor aquoso passa através da pupila para a câmara anterior e penetra na fenda ciliar, que contém a trama trabecular, onde ocorre a drenagem da maior parte do aquoso, e em menor quantidade pela via uveoescleral pelos espaços supraciliar e supracoroidal (SLATTER 2005).

Alterações em qualquer um desses fatores podem resultar em variações significativas da PIO. Em geral, a maioria dos aumentos na pressão intra-ocular está relacionada à diminuição da vazão do aquoso, ao invés do aumento na sua produção (AMY et al., 2006).

## 2 DESENVOLVIMENTO

A manutenção da PIO dentro dos limites da normalidade é controlada pelo sistema nervoso central que regula o fluxo sanguíneo intraocular. A relação entre as alterações na pressão arterial sistêmica e a PIO é mencionada como discreta. No entanto, alterações na drenagem venosa ocular influenciam de maneira rápida a PIO, em razão do aumento do volume sanguíneo orbitário e intraocular que causa dificuldade na drenagem do humor aquoso. A pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) no sangue arterial, alterado pelo controle central do diencefalo, também altera a PIO. A elevação da (PaCO<sub>2</sub>) promove vasodilatação e aumento da perfusão, requerendo maior aporte sanguíneo intraocular e, conseqüentemente, aumento da PIO (SEGATO 2010).

A pressão sobre o pescoço é um fator que pode afetar a pressão intra-ocular. Compressão da veia jugular pode resultar em ingurgitamento vascular do úvea anterior e um aumento no volume de sangue na coróide. Curiosamente em cães a pressão intra-ocular pode ser aumentada temporariamente quando há pressão sobre o pescoço, levando a recomendação de se evitar a pressão sobre o pescoço durante avaliação da pressão ocular (AMY et al., 2006). É recomendado também que cães com glaucoma, córnea fraca ou fina ou aqueles que foram submetidos recentemente a cirurgia intraocular não usem coleiras e sim arnês para evitar o aumento da PIO pela compressão da veia jugular (AMY et al., 2006).

Em geral, os anestésicos afetam a pressão intra-ocular pela ação direta sobre o diencefalo, facilitando ou inibindo a produção do humor aquoso, relaxando ou contraindo o músculo orbicular e os músculos extra-oculares ou, indiretamente, por meio dos efeitos sobre os sistemas cardiovascular e respiratório (SEGATO 2010). Embora tenha sido proposto que os anestésicos diminuem a produção de humor aquoso, outros estudos têm demonstrado que estas drogas também apresentam efeito no escoamento do humor aquoso (ARTIGAS et al., 2012).

Ainda, há citações na literatura sobre flutuações nos valores de pressão intra-ocular ocasionadas por bloqueios regionais oculares. Estes podem afetar a PIO devido as alterações vasculares provocadas pelo anestésico local, pressão exercida contra o bulbo, volume administrado no espaço retrobulbar ou, ainda, pelo relaxamento da musculatura extrínseca ao bulbo (SEGATO 2010).

Estudos de Reitsamer et al. (2006) concluíram que a aplicação de  $\alpha$ 2-agonistas na córnea diminuem o fluxo de sangue e a PO<sub>2</sub> no corpo ciliar, a produção do humor aquoso, e a pressão venosa episcleral, resultando assim em diminuição da pressão ocular. O volume de sangue intra-ocular é determinado pelo influxo arterial, fluxo venoso, e pelo tônus da vasculatura intra-ocular. Estas variações no volume de sangue intra-ocular modificam a pressão ocular (ARTIGAS et al., 2012). Os efeitos hemodinâmicos dos  $\alpha$ 2-agonistas no cão tipicamente têm sido descritos como uma pressão sanguínea bifásica em resposta à diminuição da frequência cardíaca e do débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica e pressão venosa central (ARTIGAS et al., 2012)

A manutenção da PIO abaixo dos limites normais é essencial para boa anestesia em cirurgia intra-oculares, pois flutuações na PIO podem gerar intercorrências danosas durante e após a cirurgia como, prolapso de íris ou de lente e perda do humor vítreo associados com descompressão abrupta (SEGATO 2010).

Artru (1995) em seu estudo relatou que ambos os anestésicos halotano e desflurano diminuem a pressão intra-ocular em cerca de 40% em cães em parte por diminuírem a taxa de formação de humor aquoso da câmara anterior e aumentaram a facilidade de drenagem trabecular, fatores que favorecem a diminuição da pressão ocular.

A midríase contribui com uma PIO mais elevada, uma vez que com a dilatação pupilar ocorre o estreitamento do ângulo iridocorneano, conseqüentemente ocorre diminuição da drenagem do humor aquoso e aumento da PIO. Entretanto mecanismos de auto-regulação tendem a promover o seu restabelecimento (SEGATO 2010). Portanto drogas que promovam a midríase num primeiro instante tendem a elevar a PIO.

Estudos com seres humanos submetidos mostraram que o diazepam diminui a PIO e deve ser utilizado em seres humanos submetidos à anestesia geral em casos oftalmológicos, úlcera corneanas perfurada, traumas oculares ou glaucomas. No que diz respeito aos efeitos do diazepam sobre a PIO em cães demonstrou que o diazepam usado sozinho não causa diminuição da PIO. Outros estudos relatam que o diazepam em combinação com cloridrato de cetamina aumenta a pressão intra-ocular nos primeiros 5 minutos após a administração intravenosa (KOVALCUKA et al., 2013).

Rauser et al. (2012) concluíram que a administração intravenosa de dexmedetomidina ou medetomidina em combinação com o butorfanol induz a um aumento transitório e subsequente decréscimo da pressão intraocular em relação aos valores basais. Mesmo em doses baixas, apenas para sedação, as combinações induzem alterações na PIO, clinicamente significativas em alguns cães, sendo importante levar em conta a utilização desses agentes onde as alterações na PIO sejam indesejáveis.

A neuroleptanalgesia é popularmente utilizada para a sedação e analgesia em cães porque facilitam a contenção física e reduzem a exigência de anestésicos gerais para cirurgias, ou antes, de executar procedimentos dolorosos. Os agentes fenotiazínicos, agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgico e analgésicos opióides são os medicamentos mais comumente usados para produzir neuroleptanalgesia. Quando estes fármacos são administrados em conjunto, parece ocorrer sinergismo; sedação e analgesia sendo maior do que aquela alcançada com uma ou outra droga administrada isoladamente (HALL et al., 2001a).

Os analgésicos opióides são usados principalmente para produzir analgesia, sem resultar em perda de consciência. A analgesia produzida por esta classe de medicamentos é mediada pela estimulação de receptores de opióides localizados principalmente no cérebro e na região dorsal da medula espinhal (WAGNER, 2002). Os opióides são comumente usados em combinação com tranquilizantes e / ou drogas analgésicas para melhorar sedação, analgesia e para reduzir a dose necessária de qualquer um dos fármacos em relação ao seu uso por si só (MONTEIRO et al., 2008). Nos procedimentos oftálmicos em humanos os opióides são indicados por reduzirem ou impedirem aumentos na PIO (TAMURA et al., 2002).

A metadona é um opiáceo sintético, com efeito analgésico semelhante à morfina e duração de efeito consideravelmente maior. No entanto, possui menor efeito sedativo que a morfina (SPINOSA et al., 2010). O efeito analgésico da metadona é resultado de sua ação sobre os receptores opióides I. Em cães as administrações intravenosas da metadona em doses progressivamente crescentes resultaram em diminuição da frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão arterial enquanto a resistência vascular sistêmica aumenta. Entretanto estes efeitos foram considerados de pouca significância clínica (MONTEIRO et al., 2008).

O tramadol é um opióide com baixa afinidade para I receptores, mas que também atua inibindo a recaptação de noradrenalina e serotonina (GAYNOR, 2002). Este mecanismo misto de ação pode explicar o efeito analgésico produzido pela administração deste fármaco, apesar da sua baixa afinidade para os receptores opióides. De acordo com Mastrocinque e Fantoni (2003) o tramadol em cães produziu analgesia semelhante a morfina no pós-operatório imediato a ovariohisterectomia.

Além disso, o tramadol é metabolizado no fígado em um metabólito ativo o M1 (O-desmetiltramadol) que apresenta maior afinidade para os receptores do que o próprio

tramadol (SHIPTON 2000). Este metabólito ativo é o que desempenha boa parte do efeito analgésico do tramadol, além disso, M1 também parece desempenhar um efeito sedativo na administração intravenosa do tramadol (KUKANICH, PAPICH 2004).

Monteiro et al. (2009) relatou que o grau de sedação produzido pela combinação de acepromazina e tramadol foi menor do que o alcançado com a combinação acepromazina e morfina ou metadona. Este resultado pode ser em parte devido à baixa afinidade do tramadol para os receptores opióides e/ou pela produção insuficiente de M1 devido a menor dose do fármaco quando em associação.

As fenotiazinas são muito utilizadas na clínica veterinária devido a sua propriedade tranquilizante/sedativa. Também são empregadas como medicação pré-anestésica (MPA) porque são considerados anti-emético, anti-arritmogênico e por preservarem seus efeitos sobre as exigências de anestésicos inalatórios ou injetáveis (HALL et al., 2001a).

A acepromazina é uma droga que exerce seu efeito sedativo pelo bloqueio dos receptores de dopamina na região central do sistema nervoso. Os principais efeitos cardiovasculares da acepromazina são mediados pelos seus efeitos nos receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos em nível das arteríolas periféricas, o que proporciona a vasodilatação, diminuição na resistência vascular, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal e aumento na taxa compensatório do coração (ROCCHI et al., 2013). Entretanto a acepromazina em doses mais baixas utilizadas em combinação não resulta em diminuição da pressão arterial sistêmica devido ao bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico da acepromazina ser dependente da dose o que favorece seu uso em associação com outras drogas (MONTEIRO et al., 2008)

No estudo de Monteiro et al. (2008) houve sedação leve a moderada com a administração de metadona sozinha e seu efeito sedativo máximo ocorreu aos 30 minutos. No entanto a aplicação de metadona associada à acepromazina resultou em sedação de moderada a intensa e a pontuação máxima de sedação também foi observada aos 30 minutos. Este estudo sugere que a combinação de metadona e acepromazina resulta em um grau maior de sedação do que uma dose mais elevada de acepromazina administrada isoladamente.

A xilazina é um agonista de receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos, a estimulação destes receptores no SNC promove efeito hipotensor e tranquilizante. Os  $\alpha$ 2-adrenoceptores centrais são similares aos periféricos, porém na musculatura lisa vascular estes receptores têm localização pós-sináptica e, quando estimulados, promovem vasoconstrição. Os efeitos sobre o SNC observados após sua administração são sedação, hipnose, relaxamento muscular, analgesia, depressão do centro vasomotor e aumento tanto do tono vagal como da atividade dos barorreceptores. Seus efeitos periféricos são caracterizados por bradicardia, inicialmente aumento transitório da pressão arterial, seguido por queda moderada na pressão arterial, aumento na pressão venosa central, redução na frequência respiratória, relaxamento da musculatura do trato respiratório superior (SPINOSA et al., 2010)

Três mecanismos são propostos para explicar a modulação dos  $\alpha$ 2-adrenérgicos sobre a PIO. A ativação dos receptores  $\alpha$ 2 pré-juncionais inibe a liberação de norepinefrina, reduzindo assim, um estímulo para a produção do humor aquoso. Por outro lado, a ativação de receptores  $\alpha$ 2 pós-juncionais cause vasoconstrição ciliar e diminuição do fluxo sanguíneo ciliar. Por fim, a ativação de receptores  $\alpha$ 2 no epitélio pós-juncional inibe a adenilato-ciclase. Todos os três mecanismos contribuindo para a diminuição da pressão intraocular (ARTIGAS et al., 2012).

Monteiro et al. (2008) em seu estudo apontou que uma dose baixa de xilazina (0,5 mg/kg) em combinação com a metadona alcançou efeito sedativo intenso e que esta

associação tem a vantagem de apresentar um melhor efeito analgésico do que a xilazina sozinha. Independente da dose administrada a xilazina resultou em bradicardia, pois as doses sedativas de  $\alpha 2$ -agonistas invariavelmente são acompanhadas de efeitos cardiovasculares

É possível que mesmo aumentos transitórios na pressão intra-ocular possam ter um efeito prejudicial sobre o olho. A elevação da pressão intra-ocular a curto prazo pode alterar a perfusão do nervo óptico e retina. Estudos limitados em cães e gatos têm demonstrado que aumentos transitória da pressão intra-ocular podem causar disfunção de curto prazo de fotorreceptores da retina (AMY et al., 2006).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento na PIO por medicamentos tranquilizantes, analgésicos ou anestésicos deve ser levado em conta especialmente em cães que apresentem a córnea fragilizada ou ulcerada ou predispostos ao glaucoma. Mais pesquisas são necessárias para definir de forma mais completas os mecanismos que causam o aumento da PIO e os medicamentos que levam a este aumento (KOVALCUKA et al., 2013).

Muitas opiniões e teorias diferentes têm sido avaliadas em relação à qual anestésico ou pré-anestésico deve ser usado para cirurgias oftalmológicas em pequenos animais. Há vários relatos na literatura sobre os efeitos dos anestésicos na PIO em seres humanos, no entanto, existe pouca informação publicada sobre este assunto em cães (TAMURA et al., 2002).

Cães muito agressivos, estressados, ou com patologias oculares dolorosas impossibilitam a tonometria ou podem gerar resultados alterados, sendo nestes casos de fundamental importância o emprego da sedação. Entretanto, muitos dos fármacos empregados com esse propósito podem também causar alterações nos valores da PIO, com isso é importante o conhecimento das alterações na pressão intraocular causadas por estes agentes para a obtenção do valor real da PIO, permitindo um diagnóstico mais seguro.

### REFERÊNCIAS

ALAN, A.; ARTRU; M. D. Rate of Anterior Chamber Aqueous Formation, Trabecular Outflow Facility, and Intraocular Compliance During Desflurane or Halothane Anesthesia in Dogs. **Anesth Analg**, 81, 585-590, 1995.

ANDRADE, S. F.; PALOZZI, R. J.; GIUFFRIDA, R.; CAMPOS, R. J. DE, SANTOS, G. DE C.; FUKUI, R. M. Comparison of intraocular pressure measurements between the Tono-Pen XL<sup>®</sup> and Perkins<sup>®</sup> applanation tonometers in dogs and cats. **Veterinary Ophthalmology**. 15, 14–20, 2012.

ARTIGAS, C.; REDONDO, J. I.; LÓPEZ-MURCIA, M. M. Effects of intravenous administration of dexmedetomidine on intraocular pressure and pupil size in clinically normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**. 15, 79–82, 2012.

BECHARA, J. N. Anestesia em oftalmologia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo, Ed. Roca, 27, 271-270, 2002.

CUNNINGHAM, A. J. Intraocular pressure-physiology and implications for anesthetic management. **Can Anesth Soc J**, 32, 195-208, 1986.

- GAYNOR, J. S. Other drugs used to treat pain. In: **Handbook Veterinary Pain Management**. GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. (eds). Mosby, St Louis, USA. 251–260, 2002.
- HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. Principles of sedation, analgesia and premedication. In: **Veterinary Anaesthesia**. London, UK, 10, 75–112, 2001.
- KOVALCUKA, L.; BIRGELE, E., BANDERE, D.; WILLIAMS, D. L. The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye. **Veterinary Ophthalmology**. 16, 1, 29–34, 2013.
- KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **J Vet Pharmacol Ther**. 27, 239–246, 2004.
- LEIVA, M.; NARANJO, C.; PEÑA, M. T. Comparison of the rebound tonometer (ICare®) to the applanation tonometer (Tonopen XL®) in normotensive dogs. **Veterinary Ophthalmology**. 9, 1, 17–21, 2006.
- MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Vet Anaesth Analg**. 30, 220–228, 2003.
- MONTEIRO, E. R.; FIGUEROA, C. D. N.; CHOMA, J. C.; CAMPAGNOL, D.; BETTINI, C. M. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. 35, 519–527, 2008.
- MONTEIRO, E. R.; RODRIGUES JUNIOR, A.; ASSIS, H. M. Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J. G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. 36, 25–33, 2009.
- PAULI, A. M.; BENTLEY, E.; DIEHL, K. A.; MILLER, P. E. Effects of the Application of Neck Pressure by a Collar or Harness on Intraocular Pressure in Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 42, May/June, 2006.
- RAUSER, P.; PFEIFER, J.; PROKS, P.; STEHLÍK, L. Effect of medetomidine butorphanol and dexmedetomidine-butorphanol combinations on intraocular pressure in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. 39, 3, 301-305, 2012.
- REITSAMER, H. A.; POSEY, M.; KIEL, J. W. Effects of a topical  $\alpha_2$ -agonist on ciliary blood flow and aqueous production in rabbits. **Experimental Eye Research**. 82, 405–415, 2006.
- ROCCHI, A.; AMBRISKO, T. D., MOENS, Y. Effect of dexmedetomidine vs. acepromazine–methadone premedication on limb to lung circulation time in dogs. **The Veterinary Journal**, 195, 357–360, 2013.

SEGATO, M. B. **Avaliação da pressão intraocular em cães submetidos ao bloqueio retrobulbar com diferentes anestésicos locais.** Dissertação de Mestrado. universidade de franca. mestrado em cirurgia e anestesiologia veterinária, 2010.

SETH, A. K.; JOHN, S. Aspectos gerais sobre o glaucoma. In. RIIS, R. C. **Segredos em oftalmologia de pequenos animais.** Porto Alegre, Ed. Artmed, 13, 99-103, 2005.

SHIPTON, E. A. Tramadol – present and future. **Anaesth Intensive Care.** 28, 363–374, 2000.

SPINOSA, H. DE S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 4,170-184, 2010.

STEPHAN, D. D.; VESTRE, W. A.; STILES, J.; KROHNE, S. Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, 6, 1, 73–76, 2003.

TAMURA, E. Y.; BARROS, P. S. M.; CORTOPASSI, S. R. G.; AMBRÓSIO, A. M.; FANTONI, D. T. Effects of Two Preanesthetic Regimens for Ophthalmic Surgery on Intraocular Pressure and Cardiovascular Measurements in Dogs. **Veterinary Therapeutics.** 3, 1, 2002.

WAGNER, A. E. Opioids In: **Handbook Veterinary Pain Management.** GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. (eds). Mosby, St Louis, USA. 164–183, 2002.