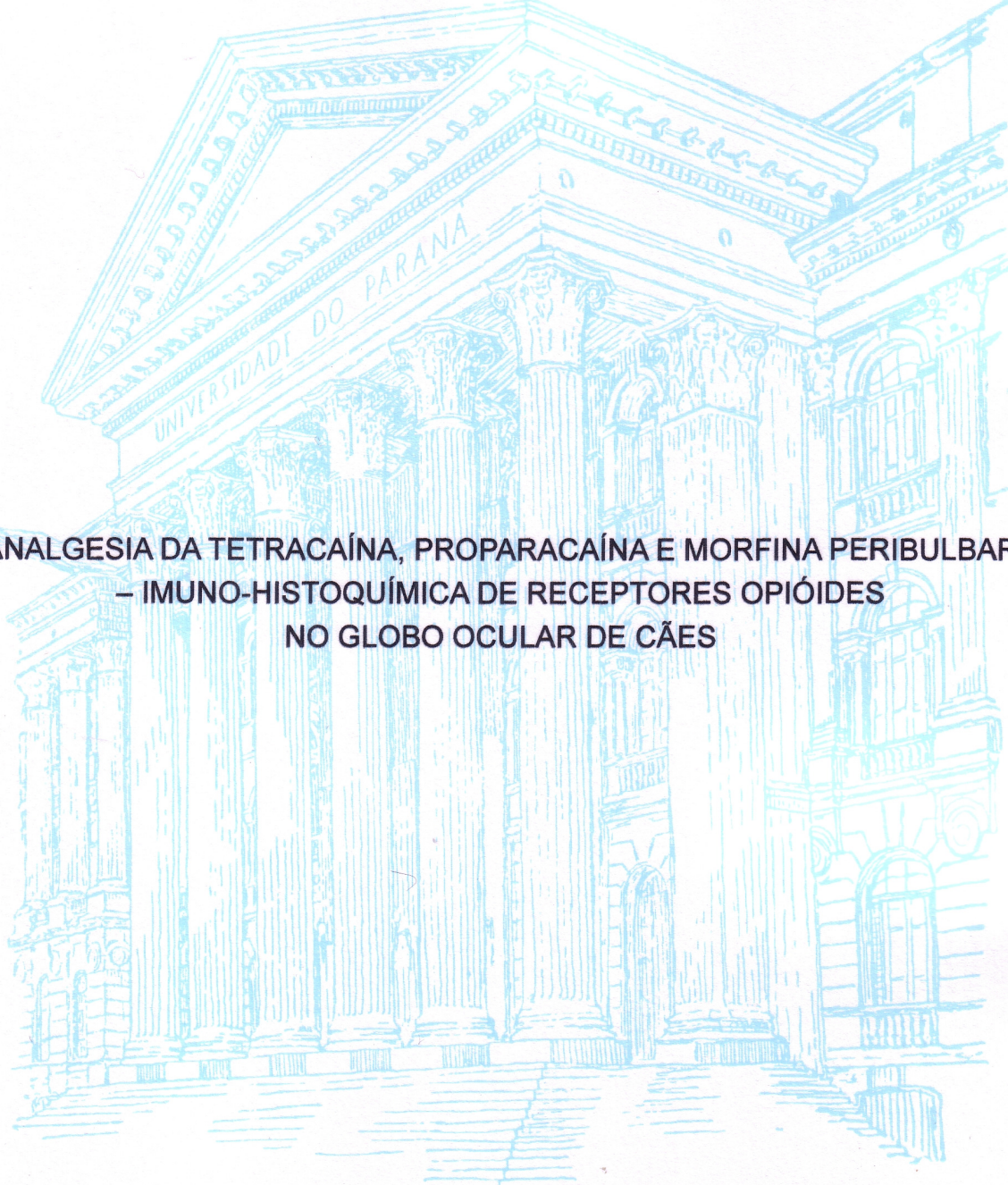


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

HELBER DANIEL PARCHEN



ANALGESIA DA TETRACAÍNA, PROPARACAÍNA E MORFINA PERIBULBAR
– IMUNO-HISTOQUÍMICA DE RECEPTORES OPIÓIDES
NO GLOBO OCULAR DE CÃES

CURITIBA

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

ANALGESIA DA TETRACAÍNA, PROPARACAÍNA E MORFINA PERIBULBAR
– IMUNO-HISTOQUÍMICA DE RECEPTORES OPIÓIDES NO GLOBO
OCULAR DE CÃES.

CURITIBA

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

ANALGESIA DA TETRACAÍNA, PROPARACAÍNA E MORFINA PERIBULBAR
– IMUNO-HISTOQUÍMICA DE RECEPTORES OPIÓIDES NO GLOBO
OCULAR DE CÃES.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação da Universidade Federal do Paraná
Como requisito à obtenção do título de Mestre.
Orientador: Prof. Dr. Ricardo G.D'O.C. Vilani.

CURITIBA

2011



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS

PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada “ANALGESIA DA TETRACAÍNA E PROPARACAÍNA TÓPICOS E MORFINA PERIBULBAR; IMUNO-HISTOQUÍMICA DE RECEPTORES OPIOIDES NO GLOBO OCULAR DE CÃES” apresentada pelo Mestrando HELBER DANIEL PARCHEN declara ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09–CEPE/UFPR, considerou o candidato *Aprovado*..... para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

Curitiba, 15 de abril de 2011

Professor Dr. Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro Vilani
Presidente/Orientador

Professor Dr. Adriano Bonfim Carregaro
Membro

Professor Dr. Peterson Triches Dornbusch
Membro

Dedico esta dissertação à Deus, fonte da vida e inspiração para ser melhor, e, em especial, aos meus pais, Carlos e Mazé, cujo o amor, apoio e carinho foram fundamentais para que isto ocorresse. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos Deuses do Metal, por proporcionarem música de qualidade, companheira de todas as horas, e que propicia alívio e conforto nas horas difíceis.

Aos meus pais, Carlos e Mazé, peças fundamentais na execução deste “mestrado”. Sem vocês nada disso seria possível. Obrigado!

Ao meu irmão Charles, cujo apoio e companheirismo e ensinamentos foram muito importantes.

A Fernanda Laverde Torres. Muito obrigado por escutar meus medos e sonhos; principalmente por me entender e não me julgar. Bibi, um beijo no coração.

Ao Prof. Dr. Ricardo Guilherme D’Otaviano de Castro Vilani, orientador, cujos ensinamentos foram fundamentais à minha formação acadêmica. Obrigado pela paciência.

Ao Prof. Dr. Peterson Triches Dornbush por aceitar o convite e participar da banca de defesa de dissertação de mestrado, acreditando no potencial deste projeto.

Ao Prof. Dr. Adriano Bonfim Carregaro pela consideração e disposição ao aceitar o convite para participar de minha banca de “mestrado”, por ter fé na qualidade desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Renato Silva de Sousa, pelos ensinamentos e por disponibilizar o laboratório de Patologia Veterinária do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná para realização dos exames de imunohistoquímica

Um abraço especial aos Médicos Veterinários Carolina Lacowicz e Daniel Sano, e ao acadêmico Carlos Penner Belo. Sem a ajuda de vocês este trabalho não teria ocorrido!

A CNPq por confiar em mim e fornecer uma bolsa de estudos para complementar minha formação profissional.

A Fundação Araucária por financiar este projeto, acreditando na pesquisa do Paraná.

E, finalmente, a Deus. Você é o cara!

“Apesar de eu não poder mudar o mundo em que vivemos, eu posso sempre mudar a mim mesmo.”

Andy Deris

RESUMO

As intervenções no globo ocular geram dor e, apesar do grande avanço nas técnicas operatórias oftálmicas, a maioria dos pacientes submetidos a intervenções oculares apresentam inflamação pós-operatória, que pode durar semanas ou meses. As técnicas anestésicas de bloqueios locais e regionais têm sido amplamente utilizadas na prática anestesiológica moderna, e quando opióides são administrados nestas, proporcionam diminuição das doses dos fármacos requeridos, analgesia preemptiva, menor dor pós-operatória e uma melhor recuperação, com maior potência e duração, menor necessidade diária, menor depressão do sistema nervoso central e menos efeitos colaterais do que os opióides sistêmicos. Esta dissertação está composta por quatro trabalhos abordando a temática do uso de analgésicos periorbitais. As técnicas anestésicas e analgésicas empregadas nas intervenções intraoculares é assunto do primeiro artigo. O segundo artigo promove uma comparação entre os colírios anestésicos de tetracaína e proparacaína, comparando seus efeitos oftálmicos e analgésicos em cães, estabelecendo alguns parâmetros do colírio comercial de tetracaína nestes animais. O terceiro trabalho aborda um estudo clínico do uso de morfina peribulbar em cães, comparado a aplicação sistêmica deste opióide, avaliando os efeitos oftálmicos e analgésicos da aplicação deste analgésico na periórbita. Por fim, o quarto artigo promove um estudo histológico por meio da técnica de imuno-histoquímica na tentativa de verificar a presença de receptores opióides nos tecidos periorculares e quantificar seus subtipos em cães saudáveis.

Palavras-chave: anestesia intraocular, analgesia oftálmica, periórbita, imunoquímica, analgésicos opióides.

ABSTRACT

Interventions in the eyeball cause pain and, despite the great advances in ophthalmic surgical techniques, most patients undergoing eye operations have postoperative inflammation, which can last weeks or months. Anesthetic techniques for local and regional blocks have been widely used in modern anesthesiology, and when opioids are administered, provide reduced doses of drugs required, preemptive analgesia, less postoperative pain and better recovery, with greater potency and duration, lower daily requirement, lower central nervous system depression and fewer side effects than systemic opioids. This dissertation is composed of four papers addressing the theme of the periorbital use of analgesics. The anesthetic and analgesic techniques used for intraocular interventions is the issue of the first article. The second article promotes a comparison between the anesthetic drops of tetracaine and proparacaine, comparing their ophthalmic and analgesic effects in dogs, setting some parameters of commercial tetracaine drops in these animals. The third paper deals with a clinical study of peribulbar morphine in dogs compared to systemic application of opioids, evaluating the analgesic and ophthalmic effects of application of morphine in the periorbital area. Finally, the fourth article promotes a histological study using the technique of immunohistochemistry in an attempt to verify the presence of opioid receptors in periocular tissues and quantify its subtypes in healthy dogs.

Keywords: intraocular anesthesia, ophthalmic analgesia, periorbital immunochemistry, opioids analgesics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

2.1. Desenho representativo da instilação de colírio anestésico na córnea.....	5
2.2. Desenho representativo da anestesia intracameral. A) Ponto de vista do cirurgião. B) Esquema em corte trasversal do olho.....	8
2.3. Desenho representativo do bloqueio subtenoniano.....	9
2.4. Desenho esquemático da anestesia retrobulbar.....	11
2.5. Desenho esquemático da anestesia peribulbar.....	13
3.1. Valores da sensibilidade da córnea de cães aferidos por estesiometro de Cochet-Bonnet para animais tratados com o colírio de tetracaína 1% associada a fenilefrina 0,1%, na posologia de uma gota (GT-OS) e na posologia de duas gotas, com intervalo de 1 min entre gotas (GT-OD) e para animais tratados com colírio de proparacaína 0,5%, na posologia de uma gota (GP-OS) e na posologia de duas gotas, com pausa de 1 min entre instilações (GP-OD).....	24
3.2. Pressão intra-ocular de cães aferida usando tonômetro de Schiottz para animais tratados com o colírio de tetracaína 1% associada a fenilefrina 0,1%, na posologia de uma gota (GT-OS) e na posologia de duas gotas, com intervalo de 1 min entre gotas (GT-OD) e para animais tratados com colírio de proparacaína 0,5%, na posologia de uma gota (GP-OS) e na posologia de duas gotas, com pausa de 1 min entre instilações (GP-OD).....	25
3.3. Figura 3.3 – Diâmetro ocular observado em cães mensurados por paquímetro digital em animais tratados com o colírio de tetracaína 1% associada a fenilefrina 0,1%, na posologia de uma gota (GT-OS) e na posologia de duas gotas, com intervalo de 1 min entre gotas (GT-OD) e para animais tratados com colírio de proparacaína 0,5%, na posologia de uma gota (GP-OS) e na posologia de duas gotas, com pausa de 1 min entre instilações (GP-OD).....	25
3.4. Teste lacrimal de Schirmer em cães tratados com o colírio de tetracaína 1% associada a fenilefrina 0,1%, na posologia de uma gota (GT-OS) e na posologia de duas gotas, com intervalo de 1 min entre gotas (GT-OD) e para animais tratados com colírio de proparacaína 0,5%, na posologia de uma gota (GP-OS) e na posologia de duas gotas, com pausa de 1 min entre instilações (GP-OD). O momento 0 corresponde a avaliação antes da	

instilação e o momento 60 ao término das avaliações.....	26
4.1. Valores encontrados na avaliação tonométrica, com uso do tonômetro de Schiötz, em cães após a aplicação de solução salina peribulbar (GC-OD) ou morfina peribulbar (GM-OD) e no olho contralateral (esquerdo) - GC-OS e GM-OS.....	38
4.2. Valores de frequência cardíaca de cães após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM).....	38
4.3. Valores de frequência respiratória de cães após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM).....	39
4.4. Valores de pressão arterial sistólica em cães, com uso de monitor multiparamétrico, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM).....	39
4.5. Valores de pressão arterial diastólica em cães, com uso de monitor multiparamétrico, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM).....	40
4.6. Valores de pressão arterial media em cães, com uso de monitor multiparamétrico, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM).....	40
4.7. Valores de diâmetro pupilar de cães, avaliados com paquímetro digital, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC-OD) ou morfina peribulbar (GM-OD) e no olho contralateral (esquerdo) - GC-OS e GM-OS.....	41
4.8. Produção lacrimal no teste de Schirmer de cães após a aplicação de solução salina peribulbar (GC-OD) ou morfina peribulbar (GM-OD) e no olho contralateral (esquerdo) - GC-OS e GM-OS.....	41
4.9. Valores de sensibilidade corneal de cães, com uso de estesiômetro de Couchet-Bonnet, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC-OD) ou morfina peribulbar (GM-OD) e no olho contralateral (esquerdo) - GC-OS e GM-OS.....	42
5.1. Corte histológico de tecido peribulbar de cão, processado por imunohistoquímica de receptores opióides (receptor mu, diluição 1:1000), corado com DAB e contracorado com hematoxilina de Mayer. Não se evidencia coloração e marcação de antígeno.....	52
5.2. Corte histológico de tecido peribulbar de cão, processado por imunohistoquímica de receptores opióides (receptor delta, diluição 1:1000), corado com DAB e contracorado com	

hematoxilina de Mayer.....	52
5.3. Corte histológico de tecido peribulbar de cão, processado por imunohistoquímica de receptores opióides (receptor kappa, diluição 1:1000), corado com DAB e contracorado com hematoxilina de Mayer.....	53
5.4. Corte histológico de tecido peribulbar de cão, corado com Hematoxilina e Eosina.....	53

LISTA DE ABREVIações

OP1 – Receptor opióide do tipo 1 (δ).

OP2 – Receptor opióide do tipo 2 (κ).

OP3 – Receptor opióide do tipo 3 (μ).

pH – Potencial hidrogeniônico.

°C – Graus Célcus.

CAM – Concentração alveolar mínima.

mm – milímetros.

cm – centímetros.

ml – mililitros.

GT – Grupo tetracaína.

GP – Grupo proparacaína.

OS – Olho sinistro (esquerdo).

OD – Olho direito.

mmHg – Milímetros de mercúrio.

mg/ml – Miligramas por mililitros.

ml/kg – Mililitros por quilograma.

GM – Grupo morfina.

GC – Grupo controle.

DAB – Diaminobenzina.

ABC – Avidina-biotina-peroxidase.

EUA – Estados Unidos da América.

M – molar.

HE – Hematoxilina e Eosina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Objetivos Gerais.....	2
1.2. Objetivos Específicos.....	2
2. ANESTESIA LOCORREGIONAL PARA PROCEDIMENTOS INTRAOCULARES.....	3
2.1. Resumo.....	3
2.2. Abstract.....	3
2.3. Introdução.....	4
2.4. Anestesia Tópica.....	5
2.5. Anestesia Intracameral.....	7
2.6. Bloqueio Subtenoniano.....	9
2.7. Bloqueio Retrobulbar.....	10
2.8. Bloqueio Peribulbar.....	12
2.9. Considerações Finais.....	13
2.10. Referências.....	14
3. AVALIAÇÃO ANESTÉSICA E OFTÁLMICA NA ADMINISTRAÇÃO DE COLÍRIO DE TETRACAÍNA 1% E PROPARACAÍNA 0,5% EM CÃES.....	20
3.1. Resumo.....	20
3.2. Abstract.....	20
3.3. Introdução.....	21
3.4. Material e Métodos.....	22
3.5. Resultados.....	23
3.6. Conclusões.....	26
3.7. Referências.....	30
4. AVALIAÇÃO CLÍNICA DO USO DE MORFINA PERIBULBAR EM CÃES.....	33
4.1. Resumo.....	33
4.2. Abstract.....	34
4.3. Introdução.....	31
4.4. Material e Métodos.....	36
4.5. Resultados.....	37
4.6. Conclusões.....	42
4.7. Referências.....	45
5. ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO DE RECEPTORES OPIÓIDES PERIBULBAR EM CÃES.....	48
5.1. Resumo.....	48
5.2. Abstract.....	49
5.3. Introdução.....	50
5.4. Material e Métodos.....	47
5.5. Resultados.....	51
5.6. Conclusões.....	51
5.7. Referências.....	56
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
7. VITA.....	61

1. INTRODUÇÃO

As intervenções no globo ocular geram dor, desconforto, irritação e inflamação ocular, fatores que implicam tanto na dificuldade cirúrgica quanto na cicatrização e recuperação pós-operatória. Um bom exemplo são as ceratectomias fototerapêuticas, as quais são acompanhadas de dor intensa que se torna muito evidente 24 horas após a intervenção cirúrgica, acompanhada de congestão nasal, lacrimejamento e fotofobia. Mesmo em pacientes humanos submetidos à cirurgia de remoção de catarata, em que todo procedimento é realizado sob anestesia locorregional, há relato de dor e desconforto quando a caneta de facoemulsificação é inserida na câmara anterior do olho.

Apesar do grande avanço nas técnicas operatórias oftálmicas, particularmente na cirurgia corretiva de catarata, tais como o emprego de incisões menores e uso de facoemulsificação, a maioria dos pacientes submetidos a intervenções oculares apresentam inflamação pós-operatória. O trauma cirúrgico pode alterar a dinâmica fisiológica do olho, levando à inflamação e dor. A dor pós-operatória pode persistir durante semanas ou meses.

As técnicas anestésicas de bloqueios locais e regionais têm sido amplamente utilizadas na prática anestesiológica moderna. A anestesia local constitui uma alternativa à anestesia geral ou um sinergismo promovendo diminuição das doses dos anestésicos gerais (maior segurança), inibição de estímulos nocivos, balanceamento da anestesia e analgesia trans e pós-operatória.

A associação dos opióides nas técnicas anestésicas locorregionais é utilizada desde 1898. Seu uso proporciona diminuição das doses dos fármacos requeridos, analgesia preemptiva, menor dor pós-operatória e uma melhor recuperação. A deposição de opióides neuroaxial tem maior potência e duração, menor necessidade diária, menor depressão do sistema nervoso central e menos efeitos colaterais do que os opióides sistêmicos.

Os opióides promovem seus efeitos após ligação com receptores específicos, localizados principalmente no sistema nervoso central (encéfalo e meninges), nervos periféricos, sistema nervoso autônomo e articulações.

Existe apenas um ensaio clínico na literatura de opioide administrado no espaço retrobulbar, porém devido à subjetividade da avaliação da dor e inflamação, não houve resultado diferente quando comparado à sua administração sistêmica.

Até o presente momento, não há qualquer estudo disponível na literatura por meio dos *sites* de busca Pubmed, Scielo ou Google sobre a presença de receptores opióides ao redor do bulbo ocular. Sabe-se que o nervo óptico é envolto por meninges e que as meninges albergam receptores opióides, além de que a córnea possui receptores μ e δ .

A confirmação da existência de receptores opióides, além da detecção de seus subtipos, no espaço peribulbar, permitirá a aplicação clínica desta classe de fármacos diretamente neste sítio de ação. Desta forma, a utilização de morfina nesta via de administração deverá promover um incremento na sua potência e duração analgésica.

1.1. OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho tem como objetivo geral estudar o uso de opioide por via retrobulbar para aumentar a potência e duração analgésica.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) revisar as técnicas de analgesia e anestesia para procedimentos intraoculares;

b) promover um estudo comparativo de eficácia anestésica e efeitos oftálmicos das preparações comerciais de tetracaína e proparacaína em cães;

c) avaliação da resposta a estímulos nociceptivos no bulbo ocular após a administração de morfina por via peribulbar em cães.

d) detecção de receptores opióides e seus subtipos no bulbo ocular e tecidos adjacentes;

2. ANESTESIA LOCORREGIONAL PARA PROCEDIMENTOS INTRAOCULARES

2.1. RESUMO:

As intervenções no globo ocular geram dor, desconforto, irritação e inflamação ocular. O trauma cirúrgico pode alterar a dinâmica fisiológica do olho, levando à inflamação e dor. Na oftalmologia, a anestesia é amplamente utilizada e consagrada por meio das técnicas tópica, peribulbar e retrobulbar. O emprego das técnicas locais em oftalmologia permite dispensar a anestesia geral ou manter o paciente em planos mais superficiais. O objetivo desta revisão é demonstrar as técnicas de anestesia local mais utilizadas na oftalmologia, elucidar suas vantagens e desvantagens e, quando possível, correlacionar com os conhecimentos e estudos realizados em animais.

Palavras Chave: facoemulsificação, bloqueio anestésico, anestesia tópica, oftalmologia.

2.2. ABSTRACT:

Interventions in the eyeball generate pain, discomfort, irritation and eye inflammation. Surgical trauma can alter the physiological dynamics of the eye, leading to inflammation and pain. In ophthalmology, anesthesia is widely used and consecrated by the techniques topical, peribulbar and retrobulbar. The use of local techniques in ophthalmology allows to dispense general anesthesia or maintain the patient in more superficial plans. The aim of this review is to demonstrate the techniques of local anesthetic commonly used in ophthalmology, to elucidate its advantages and disadvantages and, where possible, to correlate with the knowledge and studies made with animals.

Key Words: phacoemulsification, anesthetic block, topical anesthesia, ophthalmology.

2.3. INTRODUÇÃO

Cirurgias intraoculares são amplamente realizadas. As intervenções no globo ocular geram dor, desconforto, irritação e inflamação ocular, fatores que implicam tanto na dificuldade cirúrgica quanto na cicatrização e recuperação pós-operatória (Katz et al., 2000).

Mesmo com um grande avanço nas técnicas operatórias oftálmica, tais como emprego de incisões menores e o emprego da facoemulsificação para correção de catarata, a grande maioria dos pacientes submetidos a intervenções oculares apresentam inflamação pós-operatória (Korenfeld et al., 2009). O trauma cirúrgico, destacadamente em cães, pode alterar a dinâmica fisiológica do olho, levando à inflamação e dor.

As técnicas anestésicas de bloqueios locais e regionais têm sido amplamente utilizadas na prática anestesiológica moderna. A anestesia local constitui uma alternativa à anestesia geral ou um sinergismo promovendo diminuição das doses dos anestésicos gerais (maior segurança), inibição de estímulos nocivos, balanceamento da anestesia e analgesia trans e pós-operatória (Intelizano et al., 2006).

Em seres humanos, a anestesia é amplamente utilizada e consagrada por meio das técnicas tópica, peribulbar e retrobulbar, além do bloqueio do ramo oftálmico do nervo trigêmeo (Chalam et al., 2009). Seu uso permite atender requisitos essenciais para cirurgias oftálmicas, principalmente as intraoculares, tais como controle do reflexo óculo-cardíaco, controle da pressão intraocular, imobilidade do globo ocular (acinesia), pouco sangramento e despertar tranquilo (Vanetti, 1996; Kubitz e Motsch, 2003; Gutiérrez-Ortiz et al., 2007).

O objetivo desta revisão é demonstrar as técnicas de anestesia locorregional mais utilizadas na oftalmologia, destacar suas vantagens e desvantagens e, quando possível, correlacionar com os conhecimentos e estudos realizados em animais.

2.4. ANESTESIA TÓPICA

Os anestésicos tópicos utilizados em oftalmologia são ésteres de benzoato, produzindo seu efeito por meio da estabilização dos canais iônicos de sódio voltagem-dependentes, diminuindo assim sua permeabilidade ao sódio e bloqueando, desta forma a condução do estímulo sensorial para a medula espinhal e tronco encefálico (Almubrad e Ogbuehi, 2007). Entre os colírios anestésicos utilizados estão a tetracaína 1%, a oxibuprocaína 0,4% e a proparacaína 0,5%, sendo este último o mais empregado tanto na medicina quanto na veterinária (Stiles et al., 2001).

O uso dos colírios anestésicos (Figura 2.1.) na medicina veterinária é consagrado para procedimentos como a tonometria, citologia da córnea, remoção de corpo-estranho, injeções subconjuntivais e intracamerar e procedimentos cirúrgicos (Binder e Herring, 2006).

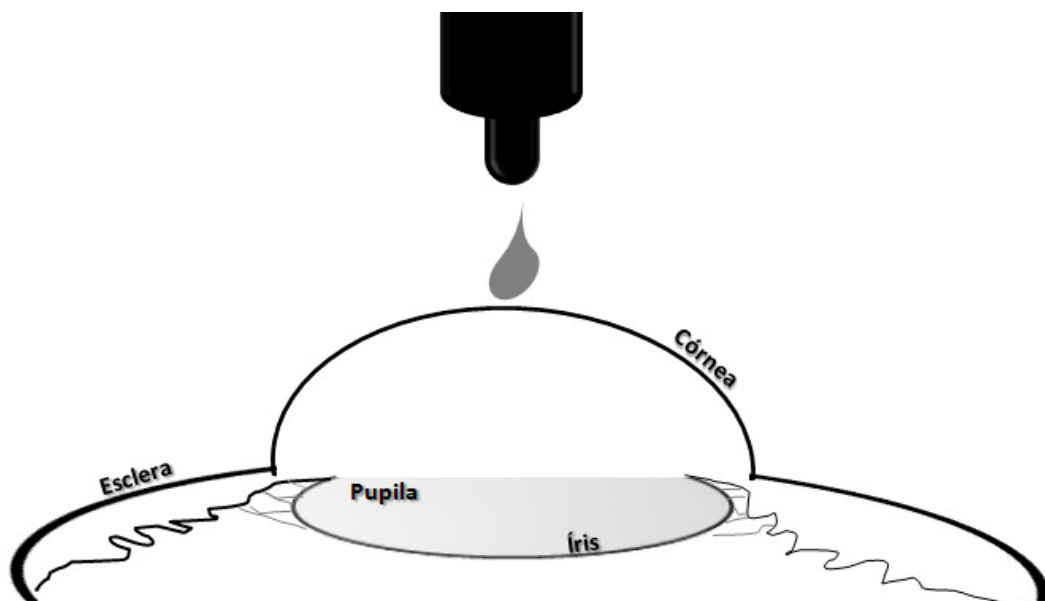


Figura 2.1 – Desenho representativo da instilação de colírio anestésico na córnea.

Nas cirurgias de catarata minimamente invasivas (facoemulsificação) elimina a necessidade de anestésias invasivas, as quais possuem um risco consideravelmente maior que a instilação de colírios anestésicos (Amiel e Koch, 2007). A anestesia tópica corneal perioperatória pode levar a lesões

involuntárias da córnea, abrasões e danos à lesão cirúrgica provocadas pelo próprio paciente devido à sensibilidade ocular alterada (Anninger et al., 2007).

A instilação de duas gotas de proparacaína em cães, com intervalo de um minuto entre gotas, gera uma anestesia da córnea com duração aproximada de 25 minutos e tempo de latência de 1 minuto (Herring et al., 2005). Cães braquicefálicos possuem sensibilidade corneal menos eficaz que cães dolicocefálicos, sendo que cães mesocefálicos possuem sensibilidade intermediária entre os dois tipos anteriores (Barett et al., 1991).

Em pessoas, o tempo de duração tanto da proparacaína quanto da tetracaína é de, aproximadamente, 15 minutos, com período de latência menor que 1 minuto após a instilação (Nomura et al., 2001).

A duração da ação da proparacaína em gatos é de aproximadamente 25 minutos, com latência de um minuto e efeito máximo após cinco minutos da instilação (Binder e Herring, 2006). Gatos braquicefálicos possuem sensibilidade da córnea significativamente menor quando comparados com gatos dolicocefálicos (Blocker e Woerdt, 2001).

Em cavalos, o tempo de duração da proparacaína é de 25 minutos, com pico de ação ocorrendo aos cinco minutos após a instilação, apesar da sensibilidade corneal, na avaliação estesiométrica, nunca ser nula, como ocorre em cães e gatos (Kalf et al., 2008).

A instilação de colírios anestésicos está associada à dor ocular. Isto ocorre devido ao pH das soluções comerciais. A lágrima possui pH 7,4. Soluções instiladas com pH menor que 6,8 causam dor, lacrimejamento e edema (Weaver et al., 2003). A solução de proparacaína, por exemplo possui pH 4,64; já a da tetracaína um pH de 4,54 (Bartfield et al. 1994).

A tetracaína, em solução oftálmica, tem grande uso na medicina veterinária brasileira, porém poucos estudos elucidam seu tempo de ação e eficácia anestésica em animais. Seus efeitos oculares foram bem estabelecidos apenas em seres humanos, em que apresenta duração anestésica ligeiramente inferior à proparacaína, além de estar associada a desconforto à aplicação (Bartfield et al., 1994). Uma desvantagem da proparacaína é a necessidade de conservação em 4°C. Porém Stiles et al. (2001) evidenciaram eficácia de ação deste colírio mantido em temperatura ambiente por até 2 semanas.

O uso de colírios anestésicos, especialmente a tetracaína, está associado a reações alérgicas, especialmente a dermatite de contato e quemose, um frequente efeito adverso (Dannaker et al., 2002). Outros possíveis efeitos adversos do uso de colírios tópicos incluem redução da estabilidade da lágrima, alteração de secreções lacrimais, toxicidade epitelial e endotelial, contaminação bacteriana e reações alérgicas (Ghose et al., 2001). O colírio de proparacaína não promove diferença na produção lacrimal em cães independente da raça (Hamor et al., 2000).

O uso crônico de colírios anestésicos está associado à ceratite puntual e perda do epitélio na área central da córnea. O edema de estroma da córnea e infiltrado estromal também são evidentes (Grant e Acosta, 1994).

2.5. ANESTESIA INTRACAMERAL

Recentemente, a anestesia intracameral (deposição de anestésico na câmara anterior do olho) (Figura 2.2), principalmente de lidocaína, ganhou aceitação mundial para procedimentos de catarata em seres humanos, uma vez que reduz a dor de estimulação da íris, que normalmente ocorre quando a anestesia tópica é utilizada de maneira isolada (Behndig, 2007).

Apesar dos colírios tópicos promoverem anestesia da córnea, durante a cirurgia de catarata é comum o desconforto e dor gerados pela manipulação de estruturas intraoculares (Ezra et al., 2008).

O anestésico intracameral atua diretamente na íris e corpo ciliar, desta forma diminuindo significativamente a dor e desconforto durante os procedimentos intraoculares da operação de catarata, incrementando a anestesia tópica (Monenstam et al., 2001).

O grupo de pacientes que mais pode se beneficiar da anestesia intracameral são aqueles que possuem miopia avançada, visto que, nestes casos, as zônulas altamente esticadas e o corpo ciliar subdesenvolvido levam a luxação anterior do cristalino durante a infusão da câmara anterior na cirurgia de catarata, ocorrendo maior estímulo doloroso na íris (Lofoco et al., 2008).

Judge et al. (1997) alertam para o potencial de injúria às células endoteliais quando anestésicos locais são depositados intracameralmente ou quando

penetram o olho através da ferida cirúrgica. Há uma correlação entre edema de córnea persistente e ação citotóxica dos colírios anestésicos sobre o epitélio, estroma e endotélio da córnea quando estes adentram a câmara anterior (Diaz-Rey et al., 2009).

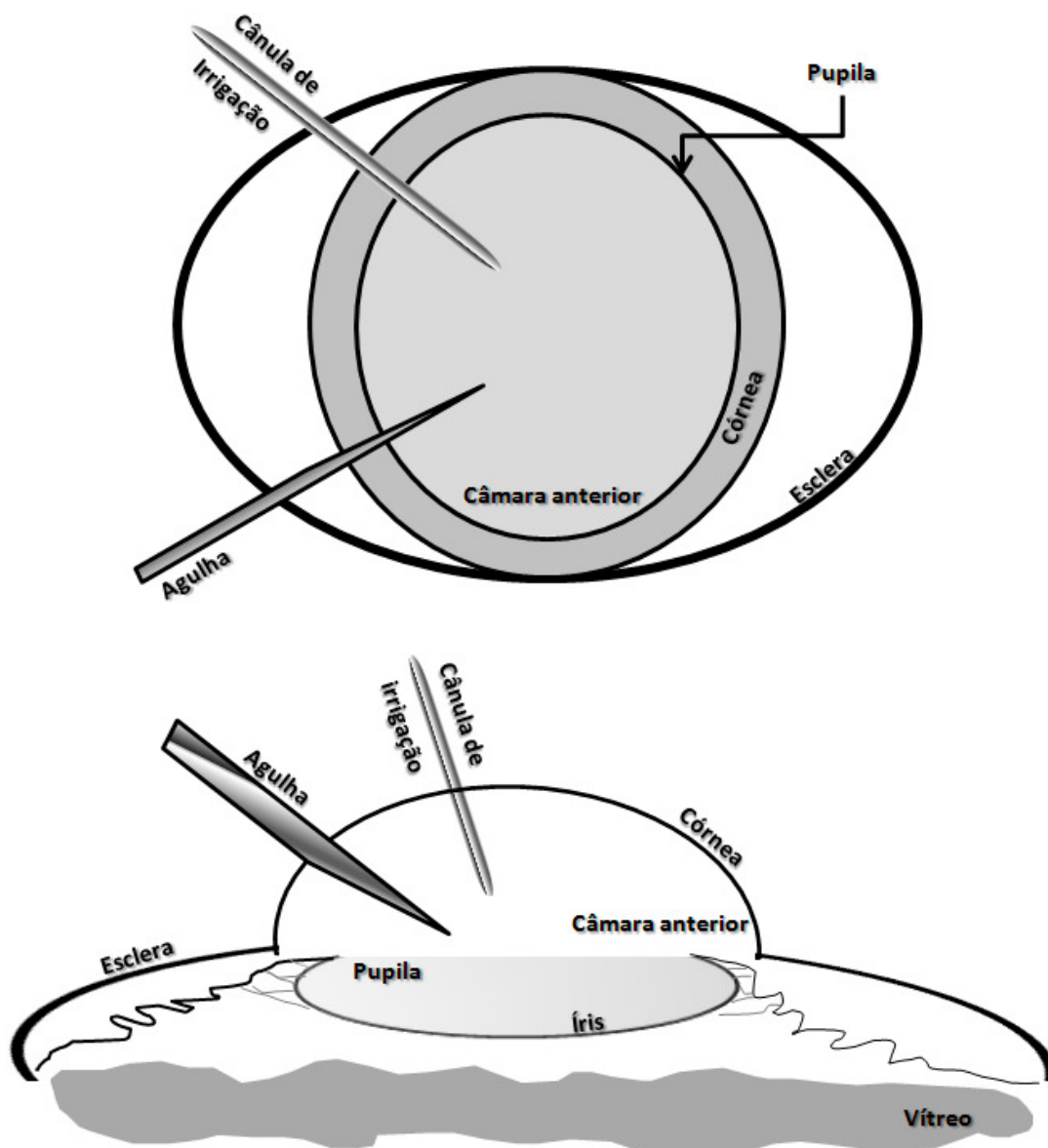


Figura 2.2 – Desenho representativo da anestesia intracameral. A) Ponto de vista do cirurgião. B) Esquema em corte trasversal do olho.

Schellini et al. (2007), em estudo com coelhos, constataram que a aplicação de lidocaína 2% intracameral promoveu poucas alterações

histopatológicas nas estruturas intraoculares destes animais, recomendando a utilização desta forma de anestesia em operações de catarata.

Em cães beagles, foi evidenciado um excelente efeito analgésico com a aplicação de lidocaína 2% intracameral, com significativa redução da concentração alveolar mínima (CAM) de isoflurano requerida para anestesia geral destes animais (Park et al., 2010).

2.6. BLOQUEIO SUBTENONIANO

A cápsula de Tenon é uma membrana que forma uma bainha fibrosa envolvendo a parte escleral do globo ocular, da qual está separada por um espaço célula-adiposo, o espaço de Tenon. Possui apenas um hiato, para a passagem do nervo ótico (Khan et al., 2009).

A técnica consiste de, após anestesia geral ou tópica e posicionamento de blefarostato, apreensão, com pinça anatômica, da conjuntiva e da cápsula de Tenon de 3 a 5 mm distante do limbo no quadrante ínfero-nasal do olho (Figura 2.3).

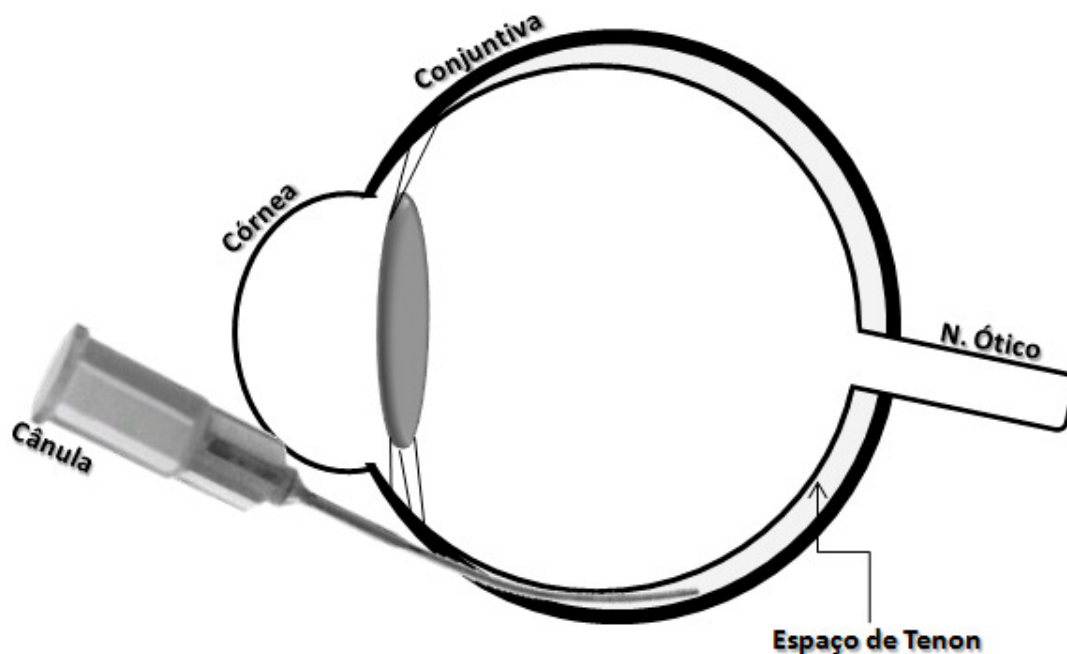


Figura 2.3 – Desenho representativo do bloqueio subtenoniano.

Uma pequena incisão é realizada nestas camadas, utilizando tesoura de ponta romba, expondo a esclera. Na sequência, é inserida uma cânula específica para este bloqueio, a qual possui uma curvatura e ponta romba, a uma profundidade aproximada de 4 cm, depositando então o anestésico no espaço de Tenon (Kumar et al., 2005).

Este bloqueio atua nos nervos ciliares curtos, causando bloqueio sensorial e motor por ação direta nos nervos dos músculos oculomotores. Também pode apresentar ação direta no nervo ótico (Sohn et al., 2008).

O bloqueio subtenoniano é considerado uma técnica muito segura, pois reduz ao máximo os riscos de perfuração do globo ocular, hemorragia retrobulbar, lesão direta do nervo ótico ou aumento súbito de pressão, que podem ocorrer em técnicas como a peribulbar ou retrobulbar (Budd et al., 2009).

Mesmo sendo uma técnica muito segura, não está desprovida de riscos. Quemose, celulite orbital severa, trauma do músculo reto e mesmo a perfuração do olho são os efeitos adversos mais relatados (Studholme, 2008).

2.7. BLOQUEIO RETROBULBAR

A técnica retrobulbar é uma ferramenta efetiva para promover proptose ocular, centralização do globo, maior exposição da superfície da córnea e estabilidade ocular para a cirurgia, além de diminuir o reflexo oculocardíaco (Gellat e Gellat, 2001).

O bloqueio retrobulbar proporciona excelente acinesia muscular e possui a vantagem de prover analgesia intraocular, reduzindo assim a necessidade de analgésicos perioperatórios e dispensando a necessidade do uso de bloqueadores neuromusculares (Hazra et al., 2008).

Este bloqueio também é denominado de “intraconal”, uma vez que adentra o cone formado pela musculatura acessória do globo ocular. A deposição de anestésicos neste espaço proporciona um rápido bloqueio motor e sensitivo, atuando diretamente no gânglio ciliar, nervos oftálmicos, nervo ótico e na maioria dos nervos orbitais craniais (Gayer e Kumar, 2007).

Na técnica retrobulbar mais efetiva em cães, realiza-se a inserção de uma agulha de 7 mm no canto ínfero-temporal palpebral do olho (Figura 2.4.).

A agulha passa entre o globo ocular e a órbita em direção à mandíbula contralateral, ao ponto em que se toca, com a ponta da agulha, na parede medial da órbita (Accola et al., 2006).

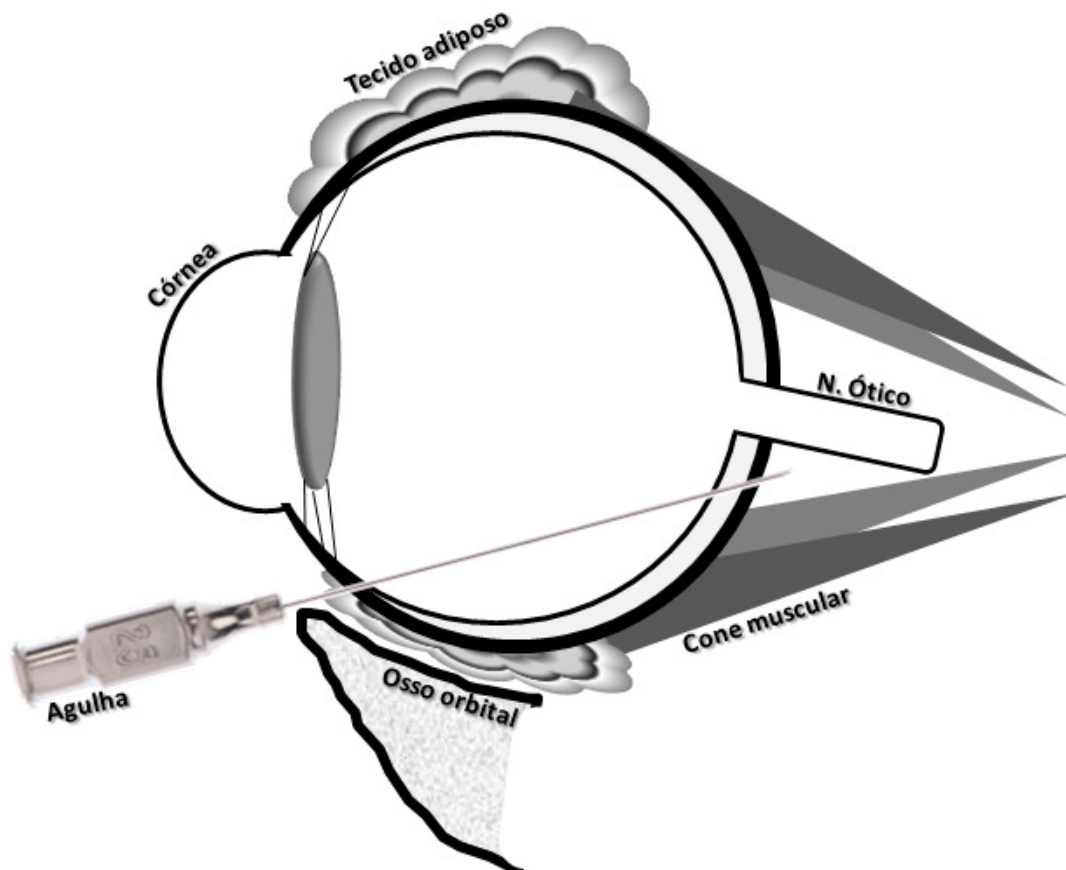


Figura 2.4 – Desenho esquemático da anestesia retrobulbar.

Na espécie bovina, a avaliação por ressonância magnética mostra que o bloqueio retrobulbar com aplicação em quatro pontos de punção, nos cantos medial e lateral da órbita e nos pontos médios superior e inferior do globo ocular, utilizando agulha de 1,2 cm com injeção de 10 ml em cada ponto, apresenta excelente difusão no retrobulbo e periórbita (Pearce et al, 2003).

Em seres humanos, a melhor opção para realizar o bloqueio retrobulbar é através de única punção no canto ínfero-lateral do olho, com uso de agulha de 7 mm e injeção de baixo volume de anestésico, para evitar aumento súbito da pressão intraocular (Carneiro et al., 2008).

Várias são as desvantagens se o bloqueio for realizado de forma inadvertida. Estas incluem perfuração do globo ocular, hemorragia retrobulbar,

injúrias diretas no nervo óptico e anestesia do tronco cerebral, podendo levar à morte (Navaleza et al., 2006).

2.8. BLOQUEIO PERIBULBAR

A técnica de bloqueio peribulbar (Figura 2.5) é uma alternativa mais segura e que minimiza os riscos, além de ser um procedimento comprovadamente mais fácil de ser realizado, quando comparado ao retrobulbar (Athaniar e Agrawal, 1991; Wong, 1993). Neste último, existe um maior risco de injeção intraocular acidental, ou ainda, intradural (podendo proporcionar uma difusão do anestésico via líquido, anestesiando assim o tronco encefálico). Em adição, hemorragias e lesão direta do nervo óptico são evitados (Davis e Mandel, 1989).

Estudos mostram que a eficácia analgésica, anestesia e acinesia são iguais em ambas as técnicas (Saunders et al., 2003; Gus et al., 2004; Alhassan et al., 2008). Segundo Rizzo et al. (2005), pelo fato de a inserção da agulha, nesta técnica de bloqueio, ser limitada à órbita anterior, o risco de injúrias ao nervo óptico ou à artéria oftálmica são raros.

O volume de anestésico utilizado no bloqueio é fundamental para sua efetividade. O anestésico depositado extraconal deve percorrer maior caminho para bloquear todos os nervos responsáveis pela motricidade e sensibilidade do olho. O aumento no volume administrado fará com que esse objetivo seja alcançado (Ripart et al., 2001).

A velocidade de aplicação do anestésico peribulbar está diretamente relacionada ao grau de acinesia ocular. Quanto menor a velocidade de administração, menor é a qualidade da acinesia obtida, e quanto maior o volume aplicado, melhor a qualidade anestésica. Apesar de haver um aumento maior na pressão intraocular com grandes volumes de anestésicos, não há significância clínica (Gillart et al., 1998).

Em seres humanos, o bloqueio peribulbar com única punção no quadrante íferotemporal, usando agulha curta de 1,25 cm, margeando a órbita e repousando a agulha no assoalho do osso orbital, é adequada para a realização de cirurgias de facoemulsificação (Riad et al., 2009). O mesmo grau de acinesia é alcançado quando se utiliza agulhas longas (3,75 cm) ou curtas

(1,5 cm), com a vantagem de minimização de riscos quando utiliza-se a agulha menor (Van Der Berg, 2004).

O bloqueio peribulbar é uma excelente técnica para se obter ótima analgesia no período pós-operatório imediato (Giuliano, 2008). Lista-se como complicações da administração peribulbar de anestésicos, em seres humanos, a oclusão da artéria central da retina, levando a isquemia retiniana, e a possível ocorrência de quemose, quando a administração é feita muito superficial (Vinerovsky et al., 2004).

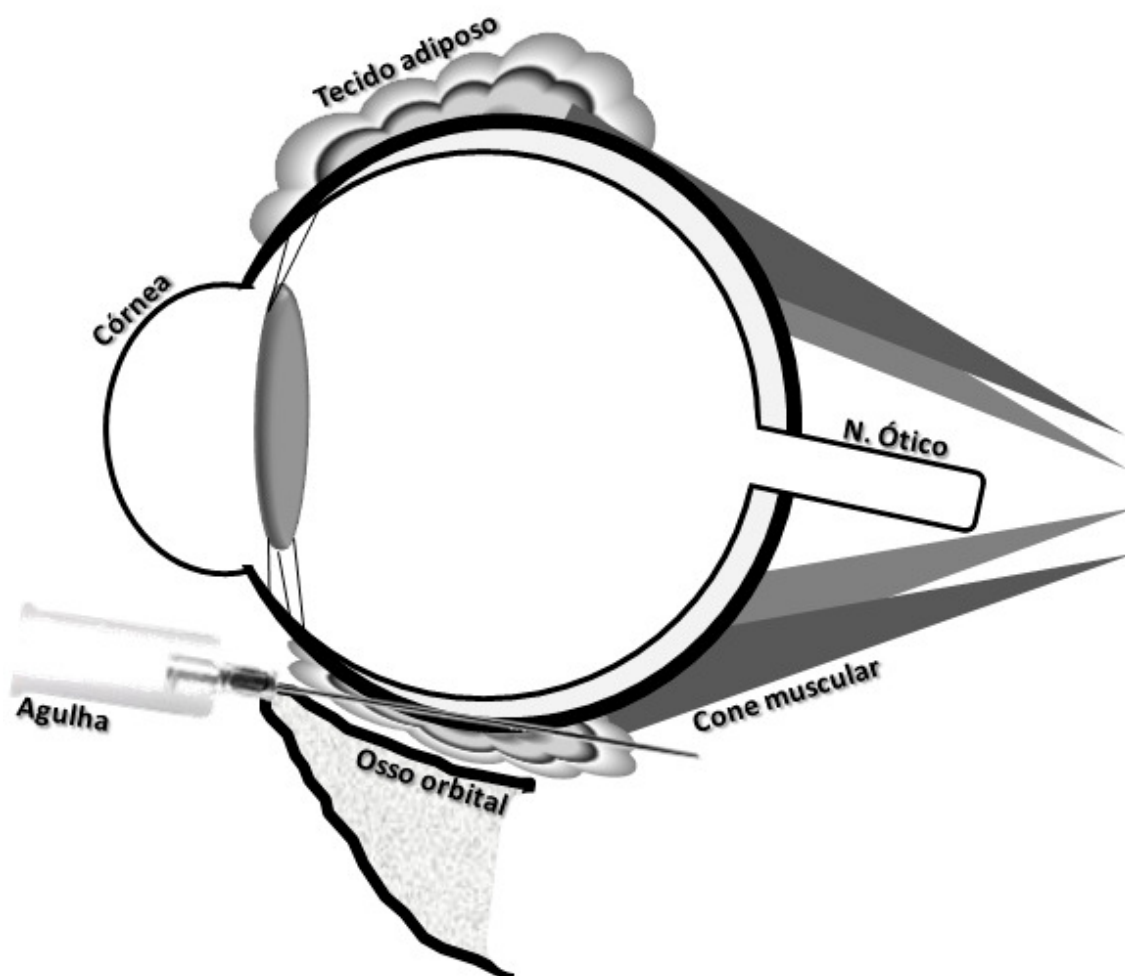


Figura 2.5 – Desenho esquemático da anestesia peribulbar.

2.9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As técnicas de anestesia locorregional para procedimentos cirúrgicos intraoculares são amplamente estudadas e atualizadas constantemente. Desta

forma, seu uso é altamente recomendado em pacientes veterinários, visando, além da analgesia intraoperatória, o conforto e bem estar no período pós-operatório, fato este essencial para o sucesso cirúrgico.

A aplicação das técnicas anestésicas propiciam, além da centralização do olho, analgesia e acinesia, bem como diminuição da ocorrência de reflexo óculo-cardíaco; fatos estes não ofertados pelos bloqueadores neuro-musculares, que exigem a ventilação controlada (dependendo da dose empregada) e apresentam efeitos adversos.

A anestesia intracameral vem mostrando forte crescimento e aceitabilidade na medicina, pois, além de proporcionar anestesia e analgesia, produz um excelente efeito midriático necessário as cirurgias intraoculares. Mais estudos clínicos com animais são necessários para avaliar o potencial uso na medicina veterinária.

O bloqueio sub-tenoniano apresenta uma série de vantagens e uma ótima eficácia. Sua aplicabilidade vem crescendo em seres humanos, porém a falta de estudos ainda impede seu uso em animais.

A escolha da técnica está atrelada à preferência do anestesiológico. Porém constata-se que o bloqueio peribulbar é a técnica que mais apresenta vantagens para os pacientes veterinários, com menor risco de complicações. Além de ser uma técnica de fácil realização.

Independente da técnica, o pré-requisito é o estudo, conhecimento técnico, a atualização e prática para que o anestesiológico possa realizar estas técnicas de anestesia local e aumente a eficácia e o conforto dos pacientes submetidos a cirurgias oculares.

2.10. REFERÊNCIAS:

ACCOLA, P.J.; BENTLEY, E.; SMITH, L.J.; FORREST, L.J.; BAUMEL, C.A.; MURPHY, C.J. Development of a retrobulbar injection technique for ocular surgery and analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.229, n.2, 2006.

ALHASSAN, M.B.; KYARI, F.; EJERE H.O.D. Peribulbar versus retrobulbar anaesthesia for cataract surgery. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v.3, 2008.

ALMUBRAD, T.M.; OGBUEHI, K.C. Clinical investigation of the effect of topical anesthesia on intraocular pressure. **Clinical Ophthalmology**, v.1, n.3, 2007.

AMIEL, H.; KOCH, P.S. Tetracaine hydrochloride 0.5% versus lidocaine 2% jelly as a topical anesthetic agent in cataract surgery. Comparative clinical trial. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v.33, 2007.

ANNINGER, W.; FORBES, B.; QUINN, G.; SCHREINER, M.S. The effect of topical tetracaine eye drops on emergence behavior and pain relief after strabismus surgery. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, v.11, 2007.

ATHANIKAR, N.S.; AGRAWAL, V.B. One point low volume peribulbar anaesthesia versus retrobulbar anaesthesia. A prospective clinical trial. **Indian Journal of Ophthalmology**, v.39, 1991.

BARRETT, P.M., SCAGLIOTTI, R.H., MERIDITH, R.E. Absolute corneal sensitivity and corneal trigeminal nerve anatomy in normal dogs. **Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology**, v.1, 1991.

BEHNDIG, A. Effects on Pupil Size and Accommodation from Topical Lidocaine Hydrochloride and Tetracaine Hydrochloride. **Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics**, v.23, n.6, 2007.

BINDER, D.R.; HERRING, I.P. Duration of corneal anesthesia following topical administration of 0.5% proparacaine hydrochloride solution in clinically normal cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.10, 2006.

BLOCKER, T.; WOERDT, A. A comparison of corneal sensitivity between brachycephalic and Domestic Short-haired cats. **Veterinary Ophthalmology**, v.4, n.2, 2001.

BUDD, M.; BROWN, J.P.R.; THOMAS, J.; HARDWICK, M.; MCDONALD, P.; BARBER, K. A comparison of sub-Tenon's with peribulbar anaesthesia in patients undergoing sequential bilateral cataract surgery. **Anaesthesia**, v.64, 2009.

CARNEIRO, H.M.; TEIXEIRA, K.I.S.; AVILA, M.P.; NETO, ONOFRE ALVEZ NETO, T.S.A.; HANNOUCHE, R.Z.; MAGACHO, L. A Comparative Study between 25 × 0.70 mm and 20 × 0.55 mm Needles for Retrobulbar Block with a Small Volume of Anesthetic for the Treatment of Cataracts by Phacoemulsification. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.58, n.6, 2008.

CHALAM, K.V.; MURTHY, R.K.; AGARWAL, S.; GUPTA, S.K.; GROVER, S. Comparative efficacy of topical tetraVisc versus lidocaine gel in cataract surgery. **BioMed Central Ophthalmology**, v.9, n.7, 2009.

DANNAKER, C.J.; MAIBACH, H.I.; AUSTIN, E. Allergic Contact Dermatitis to Proparacaine With Subsequent Cross-Sensitization to Tetracaine From

Ophthalmic Preparations. **American Journal of Contact Dermatitis**, v.12, n.3, 2001.

DIAZ-REY, J.A.; GIRALDEZ, M.J.; GARCIA-RESUA, C.; YEBRA-PIMENTEL, E. Effect of Double Anaesthetic Colicursi® (Tetracaine 0.1% And Oxibuprocaine 0.4%) On Central And Paracentral Corneal Thickness. **Archives of Sociedad Española de Oftalmología**, v.84, 2009.

DAVIS, B.; MANDEL, M.R. Posterior peribulbar anesthesia: An alternative to retrobulbar anesthesia. **Indian Journal of Ophthalmology**, v.37, 1989.

EZRA, D.G.; NAMBIAR, A.; ALLAN, B.D. Supplementary Intracameral Lidocaine for Phacoemulsification under Topical Anesthesia. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Ophthalmology**, v.115, 2008.

FRIEDMAN, D.S.; BASS, E.B.; LUBOMSKI, L.H.; FLEISHER, L.A.; KEMPER, J.H.; MAGAZINER, J.; SPRINTZ, M.; ROBINSON, K.; SCHEIN, O.D. Synthesis of the literature on the effectiveness of regional anesthesia for cataract surgery. **Ophthalmology**, v.108, n. 3, 2001.

GAYER, S.; KUMAR, C.M. Ophthalmic regional anesthesia techniques. **Minerva Anesthesiologica**, v.73, 2007.

GELATT, K.N., GELATT, J.P. **Anesthesia for ophthalmic surgery**. In: Small Animal Ophthalmic Surgery. 1.ed. Reed Educational and Professional Publishing Ltd. Edinburgh: Butterworth Heinemann, p.34–45, 2001.

GILLART, T.; BAZIN, J.E.; MONTETAGAUD, M.; BEVILLARD, F.; AMARA, S.; SCHOEFFLER, P. The effects of volume and speed of injection in peribulbar anaesthesia. **Anaesthesia**, v.53, 1998.

GIULIANO, E.A. Regional anesthesia as an adjunct for eyelid surgery in dogs. **Top Companion Animal Medicine**. v.23, n.1, 2008.

GHOSE, S.; GARODIA, V.K.; SACHDEV, M.S.; KUMAR, H.; BISWAS, N.R.; PANDEY, R.M. Evaluation of Potentiating Effect of a Drop of Lignocaine on Tropicamide-Induced Mydriasis. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.42, n.7, 2001.

GRANT, R.A.; ACOSTA, D. Comparative toxicity of tetracaine, proparacaine and cocaine evaluated with primary cultures of rabbit corneal epithelial cells. **Experimental Eye Research**, v.58, 1994.

GUZ, P.I.; EHLERS, J.A.; LAVINKY, J. Bloqueio anestésico para cirurgia de catarata e potencial evocado visual: comparação entre os acessos retrobulbar e peribulbar. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. v.64, 2004.

HAMOR, R.E.; ROBERTS, S.M.; SEVERIN, G.A.; CHAVKIN, M.J. Evaluation of results for Schirmer tear tests conducted with and without application of a

topical anesthetic in clinically normal dogs of 5 breeds. **American Journal of Veterinary Research**, v.61, n.11, 2000.

HAZRA, S.; DE, D.; ROY, B.; BOSE, A.; NANDI, S.; KONAR, A. Use of ketamine, xylazine, and diazepam anesthesia with retrobulbar block for phacoemulsification in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.11, n.4, 2008.

HERRING, I.P.; BOBOFCHAK, M.A.; LANDRY, M.P.; WARD, D.L. Duration of effect and effect of multiple doses of topical ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n.1, 2005.

INTELIZANO, T.R.; SANTOS, P.R.; FUTEMA, F.; OTSUKI, D.A.; ALMEIDA, T.I. **Técnicas de Anestesia Local**. In: FANTONI, D.T. & CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em Cães e Gatos. 1.ed. Roca: São Paulo, 2002.

JUDGE, A.J.; NAJAFI, K.; LEE, D.A.; MILLER, K.M. Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia. **Ophthalmology**, v.104, 1997.

KALF, K.L.; UTTER, M.E.; WOTMAN, K.L. Evaluation of duration of corneal anesthesia induced with ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride by use of a Cochet-Bonnet aesthesiometer in clinically normal horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.69, n.12, 2008.

KATZ, J.; FELDMAN, M.A.; BASS, E.B.; LUMBOMSKI, L.H.; TIELSCH, J.M.; PETTY, B.G.; FLEISHER, L.A. Injectable versus Topical Anesthesia for Cataract Surgery. Patient Perceptions of Pain and Side Effects. **Ophthalmology**, v. 107, 2000.

KHAN, E.I.; MUSTAFA, J.; MCADOO, J.; SHORTEN, G. Efficacy of sub-Tenon's block using an equal volume of local anaesthetic administered either as a single or as divided doses. A randomised clinical trial. **BioMed Central Ophthalmology**, v.9, n.2, 2009.

KORENFELD, M.S.; SILVERSTAIN, S.M.; COOK, D.L.; VOGEL, R.; CROCKETT, R.S. Difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% for postoperative inflammation and pain. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v.35, 2009.

KUBITZ, J.C.; MOTSCH, J. Eye surgery in the elderly. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v.17, n.2, 2003.

KUMAR, C.M.; WILLIAMSON, S.; MANICKAM, B. A review of sub-Tenon's block: current practice and recent development. **European Journal of Anaesthesiology**, v.22, n.8, 2005.

LOFOCO, G.; CIUCCI, F.; BARDOCCI, A.; QUERCIOLO, P.; DeGAETANO, C.; GHIRELLI, G.; PERDICALO, S.; LOMORIELLO, D.S.; CACCIAMANI, A. Efficacy of topical plus intracameral anesthesia for cataract surgery in high

myopia: Randomized controlled trial. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v.34, 2008.

MONESTAM, E.; KUUSIK, M.; WACHTMEISTER, L. Topical anesthesia goes cataract surgery: the population-based perspective. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v.27, 2001.

NAVALEZA, J.S.; PENDSE, S.J.; BLECHER, M.H. Choosing anesthesia for cataract surgery. **Ophthalmology Clinics of North America**, v.19, p.233-237, 2006.

NOMURA, K.; SINGER, D.E.; AQUAVELLA, J.V. Corneal Sensation After Topical Anesthesia. **Cornea**, v.20, n.2, 2001.

PARK, S.A.; PARK, Y.W.; SON, W.G.; KIM, T.H.; AHN, J.S.; AHN, J.T.; KIM, S.E.; LEE, I.; SEO, K. Evaluation of the analgesic effect of intracameral lidocaine hydrochloride injection on intraoperative and postoperative pain in healthy dogs undergoing phacoemulsification. **American Journal of Veterinary Research**, v.71, p.216-222, 2010.

PEARCE, S.G.; KERR, C.L.; BOURE, L.P.; THOMPSON, K.; DOBSON, H. Comparison of the retrobulbar and Peterson nerve block techniques via magnetic resonance imaging in bovine cadavers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.223, n.6, 2003.

RIAD, W. Peribulbar blockade with a short needle for phacoemulsification surgery. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.53, 2009.

RIPART, J.; LEFRANT, J.; DE LA COUSSAYE, J.; PART-PRADEL, D.; VIVIEN, B.; ELEDJAM, J.J. Peribulbar versus retrobulbar anesthesia for ophthalmic surgery: an anatomical comparison of extraconal and intraconal injections. **Anesthesiology**, v.94, 2001.

RIZZO, L.; MARINI, M.; ROSATI, C.; CALAMAI, I.; NESI, M.; SALVINI, R.; MAZZINI, C.; CAMPANA, F.; BRIZZI, E. Peribulbar Anesthesia: A Percutaneous Single Injection Technique with a Small Volume of Anesthetic. **Anesthesia and Analgesia**, v.100, 2005.

SAUNDERS, D.C.; STURGESS, D.A.; PEMBERTON, C.J.; MORGAN L.H.; BOURNE, A. Peribulbar and retrobulbar anesthesia with prilocaine: a comparison of two methods of local ocular anesthesia. **Ophthalmic Surgery**, v.24, 1993.

SCHELLINI, S.A.; CREPPE, M.C.; GREGÓRIO E.A.; PADOVANI, C.R. Lidocaine effects on corneal endothelial cell ultrastructure. **Veterinary Ophthalmology**, v.10, n.4, 2007.

SOHN, H.J.; MOON, H.S.; NAM, D.H.; PAIK, H.J. Effect of Volume Used in Sub-Tenon's Anesthesia on Efficacy and Intraocular Pressure in Vitreoretinal Surgery. **Ophthalmologica**, v.222, 2008.

STILES, J.; KROHNE, S.; RANKIN, A., CHANG, M. The efficacy of 0.5% proparacaine stored at room temperature. **Veterinary Ophthalmology**, v.4, n.3, 2001.

STUDHOLME, S. A comparison of methods of local anaesthesia used for cataract surgery. **Journal of Perioperative Practice**, v.18, n.1, 2008.

VAN DER BERG, A.A. An audit of peribulbar blockade using 15 mm, 25 mm and 37.5 mm needles, and sub-Tenon's injection. **Anaesthesia**, v.59, 2004.

VANETTI, L.F.A. **Anestesia para Oftalmologia**. In: YAMASHITA, A.M.; TAKAOKA, F.; AULER, J.O.C.; IWATA, N.M. Anestesiologia – Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo. 5.ed. Atheneu: São Paulo, 2001.

VINEROVSKY, A.; RATH, E.Z.; REHANY, U.; RUMELT, S. Central retinal artery occlusion after peribulbar anesthesia. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v.30, 2004.

WEAVER, C.S.; RUSYNIAK, D.E.; BRIZENDINE, E.J.; ABEL, S.; SOMERVILLE, G.G.; HOWARD, J.D.; ROOT, T. A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of Buffered Versus Plain Tetracaine in Reducing the Pain of Topical Ophthalmic Anesthesia. **Annals of Emergency Medicine**, v.41, n.6, 2003.

WONG, D.H.W. Regional anaesthesia for intraocular surgery. **Canadian Journal of Anaesthesia**. v.40, n.7, 1993.

3. AVALIAÇÃO ANESTÉSICA E OFTÁLMICA NA ADMINISTRAÇÃO DE COLÍRIO DE TETRACAÍNA 1% E PROPARACAÍNA 0,5% EM CÃES

3.1. RESUMO

Na prática da anestesia tópica ocular, a proparacaína é a droga mais utilizada, porém, na medicina veterinária brasileira há preferência pelo uso da tetracaína. Poucos estudos elucidam o tempo de ação e eficácia anestésica do colírio de tetracaína em animais. O objetivo deste estudo foi estabelecer a ação do colírio de tetracaína 1%, em associação com a fenilefrina 0,1% em duas posologias diferenciadas, bem como seus efeitos oculares, comparando com o colírio de proparacaína 0,5% em cães. Vinte e dois animais foram separados em dois grupos: GT (n=11), recebeu colírio de tetracaína 1% associada a fenilefrina 0,1%, sendo uma gota instilada no olho esquerdo e duas gotas, com intervalo de um minuto entre cada, instiladas no olho direito; GP (n=11), recebeu colírio de proparacaína 0,5% seguindo a mesma posologia. A média de duração da ação anestésica observada foi de 25 minutos para a tetracaína e 15 minutos para a proparacaína. A instilação de duas gotas aumentou o tempo anestésico em 5 minutos. Não ocorreram alterações na pressão intra-ocular, no diâmetro pupilar e na produção lacrimal. O colírio de tetracaína desencadeou quemose em grande parte dos animais. A anestesia tópica do olho com proparacaína mostrou ausência de reações adversas, sendo assim recomendado preferencialmente.

Palavras-chave: anestesia tópica, olho, estesiometria, Cochet-Bonnet.

3.2. ABSTRACT

In the practice of topical ocular anesthesia, proparacaine is the most widely used drug, However, in veterinary medicine in Brazil there is a preference for the use of tetracaine. Few studies elucidate the time of action and efficacy of tetracaine anesthetic eye drops in animals. The aim of this study was to establish the action of 1% tetracaine eye drops in combination with 0.1% phenylephrine in two different posologies and their effects on the eye compared to the 0.5% proparacaine drops in dogs. 22 animals were divided into two groups: TG (11 animals), received 1% tetracaine associated with 0.1% phenylephrine eye drops, one drop instilled in the left eye and two drops, with

one-minute interval between each, instilled in the right eye; PG (11 animals) received 0.5% proparacaine eye drops following the same dosage. The average duration of anesthetic action observed was 25 minutes for tetracaine and 15 minutes to proparacaine. The instillation of two drops increased anesthetic time in five minutes. No changes in intraocular pressure, pupil diameter and tear production was observed. The drops of tetracaine triggered chemosis in most animals. Topical anesthesia with proparacaine eye drops showed no adverse reactions and is thus recommended preferentially.

Key words: topical anesthesia, eye, aesthesiometry, Cochet-Bonnet.

3.3. INTRODUÇÃO

Atualmente, na prática da anestesia ocular, a proparacaína (também denominada proximetacaína) é a droga mais utilizada (Stiles et al., 2001). Seu uso é amplamente consagrado para procedimentos como a tonometria, citologia da córnea, remoção de corpo-estranho, injeções subconjuntivais e intracamerar e procedimentos cirúrgicos (Lawrenson et al., 2008). Estudos demonstram e estabelecem sua eficácia e tempo de ação em cães (Herring et al., 2005), gatos (Binder e Herring, 2006), coelhos (Seabaugh et al., 1993), cavalos (Kalf et al., 2008) e no homem (Ezra e Allan, 2007).

Além da formulação de proparacaína 0,5%, encontra-se disponível comercialmente o colírio de tetracaína 1% associado à fenilefrina 0,1%, um vasoconstritor que tem como objetivo prolongar o efeito anestésico. A tetracaína, em solução oftálmica, tem grande uso na medicina veterinária brasileira, porém poucos estudos elucidam seu tempo de ação e eficácia anestésica em animais. Seus efeitos oculares foram bem estabelecidos apenas em seres humanos, em que apresenta duração anestésica ligeiramente inferior à proparacaína, além de estar associada a desconforto à aplicação (Bartfield et al., 1994). A comparação dos efeitos analgésicos e oftálmicos, bem como das reações adversas, dessas duas formulações comerciais disponíveis de colírio anestésico em cães permitirão estabelecer as indicações de cada droga para a espécie.

O objetivo deste estudo foi estabelecer e comparar a ação anestésica, bem como os efeitos oculares das duas principais formulações comerciais, o

colírio de tetracaína 1%, em associação com a fenilefrina 0,1%, e o colírio de proparacaína 0,5%, em duas posologias diferenciadas em cães.

3.5. MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 22 cães saudáveis, machos e fêmeas de diferentes raças, divididos aleatoriamente em dois grupos: GT (n=11), que recebeu colírio oftálmico de tetracaína 1% associada à fenilefrina 0,1% (Colírio Anestésico®, Allergan Prod. Farm. LTDA, São Paulo, Brasil), sendo uma gota instilada no olho esquerdo (OS) e duas gotas, com intervalo de um minuto entre cada, instiladas no olho direito (OD); e GP, o qual recebeu colírio de proparacaína 0,5% (Anestalcon®, Alcon Lab. do Brasil LTDA, São Paulo, Brasil), sendo instilada uma gota no OS e duas gotas, com intervalo de um minuto entre cada, no OD.

Antes das aplicações (T0), foi mensurado em ambos os olhos a sensibilidade corneal utilizando estesiômetro de Cochet-Bonnet (Luneau Ophtalmologie, Chartres, França), anotando o valor do maior comprimento que desencadeava resposta de retração do globo ocular ou movimento de piscar, a pressão intraocular, usando tonômetro de Schiötz (Miltex, Tuttlingen, Alemanha), reflexos consensual e fotomotor e o diâmetro pupilar com paquímetro digital (Vonder Ferramentas, São Paulo, Brasil). As mensurações continuaram após a instilação dos colírios, sendo anotadas com intervalos de 5 minutos até completar 60 minutos (T60).

O teste lacrimal de Schirmer (Ophthalmos Farmacêutica, São Paulo, Brasil) foi realizado em T0 e repetido em T60, a fim de detectar alterações na produção lacrimal. Atentou-se para a ocorrência de reações da conjuntiva e córnea, como efeitos adversos à aplicação dos colírios.

A análise estatística se deu através do teste t para as comparações entre posologias e entre os grupos, exceto para os dados relativos aos reflexos e ocorrência de reações adversas, para os quais foi empregado o teste qui-quadrado.

3.5. RESULTADOS

No GT, foram avaliados 5 machos e 6 fêmeas, já para GP foram estudados 7 machos e 4 fêmeas, com peso aproximado de $19,28 \pm 7,5$ kg,

A média de duração da ação anestésica observada foi de 25 minutos para a tetracaína e 15 minutos para a proparacaína, ambos os tempos para a posologia utilizando uma única gota (Figura 3.1).

No GT, comparando ambos os olhos, apesar de haver tendência de a posologia com duas gotas aumentar o efeito anestésico em 5 minutos, não houve diferença significativa. Já para o GP, houve diferença estatística entre as duas posologias (aos 25min, $p < 0,05$), com aumento de 5 minutos no tempo de ação para a instilação de duas gotas.

O GP teve início de atividade anestésica mais rápida ($T_5 - p < 0,05$), apresentando pico anestésico já na primeira avaliação aos 5 minutos, independente da posologia, enquanto GT apresentou pico de ação aos 10 e 15 minutos (OD e OS, respectivamente), porém uma ação mais fugaz, tanto quando foram utilizadas duas gotas (de 35 a 45 min – $p < 0,05$), quanto com uma única gota (de 25 a 40 – $p < 0,05$).

A pressão intra-ocular não apresentou divergências entre as posologias em ambos os grupos (Figura 3.2). Quando comparado os dois colírios, foi observada diferença significativa, com menor pressão ocular no olho esquerdo (de 30 aos 40 min – $p < 0,05$) e no olho direito no GT (de 50 a 55 minutos – $p < 0,05$).

Os grupos não apresentaram homogeneidade no tamanho do diâmetro pupilar antes da experimentação (T_0), porém não foi observado discrepâncias no diâmetro ocular (Figura 3.3) e no teste lacrimal de Schirmer (Figura 3.4), tanto entre grupos quanto entre posologias.

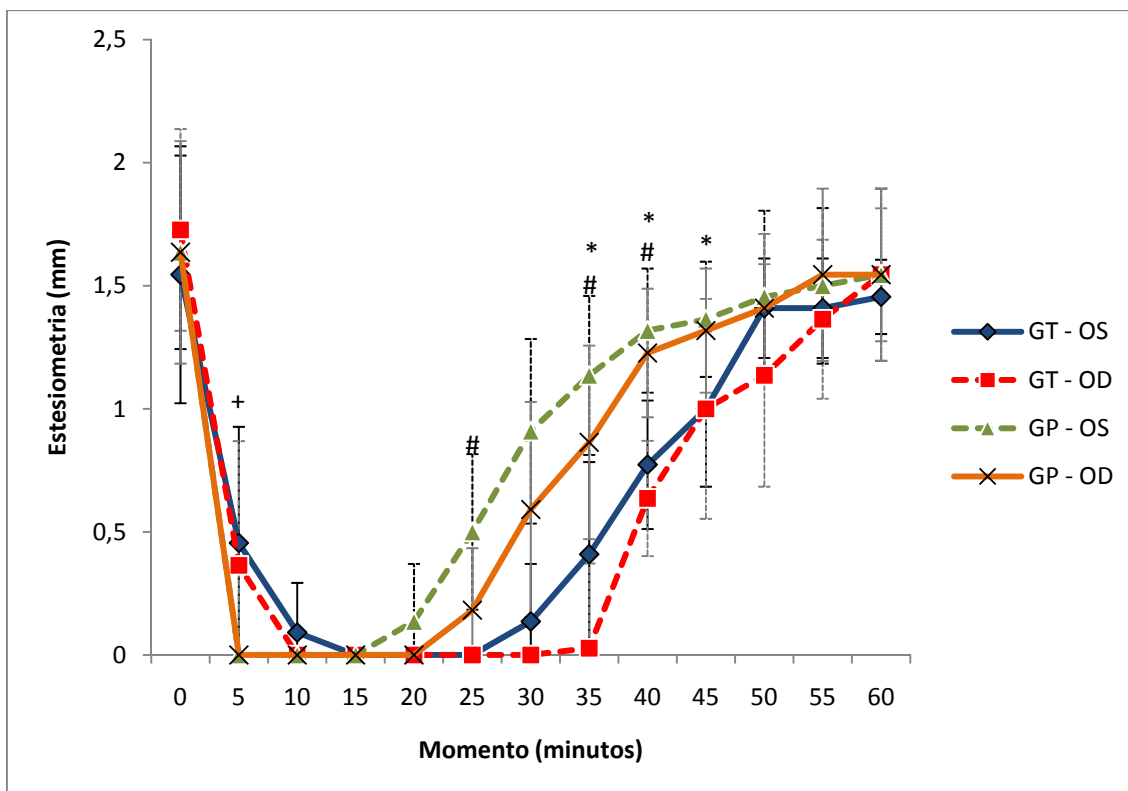


Figura 3.1 – Valores da sensibilidade da córnea de cães aferidos por estesiometro de Cochet-Bonnet para animais tratados com o colírio de tetracaína 1% associada a fenilefrina 0,1%, na posologia de uma gota (GT-OS) e na posologia de duas gotas, com intervalo de 1 min entre gotas (GT-OD) e para animais tratados com colírio de proparacaína 0,5%, na posologia de uma gota (GP-OS) e na posologia de duas gotas, com pausa de 1 min entre instilações (GP-OD). O momento 0 corresponde a avaliação antes da instilação. + acima dos momentos evidencia diferença estatística ($p < 0,05$) entre GT e GP. # acima dos momentos evidencia diferença significativa ($p < 0,05$) entre GT-OS e GP-OS. * acima dos momentos evidencia diferença significativa ($p < 0,05$) entre GT-OD e GP-OD.

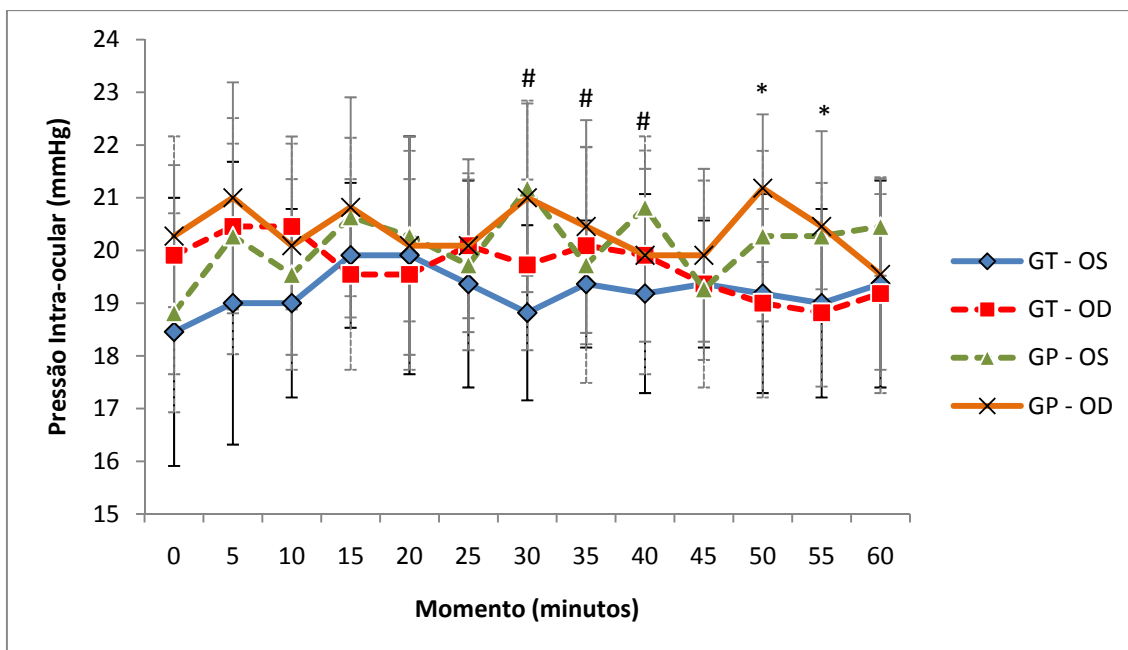


Figura 3. 2 – Pressão intra-ocular de cães aferida usando tonômetro de Schiøtz para animais tratados com o colírio de tetracaína 1% associada a fenilefrina 0,1%, na posologia de uma gota (GT-OS) e na posologia de duas gotas, com intervalo de 1 min entre gotas (GT-OD) e para animais tratados com colírio de proparacaína 0,5%, na posologia de uma gota (GP-OS) e na posologia de duas gotas, com pausa de 1 min entre instilações (GP-OD). O momento 0 corresponde a avaliação antes da instilação. # acima dos momentos evidencia diferença significativa ($p < 0,05$) entre GT-OS e GP-OS. * acima dos momentos evidencia diferença significativa ($p < 0,05$) entre GT-OD e GP-OD.

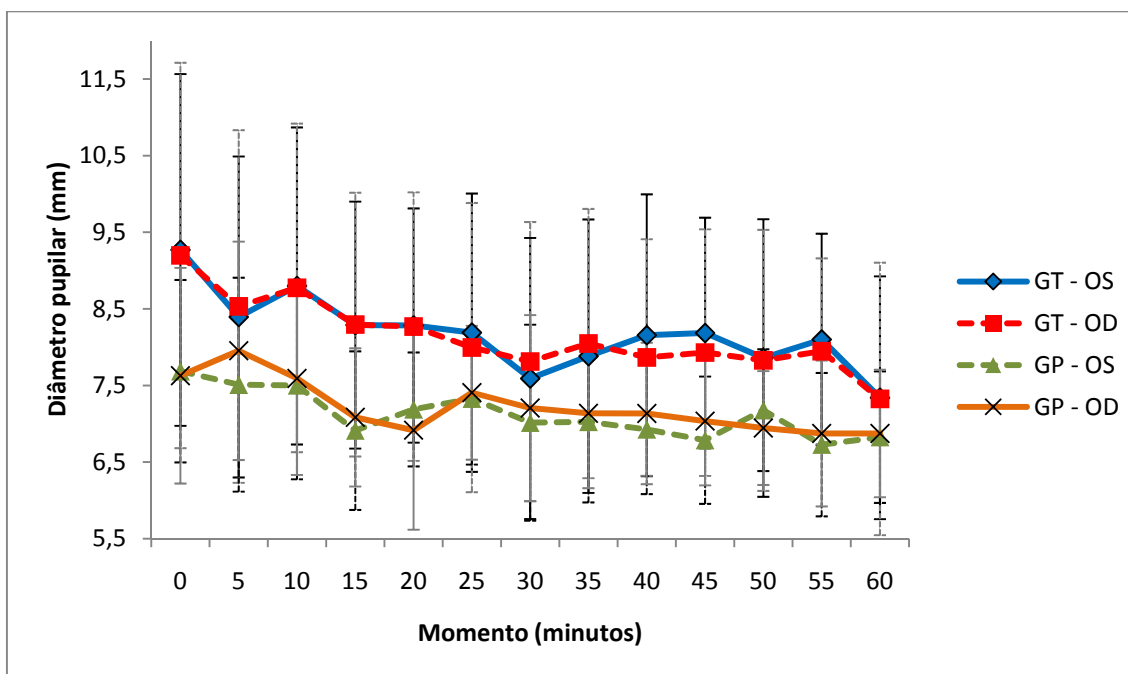


Figura 3.3 – Diâmetro ocular observado em cães mensurados por paquímetro digital em animais tratados com o colírio de tetracaína 1% associada a fenilefrina 0,1%, na posologia de uma gota (GT-OS) e na posologia de duas gotas, com intervalo de 1 min entre gotas (GT-OD) e para animais tratados com colírio de proparacaína 0,5%, na posologia de uma gota (GP-OS) e na posologia de duas gotas, com pausa de 1 min entre instilações (GP-OD). O momento 0 corresponde a avaliação antes da instilação.

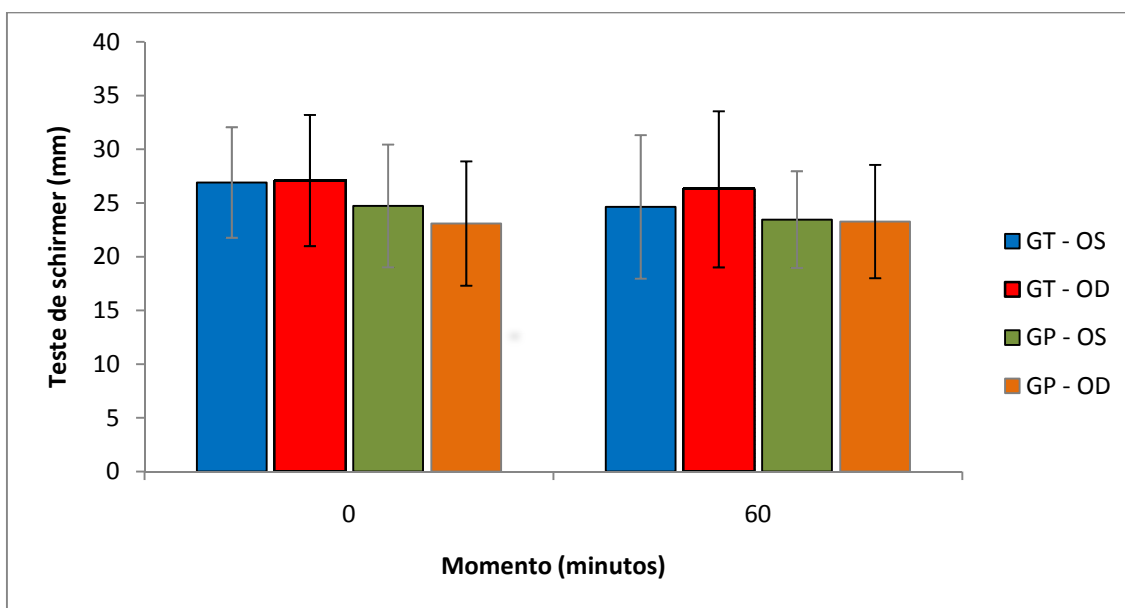


Figura 3.4 – Teste lacrimal de Schirmer em cães tratados com o colírio de tetracaína 1% associada a fenilefrina 0,1%, na posologia de uma gota (GT-OS) e na posologia de duas gotas, com intervalo de 1 min entre gotas (GT-OD) e para animais tratados com colírio de proparacaína 0,5%, na posologia de uma gota (GP-OS) e na posologia de duas gotas, com pausa de 1 min entre instilações (GP-OD). O momento 0 corresponde a avaliação antes da instilação e o momento 60 ao término das avaliações.

Ocorreu diminuição do reflexo fotomotor no GT, em três animais em ambos os olhos e em um animal apenas no olho direito, de 5 aos 20 min ($p < 0,05$), porém sem diferença entre as posologias. Não foi observado diminuição de reflexo fotomotor no GP.

A quemose foi evidenciada como reação adversa no GT em três animais bilateralmente e em um animal apenas no olho direito, sem diferença entre as posologias, mas com significância entre os grupos ($p < 0,01$). No GP nenhum cão apresentou quemose.

3.6. DISCUSSÃO

O rápido início de ação e a ausência de reação tecidual tornaram a proparacaína o anestésico local mais utilizado na oftalmologia. O tempo de latência da proparacaína em cães é de aproximadamente 30 a 60 segundos, perdurando seus efeitos entre 10 a 20 minutos (Stiles et al., 2001). A instilação de duas gotas de proparacaína 0,1%, com intervalo de um minuto entre cada gota, aumentou o tempo de ação para 25 minutos (Herring et al., 2005). Estes

resultados são semelhantes com os deste experimento, com um tempo médio de ação de 15 minutos com a instilação de uma gota e 20 minutos com duas gotas. O aumento no tempo de anestesia da córnea com a instilação de uma gota adicional deve-se, provavelmente, a simples aumento da concentração da droga na córnea e tecidos adjacentes.

Em pesquisas com outras espécies, a proparacaína apresentou duração média de 10 minutos (Bartfield et al., 1994) e 11 minutos (Weiss e Goren, 1991) em seres humanos, 10 minutos em coelhos (Seabaugh et al., 1993), 25 minutos em gatos (Binder e Herring, 2006) e 25 minutos em cavalos (Kalf et al., 2008).

Em um estudo clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego comparando colírios de proparacaína e tetracaína a 0,5% em pessoas, o efeito anestésico da proparacaína durou 1,3 minutos a mais que a tetracaína (Bartfield et al. 1994). Neste estudo, de maneira contrária, a comparação entre as duas formulações comerciais de colírio anestésico mais utilizadas mostrou que a tetracaína apresentou uma ação com duração aproximada de 5 minutos a mais que a proparacaína. Este fato deve-se a presença da fenilefrina associada à tetracaína no colírio comercial, um simpatomimético que induz vasoconstrição local, aumentando o tempo de ação do anestésico local (Fukuda et. al., 1994). Como no Brasil existe apenas a solução comercial contendo tetracaína 1% associada à fenilefrina 0,1%, não houve interesse em observar os efeitos da tetracaína isoladamente.

Os anestésicos locais dessensibilizam a córnea, bloqueando o componente aferente do reflexo normal, prevenindo a secreção reflexa das glândulas lacrimais e da terceira pálpebra, diminuindo assim a produção lacrimal (Hamor et al., 2000). De acordo com Patton e Robinson (1974), a diminuição da produção lacrimal proporcionada pela ação dos anestésicos locais é responsável por aumentar a biodisponibilidade da droga nos tecidos da córnea. Desta forma, essa seria uma possível explicação para o aumento no tempo de ação anestésica encontrado na posologia de duas gotas. Não foi detectado, porém, a diminuição da produção lacrimal em nenhum dos grupos, apesar de que foi comparado o teste de Schirmer antes da instilação e após 60 minutos, quando não havia mais atividade dos anestésicos locais.

Existe uma tendência à diminuição na pressão intraocular promovida por anestésicos locais provavelmente pela redução na tensão das pálpebras e músculos auxiliares do globo ocular (Ehongo et al., 2009). Diferente do estudo realizado por Almubrad e Ogbuehi (2007) em seres humanos, no qual foi constatado uma redução significativa da pressão intraocular de 0,9 mmHg após dois minutos da instilação da proparacaína e de 0,8 mmHg após a instilação de oxibuprocaína, foi constatado um aumento de 0,9 mmHg com o uso da proparacaína e 0,5 mmHg com a tetracaína na pressão intraocular nos cães após 5 minutos, sem significativa estatística, porém, com o valor basal. Este resultado também diverge dos obtidos em pessoas com outros dois anestésicos locais, a oxibuprocaína e betoxicaína, no qual se verificou diminuição significativa da pressão intraocular (Baudouin e Gastaud, 1994).

O aumento da espessura da córnea pode levar a uma leitura tonométrica maior que a real (Ko et al., 2005). A instilação de uma gota de proparacaína 0,5% é capaz de aumentar, de maneira transitória, a espessura da córnea (Herse e Siu, 1992; Nam et al., 2006), de maneira que pode-se esperar uma leitura de pressão intra-ocular maior.

A menor pressão intra-ocular observada com o uso de tetracaína, quando comparada a proparacaína, logo após o fim da ação terapêutica das drogas pode ter ocorrido pelo maior tempo de ação da tetracaína, promovendo maior tempo de recuperação do tônus de pálpebras e músculos acessórios do globo ocular.

Não ocorreu midríase nem alteração na pressão intraocular devido à fenilefrina neste estudo, visto que sua concentração quando associada à tetracaína é de 0,1%. A fenilefrina é amplamente utilizada como midriático na rotina hospitalar formulada a 10%, 100 vezes maior do que a presente no colírio anestésico. Mesmo nessa maior concentração, porém, pode não promover dilatação pupilar adequada. A concentração de 10% não foi suficiente para promover midríase nos gatos (Trinavarat e Pituksung, 2009).

O colírio de fenilefrina na concentração de 10% não altera também a pressão intraocular de pessoas sem alterações oftálmicas e naquelas com glaucoma de ângulo aberto (Marchini et al., 2003), também em gatos clinicamente sadios (Stadtbäumer et al., 2006).

A fenilefrina, porém, mesmo em concentrações baixas, como 0,1%, é uma droga potencialmente alérgica que pode desencadear blefarconjuntivites tanto de maneira imediata quanto tardia. Além disso, em seres humanos a tetracaína promove mais dor ou desconforto que a proparacaína (Bartfield et al. 1994; Shafi e Koay, 1998).

Quanto maior o contraste de pH do colírio anestésico com 7,4 (pH fisiológico), maior é a irritação dos tecidos oculares (Lawrenson et al, 1998). A proparacaína apresenta um pH médio de 4,8 (Garcia-Arumi et al., 2007), já o da tetracaína é de 4,54 (Weaver et al., 2003), fato que gera maior dor ocular e reações adversas.

Existem pequenas diferenças estruturais entre as duas drogas. A tetracaína é um éster para-aminobenzóico, já a proparacaína é um éster meta-aminobenzóico. A implicação dessa sutil diferença não é bem definida, mas sabe-se que a tipo de estrutura éster pode estar ligado ao desenvolvimento de reações alérgicas (Lawrenson et al., 1998). Tanto a capacidade alergogênica da fenilefrina e da tetracaína, como a maior acidez da tetracaína podem explicar a alta ocorrência de quemose nos animais deste grupo.

Existe uma tendência ao uso da solução comercial de tetracaína na medicina veterinária brasileira. Um motivo pode ser a necessidade de conservação resfriada da proparacaína. Esta pesquisa, porém, demonstra que a proparacaína apresenta menor reação tecidual ocular, devendo ser indicada tanto em procedimentos diagnósticos como cirúrgicos.

O colírio de tetracaína associado com a fenilefrina promove uma ação dez minutos mais longa que o de proparacaína e a aplicação de duas gotas com intervalo de um minuto entre gotas aumenta o tempo de ação do anestésico em 5 minutos com a proparacaína, mas não com a tetracaína. A anestesia tópica da córnea com proparacaína mostrou menor reações adversas.

3.7. REFERÊNCIAS

ALMUBRAD, T.M.; OGBUEHI, K.C. Clinical investigation of the effect of topical anesthesia on intraocular pressure. **Clinical Ophthalmology**, v.1, n.3, 2007.

ANNINGER, W.; FORBES, B.; QUINN, G.; SCHREINER, M. The effect of topical tetracaine eye drops on emergence behavior and pain relief after strabismus surgery. **Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, v.11, 2007.

BARTFIELD, J.M.; HOLMES, T.J.; RACCIO-ROBAK, N. A comparison of proparacaine and tetracaine eye anesthetics. **Academic Emergency Medicine**, v.1, n.4, 1994.

BAUDOQUIN, C.; GASTAUD, P. Influence of topical anesthesia on tonometric values of intraocular pressure. **Ophthalmologica**, v.208, 1994.

BINDER, D.R.; HERRING, I.P. Duration of corneal anesthesia following topical administration of 0,5% proparacaine hydrochloride solution in clinically normal cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.10, 2006.

CAREL, R.S.; KORCZYN, A.D.; BOYMAN, R. Amethocaine and intraocular pressure. **Ophthalmic Research**, v.11, 1979.

EHONGO, A.; DE MAERTELAER, V.; POURJAVAN, S. Effect of topical corneal anaesthesia on ocular response analyzer parameters: pilot study. **International Ophthalmology**, v.29, 2009.

GRANT, R.L.; ACOSTA, D. Comparative toxicity of tetracaine, proparacaine and cocaine evaluated with primary cultures of rabbit corneal epithelial cells. **Experimental Eye Research**, v.58, 1994.

HERRING, I.P.; BOBOFCHAK, M.A.; LANDRY, M.P.; WARD, D.L. Duration of effect and effect of multiple doses of topical ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n.1, 2005.

HERSE, P; SIU, A. Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. **Acta Ophthalmologica**, v.70, 1992.

KALF, K.L.; UTTER, M.E.; WOTMAN, K.L. Evaluation of duration of corneal anesthesia induced with ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride by use of a Cochet-Bonnet aesthesiometer in clinically normal horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.69, n.12, 2008.

KO, Y.C.; LIU, C.J.; HSU, W.M.; Varying effects of corneal thickness on intraocular pressure measurements with different tonometers. **Eye**, v.19, 2005.

LAM, A.K.C.; CHEN, D. Effect of proparacaine on central corneal thickness values: Na evaluation using noncontact specular microscopy and pentacam. **Cornea**, v.26, 2007.

LAWRENSON, J.G.; EDGAR, D.F.; TANNA, G.K.; GUDGEON, A.C. Comparison of the tolerability and efficacy of unit-dose, preservative-free topical ocular anaesthetics. **Ophthalmic & Physiological Optics**, v.18, n.5, 1998.

MARCHINI, G.; BABIGHIAN, S.; TOSI, R.; PERFETTI, S.; BONOMI, L. Comparative study of the effects of 2% ibopamine, 10% phenylephrine, and 1% tropicamide on the anterior segment. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. v.44, n.1, 2003.

MARFURT, C.F.; MURPHY, C.J.; FLORCZAK, J.L. Morphology and Neurochemistry of Canine Corneal Innervation. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.42, n.10, 2001.

NAM, S.M.; LEE, H.K.; KIM, E.K.; SEO, K.Y. Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics: proparacaine versus oxybuprocaine. **Cornea**, v.25, 2006.

PAGE, M.A.; FRAUNFELDER, F.W. Safety, efficacy, and patient acceptability of lidocaine hydrochloride ophthalmic gel as a topical ocular anesthetic for use in ophthalmic procedures. **Clinical Ophthalmology**, v.3, 2009.

PATTON, T.F.; ROBINSON, J.R. Influence of topical anesthesia on tear dynamics and ocular drug bioavailability in albino rabbits. **Journal of Pharmacological Sciences**, v.64, 1975.

RAYSON-PEYRON, N.; DU THANH, A.; DEMOLY, P.; GUILLOT, B. Long-lasting allergic contact blepharoconjunctivitis to phenylephrine eyedrops. **Allergy**, v.64, 2009.

SEABAUGH, V.M.; CHAMBERS, W.A.; GREEN, S.; GUPTA, K.C.; HILL, R.N.; HURLEY, P.M.; LAMBERT, L.A.; LEE, C.C.; LIU, P.T.; LOWTHER, D.K.; ROBERT, C.D.; SPRINGER, J.A.; WILCOX, N.L. Use of ophthalmic anaesthetics. **Food and Chemical Toxicology**, v.31, n.2, 1993.

SHAFI, T.; KOAY, P. Randomised prospective masked study comparing patient comfort following the instillation of topical proxymetacaine and amethocaine. **British Journal of Ophthalmology**, v.82, 1998.

STADTBÄUMER, K.; FROMMLET, F.; NELL, B. Effects of myn intraocular pressure and pupil size in the normal feline eye. **Veterinary Ophthalmology**, v.9, n.4, 2006.

STILES, J.; KROHNE, S.; RANKIN, A.; CHANG, M. The efficacy of 0.5% proparacaine stored at room temperature. **Veterinary Ophthalmology**, v.4, n.3, 2001.

WEAVER, C.S.; RUSYNIAK, D.E.; BRIZENDINE, E.J.; ABELS, S.; SOMERVILLE, G.G.; HOWARD, J.D.; ROOT, T. A prospective, randomized, double-blind comparison of buffered versus plain tetracaine in reducing the pain of topical ophthalmic anesthesia. **Annals of Emergency Medicine**, v.41, n.6, 2003.

WEISS, J.S.; GOREN, M.B. The effect of corneal hypesthesia on the duration of proparacaine anesthetic eyedrops. **American Journal of Ophthalmology**, v.112, 1991.

4. AVALIAÇÃO CLÍNICA DO USO DE MORFINA PERIBULBAR EM CÃES

4.1. RESUMO

A maioria dos pacientes submetidos a intervenções oculares apresentam inflamação e dor pós-operatória. Existem raros dados de literatura sobre opióides na periórbita, porém seu uso pode contribuir no controle da dor ocular. Este trabalho teve como objetivo avaliar a resposta a estímulos nociceptivos no bulbo ocular após a administração de morfina por via peribulbar em cães. Vinte e dois animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo Morfina (GM), ao qual foi administrado morfina (10 mg/ml) por via peribulbar exclusivamente no olho direito na dose de 0,2 mg/kg e 0,2 ml/kg de solução de NaCl 0,9% por via intramuscular; e Grupo Controle (GC), o qual recebeu 0,2 mg/kg de morfina por via intramuscular e 0,2 ml/kg de solução salina peribulbar no olho direito. Para a realização da injeção peribulbar, os animais foram anestesiados com propofol (5mg/kg). Foram mensurados, em ambos os olhos, a sensibilidade corneal utilizando estesiômetro de Cochet-Bonnet, pressão intraocular, reflexos consensual e fotomotor e o diâmetro pupilar. Também foram avaliadas frequências cardíaca e respiratória e pressão arterial não invasiva. As avaliações foram realizadas antes da injeção e prosseguiram com intervalo de 15 minutos até completar 4 horas, exceto a estesiometria que foi mensurada por 24 horas. O teste lacrimal de Schirmer foi realizado antes da injeção, duas e quatro horas após. A análise estatística se deu por meio do teste t para comparação entre grupos, ANOVA para comparação dentro do mesmo grupo, empregando teste *post-hoc* de Tukey-Kramer, exceto para os dados de reflexos, em que foi empregado o teste qui-quadrado. Não foi evidenciada diferença significativa para os valores de pressão intraocular, frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, diâmetro pupilar, produção lacrimal e reflexos. No grupo morfina, no olho direito, foi observado incremento na redução da sensibilidade corneal induzida pelo propofol. Na ausência de dor, a injeção peribulbar de morfina não promoveu maiores efeitos que a aplicação intramuscular da mesma.

Palavras chave: estesiometria, opioide, periorbita

4.2. ABSTRACT

Most patients have undergone eye operations inflammation and postoperative pain. There are few published data on the periorbital opioids, but their use can contribute to the control of ocular pain. This study aimed to evaluate the response to noxious stimulation in the eyeball after administration of peribulbar morphine in dogs. Twenty-two animals were randomly divided into two groups: morphine (GM), which was administered morphine (10 mg/ml) by peribulbar exclusively in the right eye at a dose of 0.2 mg / kg and 0.2 ml/kg 0.9% NaCl intramuscularly and a Control Group (CG), which received 0.2 mg / kg of morphine intramuscularly and 0.2 ml / kg saline peribulbar the right eye. To perform a peribulbar injection, the animals were anesthetized with propofol (5mg/kg). Were measured in both eyes, corneal sensitivity using a Cochet-Bonnet esthesiometer, intraocular pressure, and consensual reflexes fotomotor and pupil diameter. Were also evaluated for heart and respiratory rates and blood pressure noninvasively. Evaluations were performed before injection and continued at intervals of 15 minutes until 4 hours, except that esthesiometry was measured for 24 hours. The Schirmer tear test was performed before the injection, two and four hours later. Statistical analysis was done by ANOVA for comparison between groups, t test for comparison within the same group, using post-hoc Tukey-Kramer, except for data of reflections, which was used in the chi-square. There was no significant difference in the values of intraocular pressure, heart and respiratory rates, blood pressure, pupil size, tear production and reflections. In the morphine group, the right eye, there was an increase in reducing corneal sensitivity induced by propofol. In the absence of pain, peribulbar injection of morphine did not cause greater effects than intramuscular.

Keywords: esthesiometry, opioids, periorbital

4.3. INTRODUÇÃO

As intervenções no globo ocular geram dor, desconforto, irritação e inflamação, fatores que implicam tanto na dificuldade cirúrgica quanto na cicatrização e recuperação pós-operatória (KATZ et al., 2000). As

ceratectomias fototerapêuticas, por exemplo, são acompanhadas de dor intensa que se torna muito evidente 24 horas após a intervenção cirúrgica, seguida de congestão nasal, lacrimejamento e fotofobia (GALLAE et al., 2007). Mesmo em pacientes humanos submetidos à remoção de catarata, em que todo procedimento é realizado sob anestesia local ou locorregional, há relato de dor e desconforto quando a caneta de facoemulsificação é inserida na câmara anterior do olho (LAFOCO et al., 2008).

Apesar do grande avanço nas técnicas operatórias oftálmicas, particularmente na cirurgia corretiva de catarata, tais como o emprego de incisões menores e uso de facoemulsificação, a maioria dos pacientes submetidos a intervenções oculares apresentam inflamação pós-operatória (KORENFELD et al., 2009). O trauma cirúrgico pode alterar a dinâmica fisiológica do olho, levando à inflamação e dor. A dor pós-operatória pode persistir durante semanas ou meses (GALLAE et al., 2007).

As técnicas anestésicas de bloqueios locais e regionais têm sido amplamente utilizadas na prática anestesiológica moderna. A anestesia local constitui uma alternativa à anestesia geral ou um sinergismo promovendo diminuição das doses dos anestésicos gerais (maior segurança), inibição de estímulos nocivos, balanceamento da anestesia e analgesia trans e pós-operatória (INTELIZANO et al., 2006).

A associação dos opióides nas técnicas anestésicas locais proporciona diminuição das doses dos fármacos requeridos, analgesia preemptiva, menor dor pós-operatória e melhor recuperação (JIN e CHUNG, 2001; BRILL et al., 2003). A deposição neuroaxial de opióides tem maior potência e duração, menor necessidade diária, menor depressão do sistema nervoso central e menos efeitos colaterais do que os opióides sistêmicos (SKARDA e TRANQUILLI, 2007).

Os opióides promovem seus efeitos após ligação com receptores específicos, localizados principalmente no sistema nervoso central (encéfalo e meninges), nervos periféricos, sistema nervoso autônomo e articulações (STEIN et al. 1993).

Baseado no trabalho de TAO et al. (2000), HEMMERLING et al. (2000) realizaram um trabalho com o uso de opióides retrobulbares em pessoas. Neste trabalho, utilizaram morfina aplicada por via retrobulbar através de

cateter em comparação com morfina aplicada por via subcutânea em 36 pacientes submetidos a cirurgias oculares. Não foi evidenciada nenhuma diferença entre os dois grupos, tanto para a dor pós-operatória quanto para os efeitos anti-inflamatórios da morfina. Porém, este estudo usou apenas padrões de avaliação clínicos e subjetivos, além de extrapolar que há a presença de receptores opióides no espaço retrobulbar.

Este trabalho teve como objetivo avaliar a resposta a estímulos nociceptivos no bulbo ocular após a administração de morfina por via peribulbar ou sistêmica em cães.

4.4. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética de uso de animais do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná, por meio do protocolo número 022/2009.

Vinte e dois animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo Morfina (GM), ao qual foi administrado morfina 0,1% por via peribulbar exclusivamente no olho direito, na dose de 0,2 mg/kg e 0,2 ml/kg de solução de NaCl 0,9% por via intramuscular; e Grupo Controle (GC), o qual recebeu 0,2 mg/kg de morfina por via intramuscular e 0,2 ml/kg de solução salina peribulbar no olho direito. Tanto o aplicador como os examinadores desconheciam a qual grupo pertencia o cão estudado. Para a realização da injeção peribulbar, os animais foram anestesiados com propofol (5mg/kg) e receberam única punção com agulha hipodérmica 25 x 7 junto à borda ínfero-externa da órbita, próximo ao canto temporal do globo ocular.

Foi mensurado em ambos os olhos a sensibilidade corneal utilizando estesiômetro de Cochet-Bonnet (Luneau Ophtalmologie, França), o valor do maior comprimento que desencadeava resposta de retração do globo ocular ou movimento de piscar, a pressão intraocular, usando tonômetro de Schiotz (Miltex, Alemanha), reflexos consensual e fotomotor e o diâmetro pupilar com paquímetro digital (Vonder Ferramentas, Brasil).

Também foram avaliadas as frequências cardíaca e respiratória e a pressão arterial não invasiva pelo método oscilométrico, utilizando monitor multiparamétrico (PM 8000 - Mindray, China).

As avaliações foram realizadas antes da administração e prosseguiram com intervalo de 15 minutos até 4 horas, exceto a sensibilidade corneal que foi mensurada de 5 em 5 minutos até 1 hora, passando para intervalos de 15 minutos até 4 horas e terminando com avaliações 6, 12 e 24 horas após a aplicação. O teste lacrimal de Schirmer (Ophthalmos Farmacêutica, Brasil) foi realizado antes da injeção, 2 e 4h após.

A análise estatística se deu por meio da ANOVA para comparação entre diferentes momentos dentro do mesmo grupo empregando teste *post-hoc* de Tukey-Kramer, e teste t para comparação entre os dois grupos, exceto para os dados de reflexos, em que foi empregado o teste qui-quadrado.

4.5. RESULTADOS

Não foi evidenciada diferença significativa para os valores de pressão intraocular (Figura 4.1), frequências cardíaca (Figura 4.2) e respiratória (Figura 4.3), pressões arterial sistólica (Figura 4.4), diastólica (Figura 4.5) e média (Figura 4.6), diâmetro pupilar (Figura 4.7), produção lacrimal (Figura 4.8) e reflexos.

No olho em que ocorreu a aplicação da injeção peribulbar foi observado diminuição significativa ($P < 0,05$) da sensibilidade da córnea no GM, quando comparado aos demais grupos, até 15 minutos após a aplicação. Não foi observada diferença estatística entre os grupos após 20 minutos da aplicação (Figura 4.9).

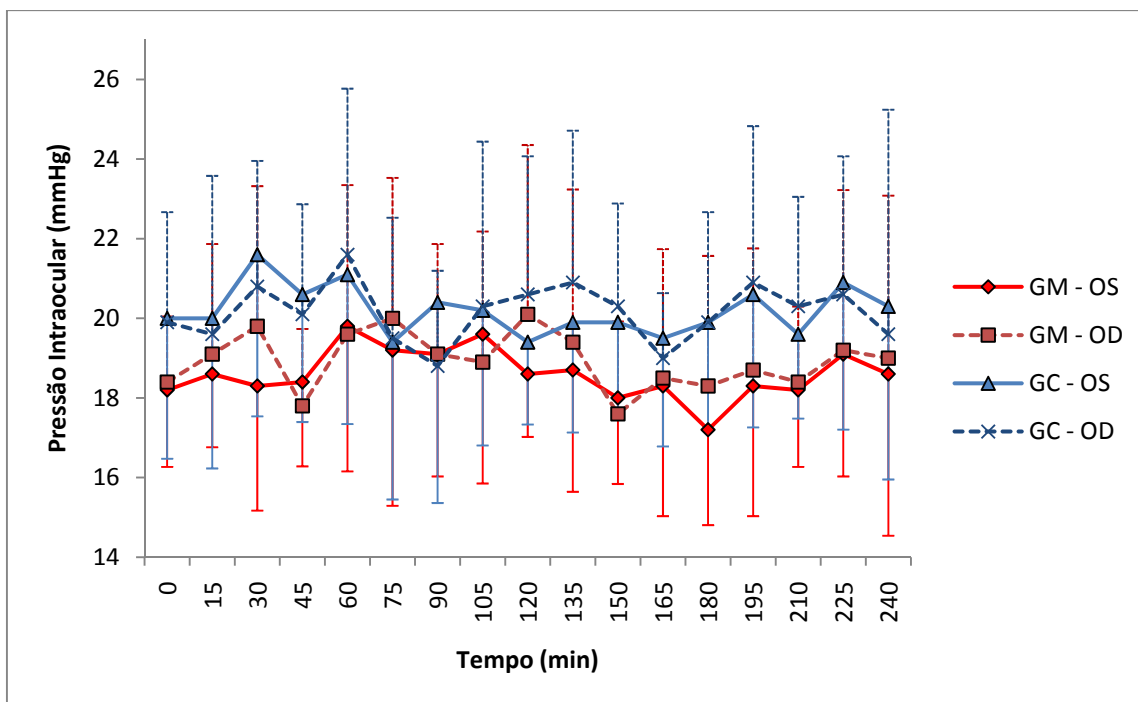


Figura 4.1 – Valores encontrados na avaliação tonométrica, com uso do tonômetro de Schiotz, em cães após a aplicação de solução salina peribulbar (GC-OD) ou morfina peribulbar (GM-OD) e no olho contralateral (esquerdo) - GC-OS e GM-OS. Os animais foram anestesiados com propofol (5 mg/kg) para realização da injeção.

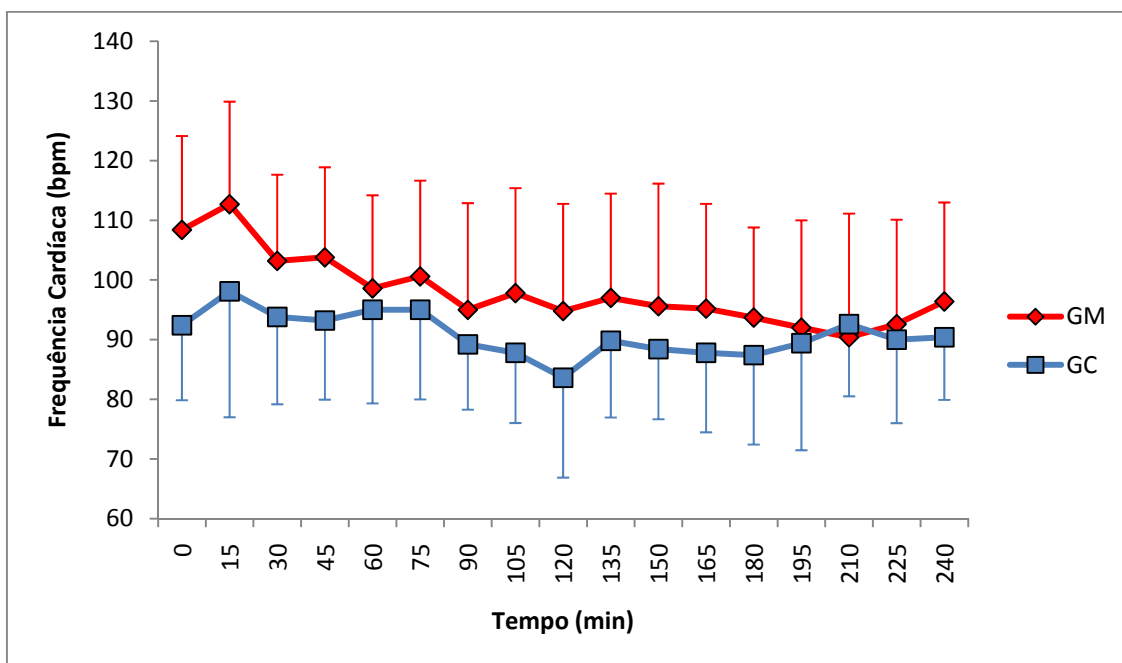


Figura 4.2 – Valores de frequência cardíaca de cães após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM). Os animais foram anestesiados com propofol (5 mg/kg) para realização da injeção.

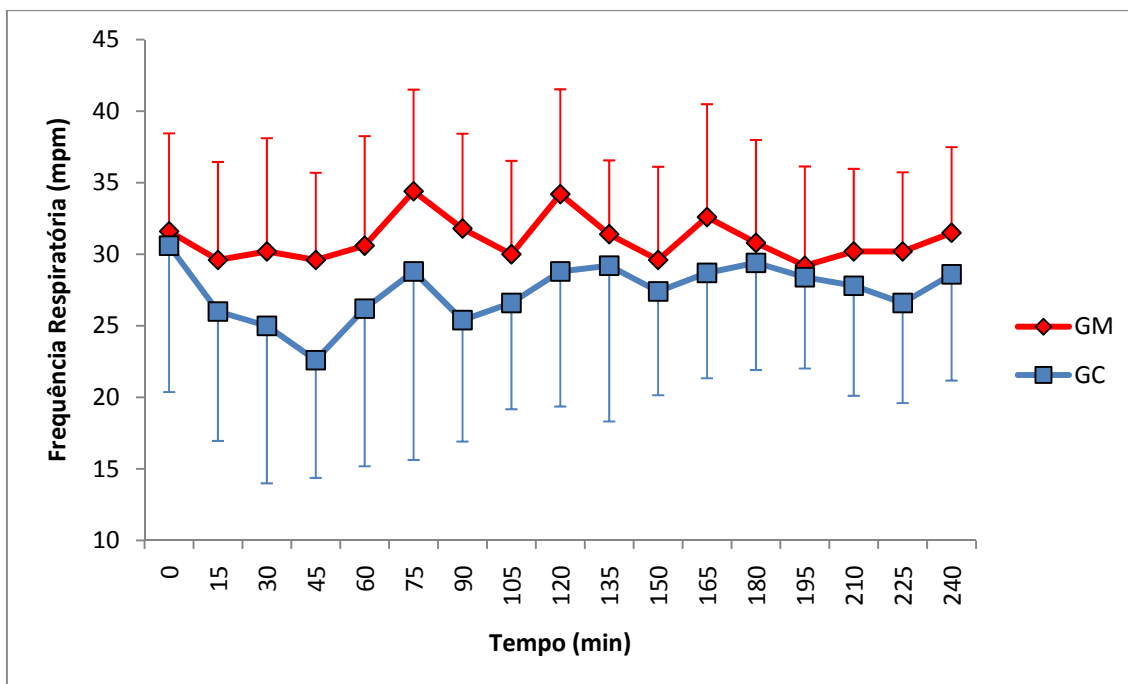


Figura 4.3 – Valores de frequência respiratória de cães após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM). Os animais foram anestesiados com propofol (5 mg/kg) para realização da injeção.

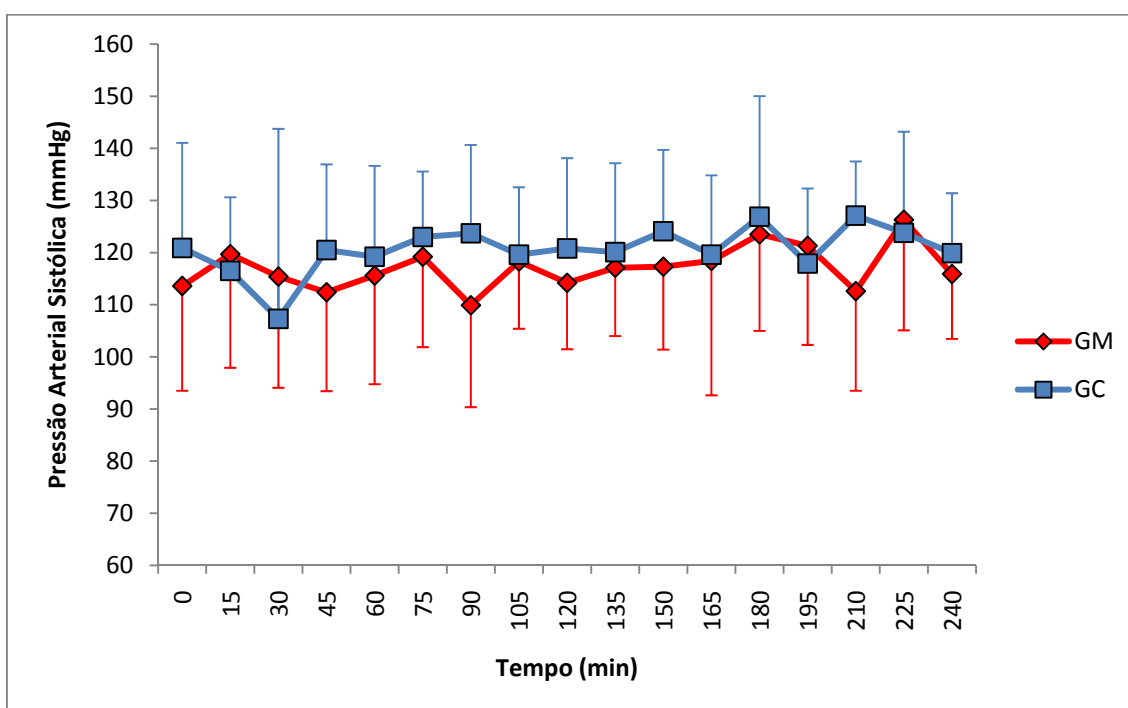


Figura 4.4 – Valores de pressão arterial sistólica em cães, com uso de monitor multiparamétrico, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM). Os animais foram anestesiados com propofol (5 mg/kg) para realização da injeção.

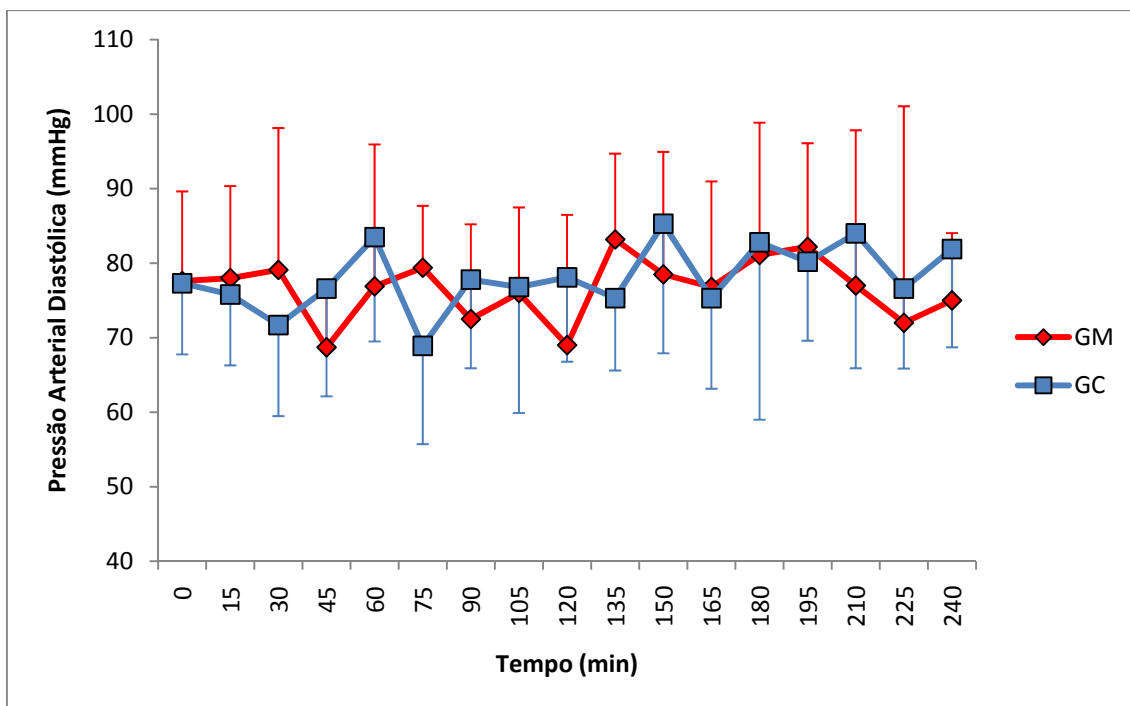


Figura 4.5 – Valores de pressão arterial diastólica em cães, com uso de monitor multiparamétrico, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM). Os animais foram anestesiados com propofol (5 mg/kg) para realização da injeção.

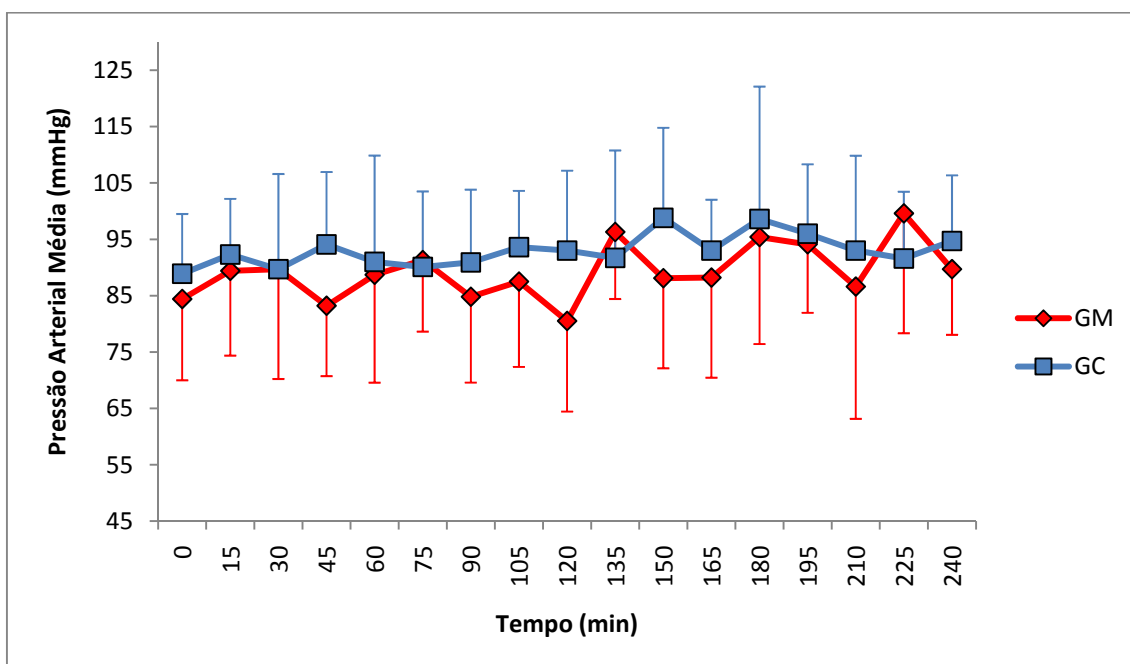


Figura 4.6 – Valores de pressão arterial média em cães, com uso de monitor multiparamétrico, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC) ou morfina peribulbar (GM). Os animais foram anestesiados com propofol (5 mg/kg) para realização da injeção.

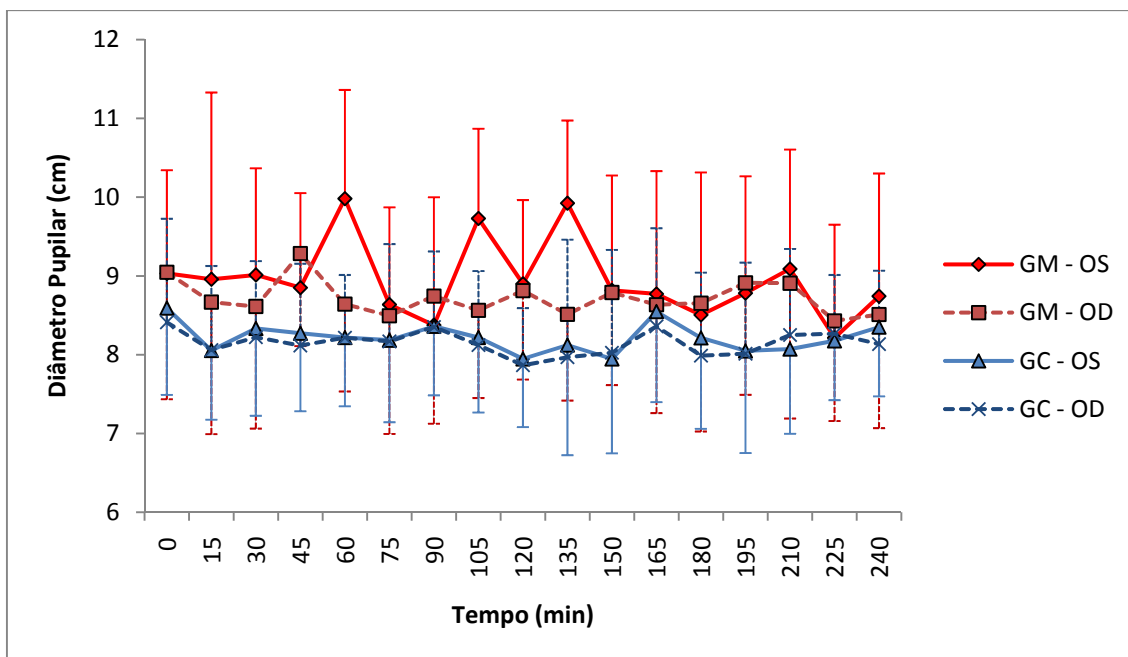


Figura 4.7 – Valores de diâmetro pupilar de cães, avaliados com paquímetro digital, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC-OD) ou morfina peribulbar (GM-OD) e no olho contralateral (esquerdo) - GC-OS e GM-OS. Os animais foram anestesiados com propofol (5 mg/kg) para realização da injeção.

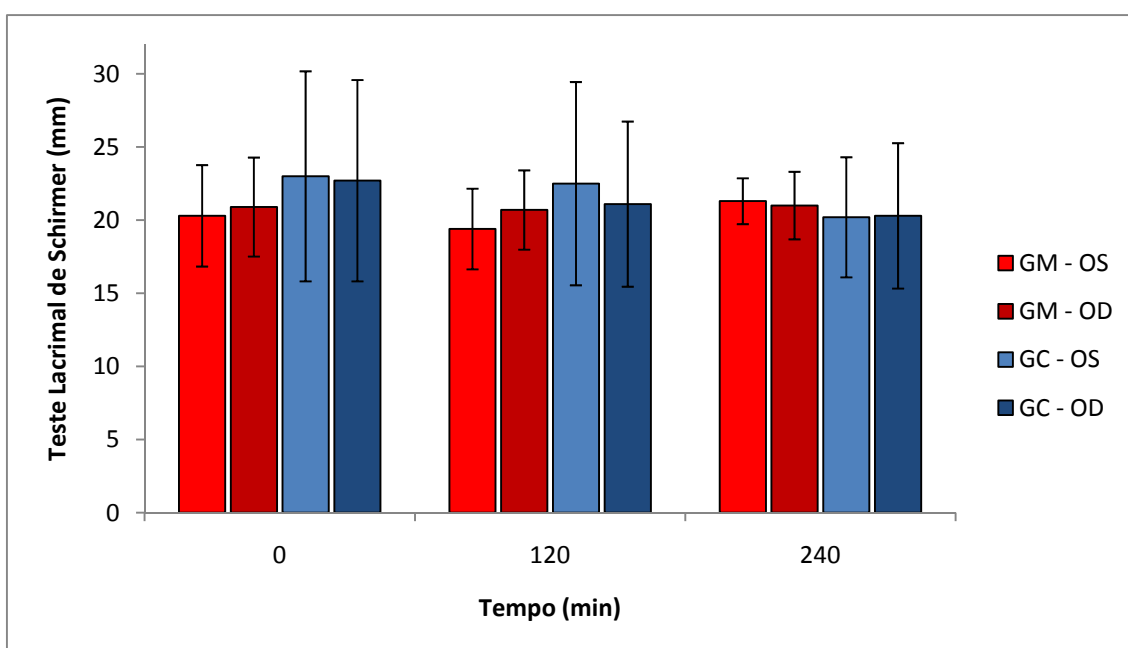


Figura 4.8 – Produção lacrimal no teste de Schirmer de cães após a aplicação de solução salina peribulbar (GC-OD) ou morfina peribulbar (GM-OD) e no olho contralateral (esquerdo) - GC-OS e GM-OS. Os animais foram anestesiados com propofol (5 mg/kg) para realização da injeção.

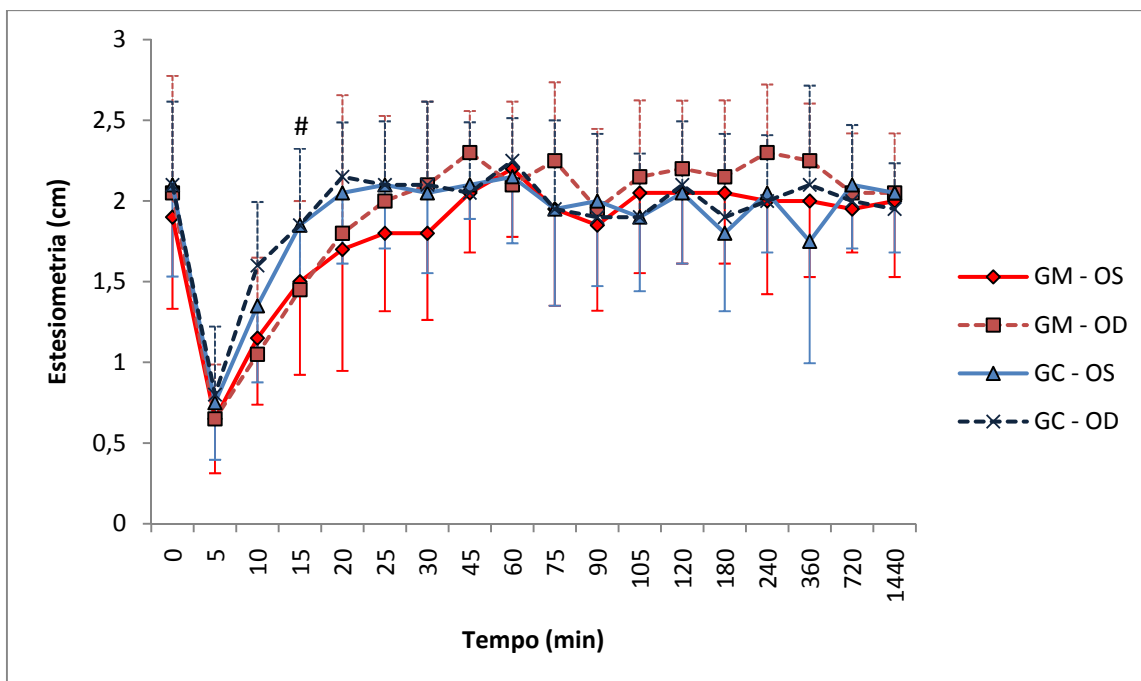


Figura 4.9 – Valores de sensibilidade corneal de cães, com uso de estesiômetro de Couchet-Bonnet, após a aplicação de solução salina peribulbar (GC-OD) ou morfina peribulbar (GM-OD) e no olho contralateral (esquerdo) - GC-OS e GM-OS. Os animais foram anestesiados com propofol (5 mg/kg) para realização da injeção. # acima dos momentos indica significância estatística ($p < 0,05$), comparando GM-OS com os demais grupos.

4.6. DISCUSSÃO

Injeções peribulbares notadamente aumentam a pressão intraocular (OLMEZ et al., 2004). Este aumento está intimamente ligado ao volume injetado, uma vez que volumes maiores induzem maior aumento de pressão (LUNG et al., 2006). O aumento na pressão é proveniente de compressão mecânica promovida pelo líquido injetado no espaço periorbital (SANDFORD et al., 1998). Neste estudo não foi observado incremento significativo na pressão intraocular. Este resultado também corrobora com os encontrados por WATKINS et al. (2001), no qual, mesmo usando altos volumes para a injeção peribulbar (10 ml), não foram encontradas elevações na pressão intraocular. Isto usualmente é explicado pela administração de anestésicos locais, que relaxam a musculatura e colaboram para evitar o aumento da pressão intraocular. O presente estudo em cães, porém, mesmo utilizando apenas morfina na dose de 0,2 mg/kg ou solução salina 0,2ml/kg, não evidenciou nenhum aumento significativo na pressão intraocular. A dose utilizada foi escolhida devido ao fato de que, quando opióides são administrados

diretamente em seu sítio de ação, como na analgesia epidural, por exemplo, estas drogas possuem a habilidade de promover um efeito mais duradouro e com menores efeitos colaterais com uma dosagem de 40 a 60% menor que aquelas tipicamente utilizadas pelas vias intravenosa ou intramuscular (PACHARINSAK et al., 2003). A deposição de opióides neuroaxial tem maior potência e duração, menor necessidade diária, menor depressão do sistema nervoso central e menos efeitos colaterais do que os opióides sistêmicos (SKARDA e TRANQUILLI, 2007).

A anestesia com propofol para a realização de bloqueio peribulbar permite a manutenção e estabilidade dos parâmetros hemodinâmicos, sem elevar a pressão intraocular (DAL et al., 2005), da mesma forma, não houve alterações nas frequências cardíacas e respiratória, na pressão arterial e tão pouco na pressão intraocular durante o período de sedação com propofol.

Dois diferentes estudos utilizando coelhos (BONFIGLIO et al., 2006; DORTCH-CARNES e RUSSEL, 2006) mostraram que a instilação tópica de 100 µg morfina produziu diminuição da pressão intraocular e promoveu miose nestes animais. Estes efeitos estão ligados à ativação de receptores μ intraoculares, os quais desencadeiam a inibição da síntese de óxido nítrico, substância fundamental na regulação do fluxo sanguíneo intraocular. Neste estudo, não foi observada alterações nesses parâmetros, com o uso de morfina tanto peribulbar quanto intramuscular, possivelmente pela menor concentração ocular atingida do fármaco quando administrada por estas vias.

O uso de bolus de 5mg/kg de propofol promoveu ausência de resposta ao estímulo corneal, perdurando até 10 minutos após a administração da injeção peribulbar e correspondente ao tempo de recuperação da anestesia pelo propofol. A administração da morfina no peribulbo prolongou a redução da sensibilidade corneal induzida pelo propofol.

A aplicação retrobulbar de morfina na dose total de 2 mg não evidencia diferenças na analgesia, quando comparada à administração de morfina subcutânea em pessoas submetidas à cirurgias intraoculares (HEMMERLING et al., 2000). Todavia, outro estudo evidenciou uma diferença significativa no alívio da dor pós-operatória em pessoas, com o efeito perdurando por até 24h na associação de 4 mg de morfina à lidocaína administrada peribulbar para

cirurgias de catarata, quando comparada apenas com a injeção de lidocaína (WISHAW et al., 2000).

No presente estudo, apesar da breve analgesia inicial, não foi evidenciado diferença na sensibilidade da córnea após 20 minutos da aplicação. A ativação de receptores opióides no nervo e quiasma ótico gerando analgesia ocular pode ser uma justificativa pra esse prolongamento da insensibilidade. Todos os tipos de receptores opióides são encontrados no núcleo óptico de ratos, sendo que há um aumento de receptores do tipo μ quando estes animais sofrem enucleação unilateral, levantando a hipótese que os opióides estão intimamente ligados à modulação da dor e inflamação periférica durante as cirurgias oculares (GIOLLI et al., 1990),.

A ligação de uma molécula opioide em seu receptor promove hiperpolarização, inibição da deflagração do potencial de ação e inibição pré-sináptica de neurotransmissores (GÓRNIAK, 2002). Além do efeito de modulação da dor, estudos apontam que os opióides possuem ação anti-inflamatória nos tecidos e neurônios periféricos, tanto mediados por ação direta no sistema nervoso central quanto por ação em receptores periféricos (STEIN, 1993; KAPITZKE et al., 2005).

Há uma forte evidência de que os opióides atuam de maneira periférica, ao contrário da tradicional crença de funcionamento exclusivo no sistema nervoso central (STEIN, 1993). A localização precisa dos receptores que fazem a mediação dos efeitos analgésicos periféricos é desconhecida, e além disso os opióides não conseguem atuar em alguns tecidos sadios, por exemplo, na córnea intacta. Duas explicações viáveis são que os opióides possuem um acesso facilitado aos receptores na presença de inflamação (ANTONIJEVIC et al., 1995) e que receptores opióides são transportados através do axônio para o local inflamado (HASSAN et al., 1993).

Sugere-se, portanto, que o estímulo nociceptivo inerente à aplicação peribulbar pode ter contribuído para uma curta ação prolongadora na diminuição da resposta corneal promovida pelo propofol, porém, a indisponibilidade de receptores opiodes pela inexistência de inflamação ou estímulo nociceptivo contínuo no peribulbo sadio de cães não permitiu a percepção dos efeitos analgésicos da morfina nesta via. Assim, clinicamente, a

morfina peribulbar não promoveu efeitos mais acentuados que por via intramuscular.

4.7. REFERÊNCIAS

ANTONIJEVIC, I.; MOUSA, S.A.; SCHAFER, M.; STEIN, C. Peri-neural defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. **Journal of Neuroscience**, v.15, p. 165-172, 1995.

BONFIGLIO, V.; BUCOLO, C.; CAMILLIERI, G.; DRAGO, F. Possible involvement of nitric oxide in morphine-induced miosis and reduction of intraocular pressure in rabbits. **European Journal of Pharmacology**, v.534, p.227-232, 2006.

BRILL, S.; GURMAN, G. M.; FISHER, A. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. **European Journal of Anaesthesiology**. v.20, p. 682-689, 2003.

DAL, D.; DEMIRTAS, M.; SAHIN, A.; AYPAR, U.; IRKEÇ, M. Remifentanil versus propofol sedation for peribulbar anesthesia. **Middle East Journal of Anesthesiology**, v.18, p.583-593, 2005.

DORTCH-CARNES, J.; RUSSELL, K.R. Morphine-induced reduction of intraocular pressure and pupil diameter: role of nitric oxide. **Pharmacology**, v.77, p.17-24, 2006.

GIOLLI, R.A.; BLANKS, R.H.; TORGOE, Y. Opioid receptors in the accessory optic system of the rat: effects of monocular enucleation. **Visual Neuroscience**. v.5, p.497-506, 1990.

GÓRNIK, S.L. **Hipnoanalgésicos**. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 3.ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2002.

HASSAN, A.H.S.; ABLEITNER, A.; STEIN, C.; HERZ, A. Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. **Neuroscience**, v.55, p. 185-195, 1993.

HEMMERLING, T.M.; BUDDE, W.M.; KOPPERT, W.; JONAS, J.B. Retrobulbar Versus Systemic Application of Morphine During Titratable Regional Anesthesia via Retrobulbar Catheter in Intraocular Surgery. **Anesthesia and Analgesia**. v.91, p.585–588, 2000.

INTELIZANO, T.R.; SANTOS, P.R.; FUTEMA, F.; OTSUKI, D.A.; ALMEIDA, T.I. **Técnicas de Anestesia Local**. In: FANTONI, D.T. & CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em Cães e Gatos. 1.ed. Roca: São Paulo, 2002.

JIN, F.; CHUNG, F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. **Journal of Clinical Anesthesia**. v.13, p.524-539, 2001.

KAPITZKE, D.; VETTER, I.; CABOT, P.J. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. v.1, p. 279– 297, 2005.

KATZ, J.; FELDMAN, M.A.; BASS, E.B.; LUBOMSKI, L.H.; TIELSCH, J.M.; PETTY, B.G.; FLEISHER, L.A. Injectable versus Topical Anesthesia for Cataract Surgery. **Ophthalmology**. v. 20, p.2054-2060, 2000.

KORENFELD, M.S.; SILVERSTEIN, S.M.; COOK, D.L.; VOGEL, R.; CROCKETT, R.S. Difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% for postoperative inflammation and pain. **Journal of Cataract Refractive Surgery**, v.35, p.26-34, 2009.

LAFOCO, G.; CIUCCI, F.; BARDOCCI, A.; QUERCIOLO, P.; De GAETANO, C.; GHIRELLI, G. PERDICALLO, S. Efficacy of topical plus intracameral anesthesia for cataract surgery in high myopia: Randomized controlled Trial. **Journal of Cataract Refractive Surgery**, v.34, p.1664-1668, 2008.

LUNG, S.; LUKSCH, A.; WEIGERT, G.; GEORGOPOULOS, M.; MENAPACE, R.; POLSKA, E.; GARHOFER, G.; FINDL, O.; SCHMETTERER, L. Influence of infusion volume on the ocular hemodynamic effects of peribulbar anesthesia. **Journal of Cataract Refractive Surgery**, v.39, p.1509-1512, 2006.

OLMEZ, G.; CAKMAK, S.S.; CACA, I.; UNLU, M.K. Intraocular pressure and quality blockade in peribulbar anesthesia using ropivacaine or lidocaine with adrenaline: a double-blinded randomized study. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 204, p.203-208, 2004.

PACHARINSAK, C.; GREENE, S.A.; KEEGAN, R.D.; KALIVAS, P.W. Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. **Journal of Veterinary Pharmacological Therapeutics**, v.26, p.71-77, 2003.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. **Local and Regional Anesthetic and Analgesic Techniques: Dogs**. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4.ed. Blackwell Publishing: Iowa, EUA. 2007.

STEIN, C. Peripheral Mechanisms of Opioid Analgesia. **Anesthesia and Analgesia**. v.76, p.182–191, 1993.

STEIN, C.; HASSAN, A.H.S., LEHRBERGER, K. Local Analgesic Effect of Endogenous Opioid Peptides. **Lancet**. v.342, p.321–324, 1993.

TAO, P.L.; NIU, H.; LUE, W.; WANG, S. Immunohistochemical Study of Opioid Receptors after Chronic Morphine Treatment in Rats. **Procedures of National Science Council**. v.24, p.14-19, 2000.

WISHAW, K.; BILLINGTON, D.; O'BRIEN, D.; DAVIES, P. The Use of Orbital Morphine for Postoperative Analgesia in Pterygium Surgery. **Anaesthesia and Intensive Care**, v.28, p. 43-45, 2000.

5. ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO DE RECEPTORES OPIÓIDES PERIBULBAR EM CÃES

5.1. RESUMO

Não há qualquer estudo disponível na literatura sobre a presença de receptores opióides ao redor do bulbo ocular. Sabe-se que o nervo óptico é envolto por meninges e estas albergam receptores opióides, além de que a córnea possui receptores μ e δ . A confirmação da existência de receptores opióides, além da detecção de seus subtipos, no espaço peribulbar, permitirá a aplicação clínica desta classe de fármacos diretamente neste sítio de ação. Desta forma, a utilização de morfina nesta via de administração deverá promover um incremento na sua potência e duração analgésica. Este trabalho tem como objetivo detectar receptores opióides e seus subtipos no bulbo ocular e tecidos adjacentes. Foram utilizados olhos de 15 cães. Além do bulbo ocular, foi coletado o nervo óptico e todo tecido adjacente. O material colhido foi fixado em formolaldeído 10% por 24 horas, para então ser processado para histologia com microtomia por parafina. Realizou-se incubação no anticorpo primário *overnight*. Foram utilizados três diferentes anticorpos primários a saber: Anticorpo Policlonal de Coelho Anti Receptor μ -Opioide em diluição 1:10000, Anticorpo Policlonal de Coelho Anti Receptor delta-Opioide em diluição 1:1000 e Anticorpo Policlonal de Coelho Anti Receptor kappa-Opioide em diluição 1:5000. O cromógeno utilizado foi o DAB. Após análise das lâminas histológicas, não foi evidenciada a presença de receptores opióides no peribulbo e tecidos adjacentes de cães. Este fato pode ter ocorrido principalmente pelo uso de microtomia por parafina, método inferior ao uso de tecido fresco congelado e pela própria especificidade dos anticorpos primários. não pode confirmar ou descartar a presença de receptores opióides no tecido peribulbar de cães com este estudo.

Palavras chave: avidina-biotina-peroxidase, DOR, MOR, periórbita.

5.2. ABSTRACT

There is no study available in the literature about the presence of opioid receptors around the eyeball. It is known that the optic nerve is surrounded by meninges and home to these opioid receptors, and that the cornea has μ and δ receptors. The confirmation of the existence of opioid receptors, in addition to detection of its subtypes, peribulbar space, will allow clinical application of this class of drugs directly on this site of action. Thus, the use of morphine in this route of administration should promote an increase in their potency and duration of analgesia. This work aims to detect opioid receptors and their subtypes in the eyeball and surrounding tissues. We used eyes of 15 dogs. Besides the eye, was collected throughout the optic nerve and adjacent tissue. The material was fixed in 10% formolaldeído for 24 hours, to then be processed for histology with paraffin for microtomy. Held overnight incubation in primary antibody. We used three different primary antibodies as follows: rabbit polyclonal anti mu-opioid receptors in 1:10000 dilution, polyclonal rabbit anti-delta opioid receptor diluted 1:1000, rabbit polyclonal anti kappa-opioid receptor in dilution 1:5000. The chromogen used was DAB. After review of histological slides, it has not shown the presence of opioid receptors in the peribulbar and adjacent tissues of dogs. This might have occurred primarily through the use of paraffin for microtomy, inferior method to using fresh frozen tissue and the specificity of primary antibodies. can not confirm or rule out the presence of opioid receptors in peribulbar tissue of dogs with this study.

Keywords: avidin-biotin-peroxidase, DOR, MOR, periorbit.

5.3. INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, os analgésicos opióides são administrados sistemicamente. Indícios, porém, apontam que os mesmos podem ser aplicados de forma periférica, produzindo efeitos analgésicos consideráveis (STEIN, 1993; STEIN e LANG, 2009).

Não há qualquer estudo disponível na literatura por meio dos sites de busca Pubmed, Scielo ou Google sobre a presença de receptores opióides ao

redor do bulbo ocular. Sabe-se que o nervo óptico é envolto por meninges (GETTY, 1986) e que as meninges albergam receptores opióides, além de que a córnea possui receptores μ e δ (STILES et al. 2003).

Diversos trabalhos utilizando imuno-histoquímica para detecção de receptores opióides no sistema nervoso central de ratos, cobaias e galinhas foram realizados (PERT et al., 1976; TAO et al., 2000; ERLANGUNG, 2005; HENRIKSEN e WILLOCH, 2008), mas nenhum estudou a presença de receptores no nervo óptico.

Segundo GIOILLI et. al. (1990), todos os tipos de receptores opióides são encontrados no núcleo óptico de ratos, sendo que há um aumento de receptores do tipo μ quando estes animais sofrem enucleação unilateral, levantando a hipótese que os opióides estão intimamente ligados à modulação da dor e inflamação periférica durante as cirurgias oculares.

As técnicas e rotinas para a identificação e quantificação de receptores opióides por imuno-histoquímica são consagradas e bem estudadas. Alguns autores realizaram ensaios, principalmente utilizando o sistema nervoso central de ratos (PERT et al., 1976; UHL et al., 1977; TAO et al., 1988; TAO et al., 2000), mas também na popa dentária de pessoas (TEIXEIRA e FISCHER, 2007), coração de cães (DEO et al., 2008), oviduto de éguas (DESANTIS et al., 2008), entre outros. Porém nenhum estudo imuno-histoquímico foi realizado para identificação de receptores opióides em nervo ótico.

Estudos imuno-histoquímicos do nervo óptico aparecem na literatura, mas sempre relacionados à oncologia e análise de neoplasias (CUTARELLI et al., 1991; SCARAVILLI et al., 1992).

Este trabalho teve como objetivo a detecção de receptores opióides e seus subtipos no bulbo ocular e tecidos adjacentes em cães.

5.4. MATERIAL E MÉTODOS

Os ensaios imuno-histoquímicos em bulbo ocular e tecidos adjacentes de cães foram realizados usando método do complexo da avidina-biotina-peroxidase (ABC) descrito por HSU et. al. (1981).

Foram utilizados olhos de 15 cães obtidos após exame necroscópico. Em um período máximo de uma hora após a morte, olhos de animais mortos

sem qualquer alteração oftálmica prévia foram obtidos por enucleação e imediatamente lavados e imersos em solução salina tamponada com fosfato gelado (PBS, pH 7,2). Além do bulbo ocular, foi coletado o nervo óptico e todo tecido adjacente, isto é, toda a periórbita. O material colhido foi fixado em formolaldeído 10% por 24 horas, para então ser processado para histologia através da microtomia por parafina.

Os cortes, após desparafinação e hidratação, foram lavados por 5 minutos em água corrente. Seguiu-se com incubação por 30 minutos em H₂O₂ 0,3% e enxague em tampão fosfato 0,1 M.

Foram empregados três diferentes anticorpos primários a saber: Anticorpo Policlonal de Coelho Anti Receptor mu-Opioide em diluição 1:1000 (AB5511 Chemicon International EUA), Anticorpo Policlonal de Coelho Anti Receptor delta-Opioide em diluição 1:1000 (AB1560 Chemicon International EUA) e Anticorpo Policlonal de Coelho Anti Receptor kappa-Opioide em diluição 1:1000 (AB5507 Chemicon International EUA). A incubação com anticorpo primário foi feita *overnight* em geladeira.

Após incubação, o tecido foi novamente lavado em tampão fosfato 0,1 M e na sequência incubados por 60 minutos com anticorpos secundários (Vectastein Elite ABC Kit, Vector LAB, EUA) e novamente lavados com tampão. Ocorreu nova incubação, agora com o reagente enzimático (Vectastein Elite ABC Reagent, Vector LAB, EUA) e nova lavagem com tampão. A última incubação foi feita com cromógeno DAB (Vector VIP, Vector LAB, EUA) até se obter a coloração desejada. Finalizou-se com lavagem em água corrente, contracorando e montando as lâminas para análise em microscópio.

O mesmo procedimento foi realizado para amostras de cérebro de rato e cão (controle positivo). Para confecção do controle negativo, utilizou-se o mesmo procedimento em tecido peribulbar de cão, porém sem a adição do anticorpo primário, a fim de evitar a ligação do anticorpo secundário e, conseqüentemente, do cromógeno.

5.5. RESULTADOS

Não foi possível evidenciar a presença de receptores opióides nas preparações histológicas avaliadas (Figuras 5.1, 5.2 e 5.3). Para comparação,

foi empregada a técnica de HE para melhor identificação dos tecidos (Figura 5.4).

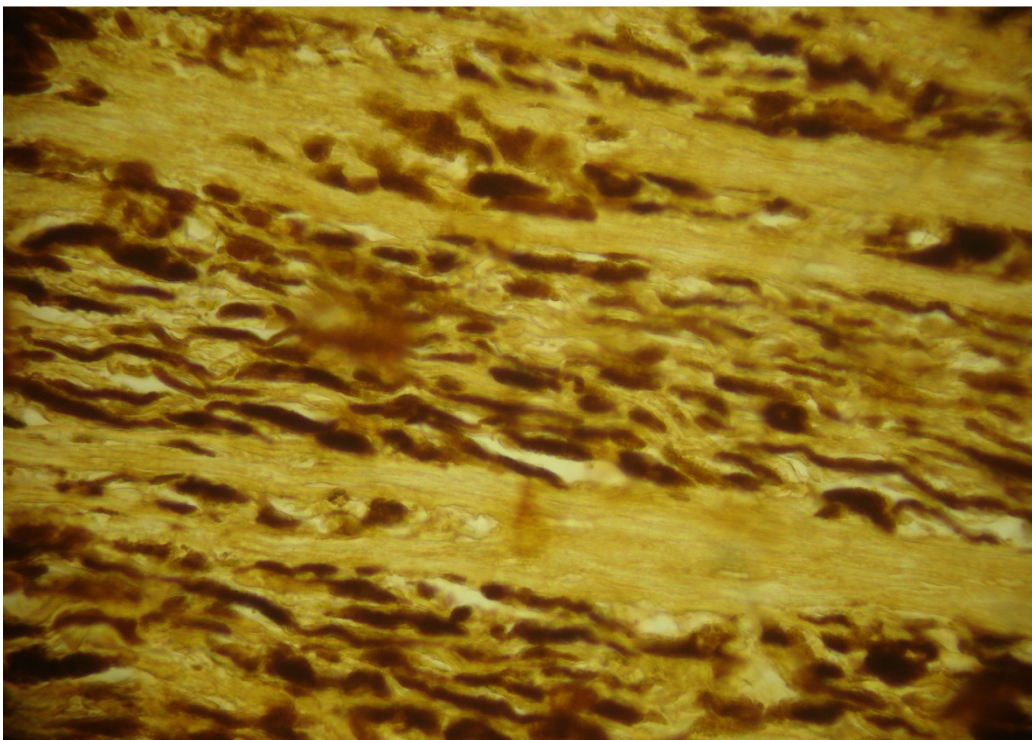


Figura 5.1 – Corte histológico de tecido peribulbar de cão, processado por imunohistoquímica de receptores opióides (receptor mu, diluição 1:1000), corado com DAB e contracorado com hematoxilina de Mayer. Não se evidencia coloração e marcação de antígeno. A área com coloração marrom corresponde a pigmentação por melanina. Aumento = 50x.

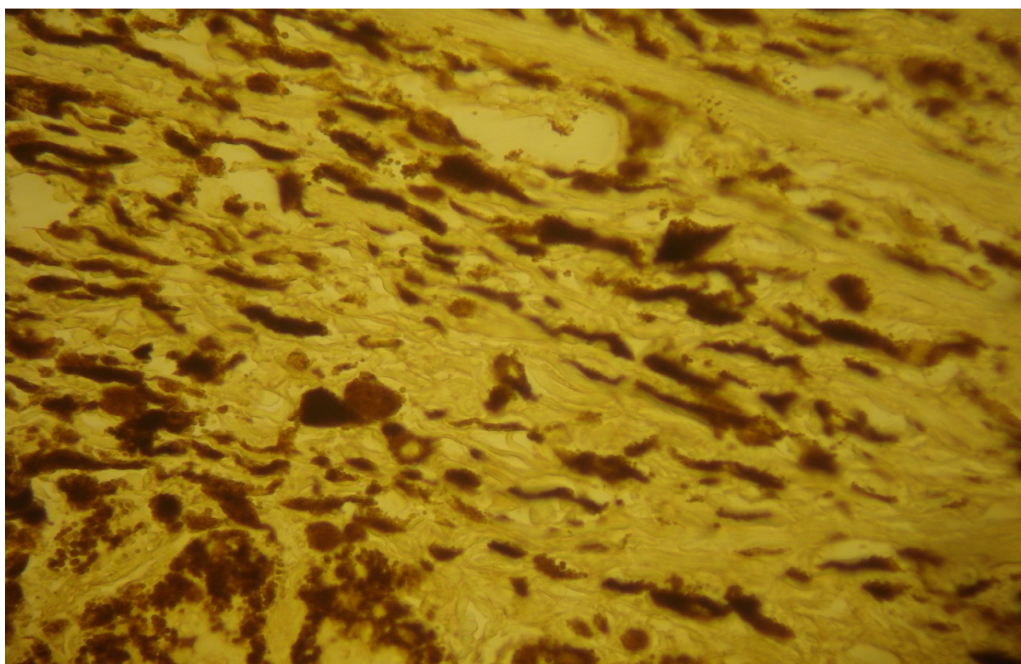


Figura 5.2 – Corte histológico de tecido peribulbar de cão, processado por imunohistoquímica de receptores opióides (receptor delta, diluição 1:1000), corado com DAB e contracorado com hematoxilina de Mayer. Não se evidencia coloração e marcação de antígeno. A área com coloração marrom corresponde a pigmentação por melanina. Aumento = 50x

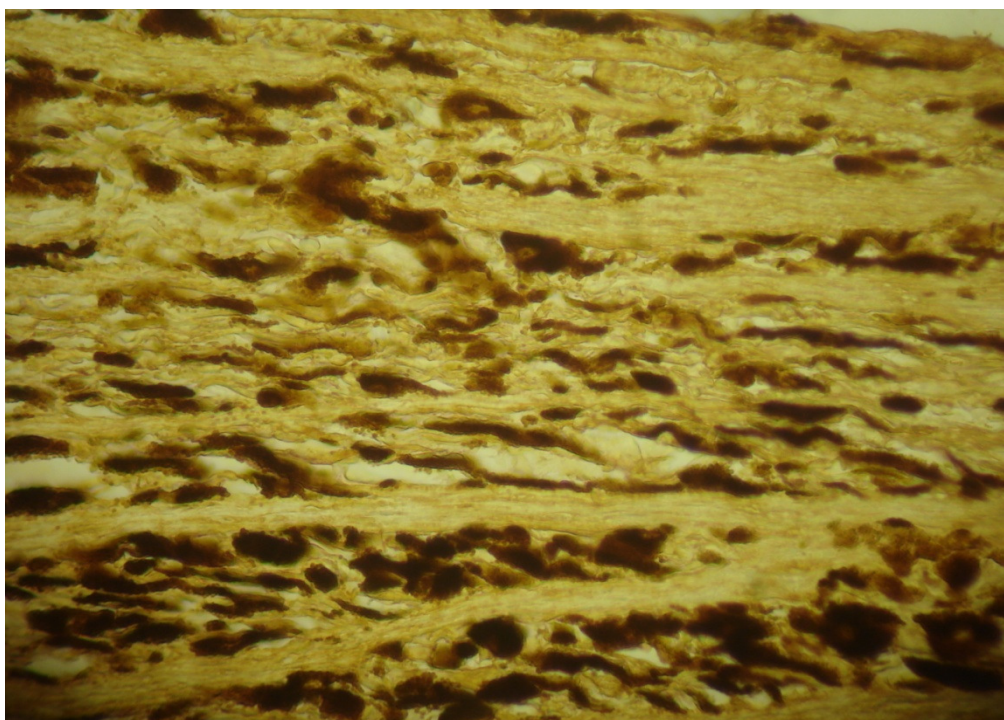


Figura 5.3 – Corte histológico de tecido peribulbar de cão, processado por imunohistoquímica de receptores opióides (receptor kappa, diluição 1:1000), corado com DAB e contracorado com hematoxilina de Mayer. Não se evidencia coloração e marcação de antígeno. A área com coloração marrom corresponde a pigmentação por melanina. Aumento = 50x.

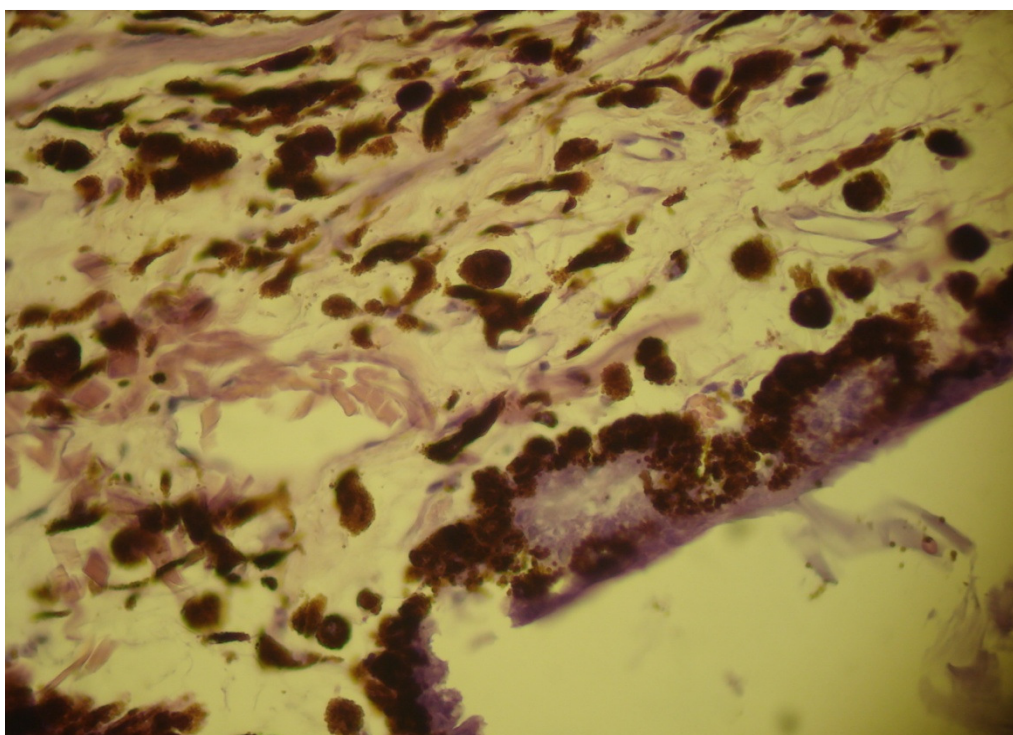


Figura 5.4 – Corte histológico de tecido peribulbar de cão, corado com Hematoxilina e Eosina. A área com coloração marrom corresponde a pigmentação por melanina. Aumento = 50x.

5.6. DISCUSSÃO

Os opióides promovem seus efeitos após ligação com receptores específicos, localizados principalmente no sistema nervoso central (encéfalo e meninges), nervos periféricos, sistema nervoso autônomo e articulações (STEIN et al. 1993). Existe apenas um ensaio clínico na literatura de opioide administrado no espaço retrobulbar, porém devido à subjetividade da avaliação da dor e inflamação, não houve resultado diferente quando comparado à sua administração sistêmica (HAMMERLING et al., 2000).

A ligação de uma molécula opioide em seu receptor promove hiperpolarização, inibição da deflagração do potencial de ação e inibição pré-sináptica de neurotransmissores (GÓRNIAK, 2002). Além do efeito de modulação da dor, estudos apontam que os opióides possuem ação anti-inflamatória nos tecidos e neurônios periféricos, tanto mediados por ação direta no sistema nervoso central quanto por ação em receptores periféricos (STEIN, 1993; KAPITZKE et al., 2005). Sabe-se que os vários tipos de receptores opióides podem estar presentes em uma única célula (WOOD, 1988).

Um estudo clínico observando o efeito da ação da morfina na iris de coelhos, *in vivo*, concluiu que existem receptores opióides nesta estrutura e que os mesmos estão intimamente ligados ao mecanismo de midríase/miose (DRAGO et al. 1980). PENG et al. (2009) encontraram receptores opióides em seus três subtipos em retina de ratos. Ao contrário do presente estudo, estes autores utilizaram anticorpos espécie-específicos e criotomia para preparação das lâminas.

Receptores δ e μ foram encontrados na córnea intacta de cães (STILES et al., 2003). Os autores citados, apesar de também utilizarem formaldeído como conservante, empregaram a criotomia para obtenção dos cortes e cromógeno fluorescente para observação da marcação.

O estabelecimento de técnicas de imuno-histoquímica em modelos animais representa uma grande dificuldade. Por exemplo, diversas porções das proteínas que compõem os receptores opióides diferem entre as espécies (KUHAR e UHL, 1979). Também, os anticorpos são espécie-específicos, podendo não funcionar em animais que não são modelos experimentais. Neste trabalho, evidenciou-se correta marcação antigênica no controle positivo de

rato, mas no controle positivo de cão, a técnica mostrou-se inadequada, produzindo resultados inconsistentes.

O uso de anticorpos monoclonais é superior aos anticorpos policlonais, uma vez que os primeiros possuem alta afinidade e especificidade ao antígeno, quando comparado aos policlonais, que podem marcar proteínas não específicas (LEONG et al., 2010). No presente estudo, por exemplo, ocorreu forte marcação de vasos sanguíneos no tecido de sistema nervoso central de cães, fato este atribuído á marcação inespecífica.

Apesar de ser o método mais utilizado, há grande importância da adequação e padronização da fixação ideal em formol 10% a fim de se obter lâminas com qualidade para a realização do exame imuno-histoquímico, (LARSSON, 1993). Recomenda-se fixação mínima de 6 a 8h para atingir resultados concretos, porém fixações acima de 24h podem induzir perda e alteração protéica (GOLDSTEIN et al., 2003). É claramente demonstrado que a qualidade de marcação de vários tipos de antígenos é inversamente proporcional ao tempo de fixação em formol (LEONG e GILHAM, 1989).

Deve haver muita atenção quando se utiliza o corante DAB em regiões pigmentadas pela melanina, uma vez que é muito difícil diferenciar a cor do cromógeno e dos grânulos melanóticos (CAZAL et al. 2007). Recomenda-se sempre a coloração com HE a fim de se ter um controle mais rígido do experimento. Neste estudo, após realização de coloração HE dos cortes histológico obtidos dos mesmos blocos utilizados na imuno-histoquímica, foi observado que a região de coloração marrom-escura é correspondente à regiões pigmentadas por melanina.

Estudos demonstram que a técnica da ABC, utilizando DAB como cromógeno e contracoloração com Giemsa, pode ser utilizada com sucesso para identificar células melanocíticas dispersas em infiltrado linfocitário de melanomas permitindo clara distinção entre melanófagos e células neoplásicas imunomarcadas (RUITER et al., 2003). A simples substituição da hematoxilina de Harris pelo Giemsa, introduzida no final da reação, foi responsável pela eficiência do método, corando a melanina em azul-esverdeado e tornando-a inequivocamente distinta da coloração positiva marrom-acastanhada revelada pelo cromógeno DAB (KAMINO e TAM, 1991).

Vários fatores envolvidos na preparação do material podem contribuir para o insucesso do exame imuno-histoquímico. O álcool, o xilol e até mesmo o tipo de parafina empregada na microtomia podem influir no resultado final (LARSSON, 1993).

Apesar da grande evolução dos anticorpos e dos sistemas de detecção, cada vez mais sensíveis, a capacidade de marcação de proteínas dos sistemas que utilizam fixação em formol, seguido de inclusão em parafina, é infinitamente inferior ao tecido fresco congelado (SHI et al., 2000).

Sabe-se que os opióides possuem um acesso facilitado aos receptores na presença de inflamação (ANTONIJEVIC et al., 1995) e que receptores opióides são transportados através do axônio para o local onde há lesão tecidual (HASSAN et al., 1993). Este estudo utilizou apenas olhos e tecidos saudáveis, podendo ser este um dos motivos para a não visualização de receptores.

A interpretação dos ensaios deve ser sempre feita no contexto da localização subcelular conhecido ou o padrão de distribuição do antígeno-alvo (ou seja, membranosa, citoplasmático, nuclear ou perinuclear). O papel e a importância adequada do controle positivo e negativo e os controles de reagentes é, em última instância, a melhor forma de controle de qualidade dos ensaios e devem ser revisados constantemente para evitar falso-positivos e falso-negativos.

A técnica e os anticorpos empregados no presente estudo não foram eficazes para comprovar a presença de receptores opióides no tecido peribulbar de cães.

5.7. REFERÊNCIAS

ANTONIJEVIC, I.; MOUSA, S.A.; SCHAFER, M.; STEIN, C. Peri-neural defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. **Journal of Neuroscience**, v.15, p. 165-172, 1995.

CAZAL, C.; ELY, M.R.; SOBRAL, A.P.V.; ETGES, A.; SOUSA, F.B.; PADILHA, W.W.N. Diaminobenzidina versus fucsina básica como cromógeno em reações imunoistoquímicas: um ensaio crítico. **Odontologia Clínica e Científica**, v.6, p.299-302, 2007.

CUTARELLI, P.E.; ROESSMANN, U.R.; MILLER, R.H.; SPECHR, C.S.; GROSSNIKLAUS, H.E. Immunohistochemical Properties of Human Optic Nerve Glioma. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.32, p.2521-2123, 1991.

DEO, S.H.; BARLOW, M.A.; GONZALEZ, L.; YOSHISHIGE, D.; CAFFREY, J.L. Cholinergic location of delta-opioid receptors in canine atria and SA node. **American Journal of Physiology**. v.249, p.829-838, 2008.

DESANTIS, S.; ALBRIZIO, M; VENTRIGLIA, G.; DEFLORIO, M.; GUARICCI, A.C.; MINOIA, R. & DE METRIO, G. The presence of the μ -opioid receptor in the isthmus of mare oviduct. **Histology and Histopathology**. v.23, p.555-564, 2008.

DRAGO, F.; GORGONE, G.; SPINA, F.; PANISSIDI, G.; BELLO, A.D.; MORO, F.; SCAPAGNINI, U. Opiate Receptors in Rabbit Iris. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v.315, p. 1-4, 1980.

ERLANGUNG, Z. **Opioids Receptors In the Chicken Brain**. 179f. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária) – Institut für Tierzucht der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL). Hannover, 2005.

GETTY, R. **Generalidades Sobre o Sistema Nervoso Central**. In: ROSENBAUM, B.S.; GHOSHAL, N.G.; HILLMANN, D. Sisson/Grossman Anatomia dos Animais Domésticos. 1.ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1986.

GIOLLI, R.A.; BLANKS, R.H.; TORGOE, Y. Opioid receptors in the accessory optic system of the rat: effects of monocular enucleation. **Visual Neuroscience**. v.5, p.497–506, 1990.

GOLDSTEIN, N.S.; FERKOWICZ, M.; ODISH, E.; MANI, A.; HASTAH, F. Minimum formalin fixation time for consistent estrogen receptor immunohistochemical staining of invasive breast carcinoma. **American Journal of Clinical Pathology**. v.120, p.86-92, 2003.

GÓRNIAK, S.L. **Hipnoanalgésicos**. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 3.ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2002.

HASSAN, A.H.S.; ABLEITNER, A.; STEIN, C.; HERZ, A. Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. **Neuroscience**, v.55, p. 185-195, 1993.

HEMMERLING, T.M.; BUDDE, W.M.; KOPPERT, W.; JONAS, J.B. Retrobulbar Versus Systemic Application of Morphine During Titratable Regional Anesthesia via Retrobulbar Catheter in Intraocular Surgery. **Anesthesia and Analgesia**. v.91, p.585–588, 2000.

HENRIKSEN, G.; WILLO, F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. **Brain**. v.131, p.1171-1196, 2008.

KAMINO, H.; TAM, S.T. Immunoperoxidase technique modified by counterstain with azure b as a diagnostic aid in evaluating heavily pigmented melanocytic neoplasms. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 18, p. 436-439, 1991.

KAPITZKE, D.; VETTER, I.; CABOT, P.J. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. v.1, p. 279– 297, 2005.

KUHAR, M.J.; UHL, G.R. Histochemical localization of opiate receptors and the enkephalins. **Advances in Biochemical Psychopharmacology**, v.20, p.53-68, 1979.

LARSSON L. Tissue preparation methods for light microscopic immunohistochemistry. **Applied Immunohistochemistry**. v.1, p.2-16, 1993.

LEONG, A.S-Y.; GILHAM, P.N. The effects of progressive formaldehyde fixation on the preservation of tissue antigens. **Pathology**, v.21, p.81-89, 1989.

LEAONG, T.Y-M.; COOPER, K.; LEONG, A.S-Y. Immunohistology—Past, Present, and Future. **Advances in Anatomic Pathology**, v.17, p.404-418, 2010.

PENG, P.; HUANG, H.; LEE, Y.; CHEN, Y.; MA, M. Novel Role for the delta opioid receptor in hypoxic preconditioning in rat retinas. **Journal of Neurochemistry**, v.108, p. 741-754, 2009.

PERT, C.B.; KUHAR, M.J.; SNYDER, S.H. Opiate receptor: Autoradiographic localization in rat brain. **Procedures of the National Academy of Science**, v.73, p.3729-3733, 1976.

RUITER, D.J.; van DIJK, M.C.R.F.; FERRIER, C.M. Current diagnostic problems in melanoma pathology. **Seminars in Cutaneous Medical Surgery**, v. 22, p. 33-41, 2003.

SCARAVILLI, F.; LIDOV, H.; SPALTON, D.J.; SYMON, L. Neuroenteric cyst of the optic nerve: case report with immunohistochemical study. *Journal of Neurology*, **Neurosurgery and Psychiatry**. v.55, p.1197-1199, 1992.

SHI, G-R.; GU, J.; TURRENS, J. **Development of the antigen retrieval technique: philosophical and theoretical bases**. In: SHI, S-R.; GU J.; TAYLOR, C.R., eds. *Antigen Retrieval Techniques: Immunohistochemical and Molecular Morphology*. Natick, MA: Eaton Publishing; 2000.

STEIN, C. Peripheral Mechanisms of Opioid Analgesia. **Anesthesia and Analgesia**. v.76, p.182–191, 1993.

STEIN, C.; HASSAN, A.H.S.; PRZEWLOCKI, R.; GRAMSCH, C.; PETER K.; HERZ, A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. **Proceedures of the National Academy of Science** v.87, p.5935–5939, 1990.

STEIN, C.; LANG, L.J. Peripheral Mechanisms of Opioid Analgesia. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 9, p.3-8, 2009.

STILES, J.; HONDA, C.N.; KROHNE, S.G.; KAZACOS, E.A. Effect of topical administration of 1% morphine sulfate solution on signs of pain and corneal wound healing in dogs. **American Journal Veterinary Research**. v.64, n.7, p.813-818, 2003.

TAO, P.L.; NIU, H.; LUE, W.; WANG, S. Immunohistochemical Study of Opioid Receptors after Chronic Morphine Treatment in Rats. **Proceedures of National Science Council**. v.24, p.14-19, 2000.

UHL, G.R.; KUCHAR, M.J.; SNYDER, S.H. Neurotensin: Immunohistochemical Localization in Rat Central Nervous System. **Proceedures of the National Academy of Science**, v.74, p.4059-4063, 1977.

WOOD, P.L. The significance of multiple CNS opioid receptor types: a review of critical considerations relating to technical details and anatomy in the study of central opioid actions. **Peptides**, v.9, p.49-55, 1988.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A analgesia para cirurgias oftálmicas em cães é fundamental, principalmente no período pós-operatório. O sucesso cirúrgico deve-se, em boa parte, ao conforto e ausência de dor no paciente, em especial no período imediatamente e mesmo em longo prazo após o ato cirúrgico.

Desta forma, pesquisas no campo da analgesia e anestesia oftálmica são mandatórios para contribuir no avanço dos procedimentos oftálmicas, em especial nas cirurgias intra-oculares na medicina veterinária.

Partindo dos poucos dados presentes sobre o colírio comercial de tetracaína utilizado no Brasil e seus efeitos anestésicos e oftálmicos em cães, comparando ao colírio de proparacaína, o anestésico oftálmico mais frequentemente empregado na prática oftalmológica mundial, foi possível estabelecer alguns parâmetros desta droga nesta espécie, contribuindo assim para uma melhor escolha e posologia de administração dos colírios oftálmicos.

A administração de analgésicos opióides peribulbar mostrou-se teoricamente, uma excelente alternativa para contribuição na diminuição da dor e inflamação pós-cirúrgica. No estudo clínico, em cães saudáveis, não foi possível observar claramente um efeito adjuvante na analgesia e aumento do limiar nociceptivo. Aludo, portanto, que a dor gerada pela aplicação peribulbar pode ter colaborado para uma curta ação prolongadora na diminuição da resposta corneal promovida pelo propofol, porém, a indisponibilidade de receptores opiodes pela inexistência de inflamação ou estímulo nociceptivo contínuo no peribulbo sadio de cães não permitiu a percepção dos efeitos analgésicos da morfina nesta via.

Verificou-se que a técnica usual de imuno-histoquímica padrão para espécies experimentais, utilizando anticorpos policlonais de coelho, não produziu resultados adequados em cães, não sendo possível, desta forma, confirmar ou descartar a presença de receptores opióides peribulbares, tão pouco quantificar a subpopulação mais freqüente neste espaço anatômico.

7. VITA

Médico Veterinário formado pela Universidade Federal do Paraná, em 2006.

Cursos de extensão universitária em Vacinas e Vacinações (2005) e Oftalmologia Veterinária (2007) pela Universidade federal do Paraná.

Especialista em Anestesiologia Veterinária (Residência Médica) pela Universidade Federal do Paraná em 2008.

Curso de extensão universitária em Emergência e Terapia Intensiva de Pequenos Animais pelo Instituto Qualitas em 2009.