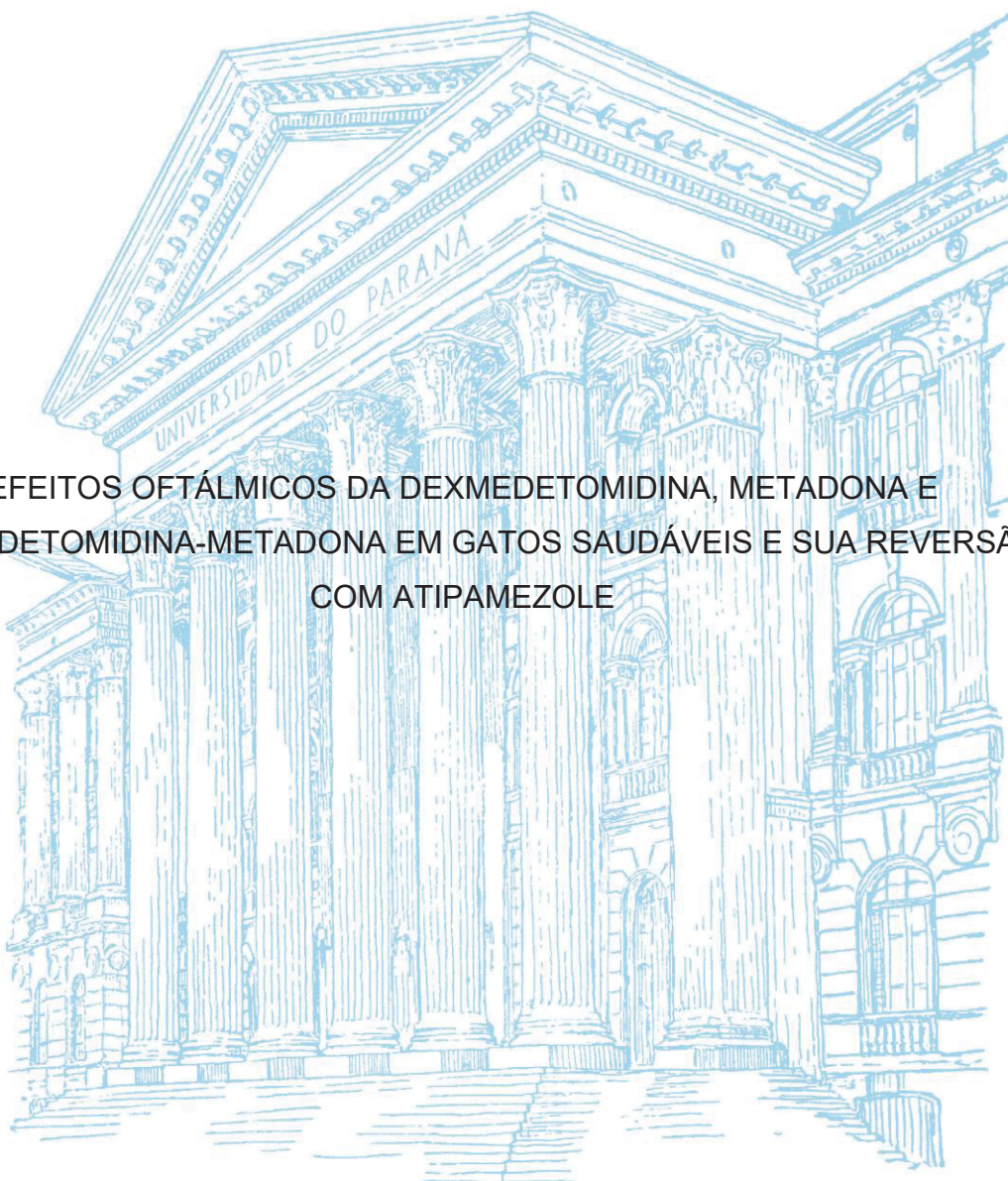


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCIANA WOLFRAN



EFEITOS OFTÁLMICOS DA DEXMEDETOMIDINA, METADONA E  
DEXMEDETOMIDINA-METADONA EM GATOS SAUDÁVEIS E SUA REVERSÃO  
COM ATIPAMEZOLE

PALOTINA

2021

LUCIANA WOLFRAN

EFEITOS OFTÁLMICOS DA DEXMEDETOMIDINA, METADONA E  
DEXMEDETOMIDINA-METADONA EM GATOS SAUDÁVEIS E SUA REVERSÃO  
COM ATIPAMEZOLE

Dissertação apresentada como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Setor de Palotina, na linha de pesquisa Patologia Animal, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fabíola Bono Fukushima

PALOTINA

2021

W861 Wolfran, Luciana  
Efeitos oftálmicos da dexmedetomidina, metadona e  
dexmedetomidina-metadona em gatos saudáveis e sua reversão  
com atipamezole / Luciana Wolfran. – Palotina, 2021.  
52f.

Orientadora: Fabíola Bono Fukushima  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná,  
Setor Palotina, Programa de Pós-graduação em Ciência Animal.

1. Felinos. 2. Opioides. 3. Pressão Intraocular.  
I. Fukushima, Fabíola Bono. II. Universidade Federal do Paraná.  
III. Título.

CDU: 636.8

Ficha Catalográfica elaborada por Aparecida Pereira dos Santos CRB9/1653



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR PALOTINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIA ANIMAL -  
40001016077P6

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **LUCIANA WOLFRAN** intitulada: **Efeitos oftálmicos da dexmedetomidina, metadona e dexmedetomidina-metadona em gatos saudáveis e sua reversão com atipamezole**, sob orientação da Profa. Dra. FABIOLA BONO FUKUSHIMA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

PALOTINA, 22 de Março de 2021.

Assinatura Eletrônica

22/03/2021 16:00:43.0

FABIOLA BONO FUKUSHIMA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

22/03/2021 16:32:12.0

ARCHIVALDO RECHE JUNIOR

Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA - USP)

Assinatura Eletrônica

22/03/2021 14:31:52.0

OLICIES DA CUNHA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me permitir realizar meus sonhos com saúde e abençoar meus planos.

Aos meus pais, Marlice e Luiz, por todos os ensinamentos e oportunidades. Por acreditarem em mim e incentivarem a seguir o caminho da educação. Às minhas irmãs Eliane e Jéssica por todo suporte.

Ao meu companheiro Diego por todo amor e compreensão.

À minha super orientadora, Profa. Fabíola Bono Fukushima, que me acolheu nesse fantástico mundo da anestesiologia. Que me incentivou muito além do mestrado. Minha gratidão pela confiança e por todos os ensinamentos diários.

Aos meus companheiros de jornada, Rafael, Maripá, Jéssica e Ronaldo, que tornaram esses dois anos mais leves e tive a sorte de compartilhar bons momentos. Às alunas Cinara e Danielle, por toda ajuda e dedicação durante o experimento.

À Universidade Federal do Paraná – Setor Palotina, em especial ao Hospital Veterinário. A todos os professores, alunos e residentes que de alguma forma colaboraram não só com meu mestrado, mas também com meu crescimento profissional e pessoal. Essa é minha segunda casa e tenho muito carinho por essa jornada.

Finalmente, à espécie a qual dedico minha formação e me impulsiona ao constante aprimoramento. Aos meus gatos, de casa, pacientes e em especial ao Cruel, que faz parte da minha e da trajetória de muitos alunos.

*“Passionate cat lovers are legion, but very few are lucky enough to make cats their life work.”*

Dra. Jean Holzworth

## RESUMO

Na rotina médica de felinos, a realização de exames complementares pode, com frequência, envolver estresse e dor. Assim, o emprego de fármacos sedativos, tranquilizantes e analgésicos são essenciais para reduzir a ansiedade e agressividade do paciente. Visto que a realização de exame oftálmico pode ser um desafio na espécie felina, e muitos fármacos têm potencial para alterar os parâmetros oftálmicos, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos de dexmedetomidina e metadona, isoladas e em associação, bem como sua reversão com atipamezole, na pressão intraocular (PIO), produção lacrimal *Schirmer* (STT1) e diâmetro pupilar (DP) em gatos saudáveis. Para tanto, 10 gatos foram submetidos aos protocolos: metadona 0,2 mg/kg (MET); dexmedetomidina 7,5 mcg/kg (D75); dexmedetomidina 10 mcg/kg (D10); metadona 0,2 mg/kg com dexmedetomidina 7,5 mcg/kg (DM75) e metadona 0,2 mg/kg com dexmedetomidina 10 mcg/kg (DM10), por via intramuscular, em um estudo encoberto e cruzado. As avaliações ocorreram antes da administração dos fármacos (basal) e 5 (T5), 10 (T10), 20 (T20), 30 (T30) minutos após administração dos tratamentos. Após o T30, a reversão foi realizada utilizando solução NaCl 0,9% (MET) ou atipamezole em dose proporcional à dose de dexmedetomidina (37,5 µg/kg para D75 e DM75 e 50 µg/kg para D10 e DM10), seguidas de avaliações nos tempos 5 (RT5), 10 (RT10), 20 (RT20), 30 (RT30) minutos após a reversão. Nos grupos D10, DM75 e DM10 foi observado redução significativa da PIO. Todos os grupos tiveram diminuição da produção lacrimal, sendo mais significativo em DM75 e DM10. Todos os tratamentos causaram aumento significativo do DP, sendo maior em MET. Após a reversão (RT30), os valores de PIO retornaram aos valores basais sem diferença entre os grupos e houve um aumento significativo da produção lacrimal, porém os valores ainda apresentaram diferença significativa de T0. Assim, conclui-se que, em gatos saudáveis, a dexmedetomidina reduz a pressão intraocular e a produção lacrimal, e aumenta o diâmetro da pupila, de forma dose dependente. Essas alterações podem ser parcialmente revertidas com a administração de atipamezole. A utilização de dose baixa de dexmedetomidina isolada (7,5 mcg/kg) causa sedação sem alterar a PIO. Todos os protocolos diminuem significativamente a produção lacrimal, e os valores de STT1 após a sedação não são fidedignos. O uso de metadona induz a rápida midríase sem alterar a pressão intraocular em gatos.

Palavras-chave: Alpha-2; Felinos; Opioides; Intraocular.

## ABSTRACT

In feline practice, complementary exams can often involve stress and pain. Thus, the use of sedatives, tranquilizers and analgesics are essential to reduce anxiety and aggressiveness. Since the ophthalmic examination can be a challenge in cats, and many drugs have the potential to alter the ophthalmic parameters, the purpose of this study was to evaluate the effects of dexmedetomidine, methadone or their combination, as well as its reversal with atipamezole, on intraocular pressure (IOP), tear production, and pupillary diameter (PD) in healthy cats. Thus, 10 cats were submitted to the following treatments: 0.2 mg/kg methadone (MET); 7.5 mcg/kg dexmedetomidine (D75); 10 mcg/kg dexmedetomidine (D10); 0.2 mg/kg methadone and 7.5 mcg/kg dexmedetomidine (DM75); and 0.2 mg/kg methadone with 10 mcg/kg dexmedetomidine (DM10), intramuscularly, in a blinded, crossover study. The evaluations occurred before drug administration (Baseline) and at 5 (T5), 10 (T10), 20 (T20), and 30 (T30) minutes. After T30, 0.9% NaCl solution (MET) or atipamezole at varying doses, according to the dexmedetomidine dose (37.5 µg/kg for D75 and DM75, and 50 µg/kg for D10 and DM10) were administered to reverse the effects of dexmedetomidine. The animals were evaluated at 5 (RT5), 10 (RT10), 20 (RT20), and 30 (RT30) minutes after reversal. D10, DM75, DM10 caused a significant reduction in IOP. Tear production decreased in all treatments but was most significant in DM75 and DM10. Pupillary diameter increased in all treatments, but MET showed the highest PD. In conclusion, dexmedetomidine decreases the intraocular pressure and the tear production and increases the pupil diameter in healthy cats in a dose-dependent manner. These alterations can be partly reversed with atipamezole. Low dose dexmedetomidine (7.5 mcg/kg) promotes sedation, without changing the IOP. All protocols significantly decrease tear production, and STT1 values after sedation are not reliable. Methadone induces quick onset mydriasis in cats with no effect over intraocular pressure.

Keywords: Alpha-2; Feline; Opioids; Intraocular.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

D75 – 7.5 mcg/kg de dexmedetomidina

D10 - 10 mcg/kg de dexmedetomidina

DM75 - 7.5 mcg/kg de dexmedetomidina associado a 0.2 mg/kg de metadona

DM10 - 10 mcg/kg dexmedetomidina associado a 0.2 mg/kg de metadona

DP - Diâmetro pupilar

HR – Heart rate

IM - Intramuscular

IOP – Intraocular pressure

mm - milímetros

mmHg - milímetro de mercúrio

PD - pupil diameter

PIO - pressão intraocular

RT5 – cinco minutos após reversão

RT10 – dez minutos após reversão

RT20 – vinte minutos após reversão

RT30 – trinta minutos após reversão

SBP - systolic blood pressure

STT– (*Schirmer tear test*) Teste de lacrimal de Schirmer

T0 – basal

T5 – cinco minutos após tratamento

T10 – dez minutos após tratamento

T20 – vinte minutos após tratamento

T30 – trinta minutos após tratamento

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	10
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	12
2.1 EXAME OFTALMOLÓGICO NO PACIENTE FELINO.....	12
2.2 EFEITO DO ESTRESSE NO EXAME OFTÁLMICO.....	17
2.3 EFEITOS DOS FÁRMACOS NO EXAME OFTÁLMICO.....	18
2.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	27
<b>4 OPTHALMIC EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE, METHADONE, AND DEXMEDETOMIDINE-METHADONE IN HEALTHY CATS AND THEIR REVERSAL WITH ATIPAMEZOLE</b> .....	28
Abstract.....	28
4.1 INTRODUCTION.....	30
4.2 MATERIALS E METHODS.....	31
4.3 RESULTS.....	34
4.4 DISCUSSION.....	39
4.5 CONCLUSIONS.....	44
4.6 REFERENCES.....	45
<b>ANEXO 1 – COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS</b> .....	49
<b>ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	50

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

A realização do exame oftálmico no paciente felino frequentemente é desafiadora devido às particularidades comportamentais da espécie. O estresse ocasionado pelo ambiente hospitalar, além de dificultar a performance dos testes, pode influenciar nos parâmetros, tornando a avaliação extenuante para o médico veterinário, paciente e tutor. Por outro lado, a avaliação oftálmica é de extrema importância nos pacientes felinos com afecções oftálmicas, afecções sistêmicas, pacientes geriátricos e pediátricos (STILES; KIMMITT, 2016).

Quando necessário, sedativos e analgésicos devem ser utilizados para a realização do exame oftálmico, contudo deve-se considerar os efeitos sobre a pressão intraocular (PIO), o diâmetro da pupila, a posição do bulbo ocular, a produção lacrimal e a possibilidade de ativação do reflexo óculo-cardíaco, nos casos de procedimentos cirúrgicos (GROSS; PABLO, 2015).

Os  $\alpha$ 2-agonistas são uma opção para a espécie felina, devido às propriedades sedativas e analgésicas, facilidade de administração intramuscular (ANSAH; RAEKALLIO; VAINIO, 2000; CARVALHO et al., 2019) e possibilidade de uso de forma isolada ou em associação com analgésicos. Entre as vantagens da associação se destaca a potencialização dos efeitos sedativos e analgésicos, com doses menores e, conseqüentemente, menores efeitos colaterais, como excitação (HALL; CLARKE; TRIM, 2001).

Apesar da vasta literatura sobre os efeitos hemodinâmicos e respiratórios dos fármacos sedativos, faltam ainda informações sobre o efeito dos  $\alpha$ -2-agonistas sobre os parâmetros oftálmicos. Essas informações se tornam importantes pois oscilações significativas na PIO, diâmetro pupilar e produção lacrimal podem comprometer o exame clínico oftálmico, bem como o sucesso de procedimentos cirúrgicos (BRUNSON, 1980).

Em gatos, os efeitos dos fármacos  $\alpha$ -2-agonistas sobre os parâmetros oftálmicos parecem divergir dos resultados encontrados em cães, salientando a importância da realização de estudos específicos para a espécie (MALMASI; GHAFFARI, 2016; KANDA et al., 2019).

Além disso, o estresse pode ter efeito sobre os parâmetros oftálmicos, comprometendo os resultados dos testes clínicos. Além da midríase, que ocorre como consequência do aumento com tônus simpático, a pressão intraocular e a produção

lacrimal também podem ser afetadas em gatos submetidos ao estresse (MCLELLAN & MILLER, 2011; DAVIS & TOWNSEND, 2011).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 EXAME OFTALMOLÓGICO NO PACIENTE FELINO

O exame oftálmico completo é composto da avaliação inicial do estado geral e da visão do paciente, avaliação neuro-oftálmica, avaliação das estruturas externas e segmento anterior do olho, exame de fundo de olho e exames específicos como o teste lacrimal *Schirmer*, tonometria e testes de coloração. A avaliação deve ser realizada de forma lógica e de maneira sistemática, preservando a ordem cronológica dos testes, a fim de se evitar interferência nos resultados (STILES & KIMMITT, 2016). É ideal que o material necessário esteja preparado e à disposição para minimizar movimentações no decorrer do exame. Recomenda-se que o exame oftálmico no gato seja realizado antes de qualquer outro tipo de manipulação, para maximizar a cooperação e, portanto, deve ser executado anteriormente ao exame físico geral (BRANTMAN, 2018).

A avaliação inicial é realizada à distância, evitando manipulação excessiva da face. O comportamento do paciente, condição geral e capacidade de movimentação em um ambiente desconhecido são cuidadosamente avaliados para fornecer algumas informações sobre sua saúde geral e visão (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013). Em algumas situações, a movimentação restrita no consultório, assim como a falta de interação com o avaliador, dificulta a avaliação clínica da visão no paciente felino. Além disso, os gatos parecem mascarar a perda da visão de modo mais eficiente, e em muitos casos, o médico veterinário precisa basear-se intensamente nas alterações relatadas pelo tutor durante a anamnese (LIM & MAGGS, 2012).

A observação cautelosa possibilita a detecção de alterações não oculares que possam estar relacionadas com a doença ocular, como a assimetria facial, inclinação da cabeça, secreção bucal ou nasal (LIM & MAGGS, 2012). A conformação das pálpebras, órbita e região periocular também devem ser minuciosamente examinadas. Importante determinar anormalidades no tamanho do globo (ex. microftalmia), mudanças em posição do globo (ex. enoftalmia e exoftalmia), sinais de desconforto ocular como blefarospasmo, aumento do lacrimejamento e secreções oculares (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013; BRANTMAN, 2018).

A avaliação dos nervos cranianos é parte essencial do exame oftálmico completo, e compõe a avaliação neuro-oftálmica. Os nervos cranianos II-VIII são

avaliados por meio da resposta à ameaça, reflexo de ofuscamento, reflexo palpebral e pupilar, reflexos de córnea e vestibulo-ocular. A resposta à ameaça, o reflexo de rastreamento (teste de algodão), o reflexo de colocação visual e o teste de labirinto são importantes para avaliação da visão (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013).

Nos gatos, a resposta à ameaça tende a ser inconsistente, e alguns pacientes podem apresentar uma resposta fraca. Assim, o simples fechamento incompleto da pálpebra pode ser considerado como resposta à ameaça normal (QUITT et al., 2019). O teste avalia o caminho visual (nervo óptico, nervo craniano II) e a capacidade de fechar as pálpebras (nervo facial, nervo craniano VII) (TURNER, 2008). Gatos neurologicamente e oftalmologicamente saudáveis são mais propensos a ter uma melhor resposta quando ambos os olhos estão abertos (QUITT et al., 2019). Uma resposta adequada permite ao examinador determinar a presença da visão, mas não é capaz de avaliar a qualidade ou integridade da mesma (STILES & KIMMITT, 2016). Gatos filhotes não possuem uma resposta à ameaça efetiva até aproximadamente 12 semanas de idade, o que dificulta a avaliação da visão nesses pacientes (DE LAHUNTA, GLASS, KENT M., 2014; STILES & KIMMITT, 2016).

Por outro lado, o reflexo de ofuscamento não requer envolvimento do córtex cerebral para ocorrer, e já está presente em gatos filhotes assim que as pálpebras se abrem (STILES & KIMMITT, 2016). É um teste útil se a retina e nervo óptico não podem ser examinados, como no hifema e no edema corneano grave (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013).

Após a avaliação da visão e a realização dos testes neuro-oftálmicos, cada segmento do olho deve ser examinado de forma sistemática, permitindo um exame detalhado das pálpebras, conjuntiva, córnea, câmara anterior, íris, pupila e lente. Um biomicroscópio com lâmpada de fenda é o padrão ouro para a avaliação do segmento anterior. Na rotina clínica, com exceção do corpo ciliar, todas essas estruturas podem ser examinadas adequadamente com o uso de lupas de aumento, iluminação adequada e um oftalmoscópio (STILES & KIMMITT, 2016).

As pálpebras são observadas quanto à posição, presença de entrópio, triquíase, secreção ocular e neoplasias. A cor, posição e anormalidades da cartilagem da terceira pálpebra também devem ser verificadas. O entrópio em gatos frequentemente ocorre em pacientes jovens como resultado de blefarospasmo contínuo relacionado à conjuntivite ou ulceração da córnea, e em gatos geriátricos devido à perda de gordura orbital e consequente enoftalmia (WILLIAMS & KIM, 2009).

As superfícies conjuntivais são examinadas quanto à cor, quemose, hemorragia, umidade, neoplasias e corpos estranhos. A conjuntivite, condição ocular frequente no gato, na maioria dos casos possui origem infecciosa, como herpesvírus e calicivírus (HILLSTRÖM et al., 2012; STILES, 2014). A córnea normal é transparente, não opaca, sem presença de vasos sanguíneos, e tem uma aparência úmida e brilhante. Identificar alterações de cor, localização, formato e padrão de uma lesão da córnea são úteis para determinar a causa subjacente. Lesões vermelhas estão associadas à neovascularização ou tecido de granulação e, em gatos, estão associadas à ceratite proliferativa eosinofílica. As lesões marrons estão tipicamente relacionadas à formação de sequestro da córnea e menos comumente à ceratite pigmentar nos gatos (MOORE, 2005).

A câmara anterior é opticamente transparente. Contudo, na presença de inflamação haverá vazamento de proteínas, células e sangue para a câmara anterior, com alteração de seu aspecto normal. A uveíte felina pode ser causada por agentes infecciosos, neoplasias e por fatores exógenos como traumas (LAPPIN, 2000; COLITZ, 2005). Os agentes infecciosos frequentemente associados com o desenvolvimento de uveíte em gatos incluem *Toxoplasma gondii*, vírus da leucemia felina (FeLV), vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da peritonite infecciosa felina (PIF) e micoses sistêmicas (TOWNSEND, 2008; MAGGS, 2009; ENACHE et al., 2016). O cristalino, por sua vez deve ser avaliado quanto à posição e presença de opacidade. As alterações podem ser classificadas como: anomalias congênitas, catarata, luxação ou subluxação, lesão ou trauma da lente e sarcomas intraoculares (SAPIENZA, 2005).

O teste lacrimal de *Schirmer* (STT1) é realizado no exame oftálmico com o objetivo de quantificar o filme lacrimal pré-corneano, auxiliando no diagnóstico de ceratoconjuntivite seca (GRAHN & STOREY, 2004). Embora a deficiência aquosa seja raramente relatada em gatos, acredita-se que esta seja sub-reconhecida na espécie. Um relato recente descreveu a disfunção lacrimal aquosa em um gato associada a ceratite crônica, conjuntivite e presença de úlceras de córnea recorrentes (SEBBAG et al., 2018). A associação causal entre deficiência da porção aquosa lacrimal e estas alterações não são conhecidas, porém estudos conjecturam a deficiência como consequência de doenças comuns da superfície ocular em gatos, encorajando a realização do teste nos pacientes felinos e recomendando o uso de lacrimomiméticos quando necessário (UHL et al., 2019).

O valor médio de referência para STT1 no gato doméstico é  $14.9 \pm 4.8$  mm/min (RAJAEI, et al. 2019). Devido à grande variabilidade entre pacientes, os valores devem ser investigados e interpretados em conjunto com os sinais clínicos. Ainda assim, resultados menores que 9 mm/min não são esperados em gatos saudáveis, mesmo naqueles em situações de estresse (LIM et al., 2009; DAVIS & TOWNSEND, 2011).

Fatores anatômicos e fisiológicos, ritmo circadiano, uso de medicamentos tópicos e sistêmicos, afecções oculares e sistêmicas, e fatores relacionados às tiras de STT1 podem influenciar na avaliação do filme lacrimal (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013). O teste deve ser realizado previamente ao uso de qualquer colírio que possa interferir no resultado (STILES & KIMMITT, 2016). Diferentemente de outras espécies, em gatos, não foi observado redução da produção lacrimal relacionada à idade, com aumento nos valores de STT1 nos pacientes mais velhos (SANDHAS, MERLE, EULE, 2018).

A tonometria é um método de aferição não invasivo utilizado para estimar a pressão intraocular (PIO), desempenhando um papel importante no diagnóstico de pacientes com aumento ou diminuição da PIO (STILES & KIMMITT, 2016). A técnica pode ser executada com tonômetro de rebote (Tonovet®) ou de aplanção (Tonopen®). A tonometria de rebote fornece leituras mais precisas da PIO em gatos comparada à tonometria de aplanção, além de ser mais bem tolerada em gatos não sedados (RUSANEN et al., 2010). A aferição adequada da PIO é essencial para avaliar distúrbios oftálmicos, como uveítes e glaucomas, e monitorar a resposta ao tratamento e a progressão das afecções (RUSANEN et al., 2010).

A PIO é determinada pela dinâmica do humor aquoso, volume de sangue coroidal, pressão venosa central e tônus muscular extraocular (CUNNINGHAM & BARRY, 1986). A maioria dos anestésicos gerais tendem a diminuir a pressão intraocular como consequência da depressão do centro do diencéfalo, aumento da drenagem de humor aquoso, diminuição das pressões venosa e arterial e relaxamento da musculatura extraocular (MURPHY, 1985; CRAIG & COOK, 1988).

O aumento da PIO é o fator de risco subjacente mais comum para o desenvolvimento de glaucoma, e embora esta seja trivial em gatos idosos, também é uma causa importante de perda de visão em pacientes pediátricos (ADELMAN et al., 2018). Em gatos domésticos, os valores normais de PIO variam entre 12 e 32 mmHg, porém em alguns estudos realizados em gatos saudáveis, os valores médios de PIO

foram moderadamente superiores, podendo estes divergirem de acordo com o tonômetro utilizado (MILLER & PICKETT, 1992; RUSANEN et al., 2010; ADELMAN et al., 2018). Em felinos, valores normais de PIO podem ser alterados devido a fatores como idade, sexo, estado reprodutivo, ritmo circadiano e posição do corpo (KROLL, MILLER, RODAN, 2001; OFRI et al., 2002; DEL SOLE et al., 2007; GHAFARI & GHEREKHLOO, 2018). O diâmetro pupilar também tem uma importante relação com a PIO, sendo a midríase positivamente relacionada a valores superiores de PIO (STADTBÄUMER, FROMMLET, NELL, 2006). Visto isso, recomenda-se que a tonometria seja realizada previamente ao uso de midriáticos (GELATT, 2014).

Os corantes oftálmicos são rotineiramente usados na medicina veterinária para auxiliar no diagnóstico de lesões de córnea, conjuntiva, doenças lacrimais e nasolacrimais. O uso de colírios anestésicos antes da realização do teste permite que o gato seja mais tolerante ao enxague. O teste de coloração com fluoresceína tem a finalidade de avaliar a integridade da córnea. É útil para determinar a localização, profundidade e tamanho de uma úlcera, e pode ser executado com uso de colírios ou tiras do corante. A fluoresceína também pode ser utilizada para avaliar a patência do sistema nasolacrimonial, conhecido como teste de Jones (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013). Em gatos, o tempo para a coloração atingir a narina ipsilateral varia de alguns segundos a alguns minutos. Para o teste de Jones, o colírio de fluoresceína se mostrou mais rápido e mais conclusivo, comparado ao uso de tiras (BINDER & HERRING, 2010). Após o teste, é importante observar a orofaringe, visto que alguns gatos podem apresentar uma abertura do ducto na cavidade oral, e gatos braquicefálicos apresentam curso específico do ducto nasolacrimonial, dificultando a drenagem adequada (BREIT, KÜNZEL, OPPEL, 2003).

O colírio de rosa bengala também pode ser utilizado no diagnóstico de úlceras dendríticas, sendo útil na identificação precoce de erosões superficiais da córnea, que não são coradas com fluoresceína, como ceratite por herpes vírus felino. No entanto, pode causar irritação local, e é recomendada a lavagem da superfície ocular logo após a sua aplicação (GOULD, 2011; GELATT, 2014).

O exame do fundo de olho nos felinos pode ser realizado por oftalmoscopia direta ou indireta, sendo extremamente importante em pacientes geriátricos ou com doenças sistêmicas. A retinopatia hipertensiva é a alteração mais frequente observada no exame de fundo na espécie felina, sendo o descolamento de retina, a hemorragia, o edema e a degeneração da retina os achados mais comuns (LITTMAN, 1994;

MAGGIO et al., 2000). Alterações oculares foram relatadas em aproximadamente 50% dos gatos hipertensos (SYME et al., 2002; CHETBOUL et al., 2003). O uso de enrofloxacina e ivermectina também estão associados à degeneração de retina e cegueira súbita em gatos (GELATT et al., 2001; MEEKINS, GUESS, RANKIN, 2015).

Durante a avaliação, as estruturas que devem ser avaliadas incluem, a retina, vasculatura retiniana, disco óptico, região tapetal e extratapetal. Embora existam variações na aparência do fundo de olho entre espécies e raças, o fundo dos felinos é mais uniforme do que do cão, permitindo rápida familiarização (FEATHERSTONE, 2008).

Uma sala escura e adequada dilatação pupilar permitem uma avaliação mais completa. Rotineiramente, o colírio de tropicamida a 1% é utilizado, resultando em midríase 15 minutos após a instilação, e com duração de aproximadamente quatro horas. A utilização de atropina é contraindicada devido ao tempo prolongado de início e duração de ação (FEATHERSTONE, 2008; STILES & KIMMITT, 2016).

## 2.2 EFEITO DO ESTRESSE NO EXAME OFTÁLMICO

Como o estresse é frequentemente observado em gatos expostos a novos ambientes, a visita ao veterinário pode alterar significativamente os parâmetros fisiológicos e acarretar em avaliação clínica imprecisa (QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011).

O aumento das frequências cardíaca e respiratória e temperatura corporal são comumente utilizados como indicadores de medo e estresse em gatos. Tais alterações fisiológicas estão associadas à hiperatividade do sistema simpático (BELEW, BARLETT, BROWN, 1999; QUIMBY, SMITH, LUNN, 2011; NIBBLETT, KETZIS, GRIGG, 2015). Mais recentemente, estudos evidenciaram o aumento pupilar em pacientes submetidos ao manuseio durante o atendimento veterinário, incluindo esse parâmetro em escalas de avaliação de estresse em gatos (NIBBLETT, KETZIS, GRIGG, 2015; MOODY et al., 2018; TATEO et al., 2021).

Embora não existam estudos que determinem especificamente o efeito do estresse sobre os parâmetros oftálmicos em gatos, o manuseio impróprio durante a realização dos testes pode intensificar a ansiedade, comprometendo os resultados (FAGHIHI et al., 2019). Além da midríase, gatos sob estresse, com tônus simpático

mais elevado, podem apresentar diminuição dos reflexos fotomotores (LIM & MAGGS, 2012).

O efeito do estresse sobre o teste lacrimal em gatos é divergente. Alguns autores associaram a ação aumentada do tônus simpático à diminuição temporária dos valores de *Schirmer* (LIM et al., 2009; DAVIS & TOWNSEND, 2011). Entretanto, um recente trabalho observou que os gatos que se estavam aparentemente ansiosos ou mais resistente à contenção tiveram um umedecimento relativamente mais rápido do STT1 (SEBBAG, KASS, MAGGS, 2015).

O estresse também parece influenciar nos valores de pressão intraocular, visto que gatos não condicionados, que não estão acostumados ao manuseio, podem apresentar valores mais altos de pressão intraocular (MCLELLAN & MILLER, 2011).

### 2.3 EFEITOS DOS FÁRMACOS NO EXAME OFTÁLMICO

Inúmeras estratégias foram exploradas com o objetivo de facilitar a realização de testes diagnósticos em gatos, incluindo condicionamento comportamental, mínima manipulação e uso de ansiolíticos de rápida ação (VAN HAAFTEN et al., 2017; MOODY et al., 2018; FRIES et al., 2019).

Em algumas situações, para a realização adequada do exame oftálmico ou de procedimentos diagnósticos e terapêuticos, faz-se necessária a contenção química do paciente felino. Nesses casos, a elaboração de protocolo de sedação deve envolver a escolha do sedativo adequado e que seja capaz de assegurar um ótimo resultado antes, durante e após o procedimento. Por esses motivos, os efeitos sistêmicos de fármacos devem ser conhecidos para auxiliar na realização de exames complementares, como a tonometria (GROSS & PABLO, 2015).

Os  $\alpha$ 2-agonistas têm se mostrado como uma alternativa para contenção química de gatos na rotina clínica de medicina veterinária, devido às propriedades sedativas e analgésicas e pela facilidade de administração intramuscular e até mesmo oral (ANSAH, RAEKALLIO, VAINIO, 2000; CARVALHO et al., 2019). Em felinos, os efeitos dos  $\alpha$ 2-agonistas sobre parâmetros oftálmicos variam de acordo com o fármaco e a dose empregada. A xilazina reduz a PIO (BURKE & POTTER, 1986) e a produção lacrimal (GHAFARI, MALMASI, BOKAIE, 2010). O mecanismo de redução da PIO inclui a supressão da função neuronal simpática, que causa uma redução no fluxo aquoso (BURKE & POTTER, 1986). Já a medetomidina não acarreta alteração

significativa da PIO (MALMASI & GHAFARI, 2016), mas diminui a produção lacrimal. Acredita-se que essa diminuição esteja associada aos efeitos cardiovasculares e sedativos da classe, visto que a administração de antagonista  $\alpha$ 2-adrenérgico, como o atipamezole, se mostrou eficaz na reversão da sedação e aumento da produção lacrimal (KANDA et al., 2019). O uso de  $\alpha$ 2-agonistas e opioides que frequentemente provocam vômitos devem ser utilizados com cautela, visto que os episódios eméticos podem obstruir o fluxo de saída do humor aquoso e aumentar drasticamente a PIO (GROSS; PABLO, 2015).

A cetamina, um anestésico dissociativo, antagonista do receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), induz a contração dos músculos extraoculares, ocasionando aumento da PIO. Em felinos, foi observado aumento de 10% da PIO após a administração de 12,5 mg/kg de cetamina (HAHNENBERGER, 1976). Além disso, o fármaco é contraindicado como agente anestésico único na maioria dos procedimentos oftálmicos visto que sua administração provoca nistagmo e rigidez muscular (GODAU, CHERON, METTENS, 1990). A produção lacrimal parece diminuir com a combinação de cetamina e acepromazina em gatos (ARNETT, BRIGHTMAN, MUSSELMAN, 1984).

Dentre os fenotiazínicos, a acepromazina administrada isoladamente na dose de dose 0,05 mg/kg não altera a PIO e nem o diâmetro pupilar em felinos (SCHRODER et al., 2018). Em dose de 0,2 mg/kg houve redução significativa da produção lacrimal (GHAFARI, MALMASI, BOKAIE, 2010). Os estudos sobre a utilização da acepromazina isolada são limitados, já que é comumente utilizada em associação com opioides para atingir adequada sedação em gatos (COSTA et al., 2020).

Em relação aos benzodiazepínicos, o diazepam, quando administrado pelas vias intravenosa e conjuntival, reduz a PIO em gatos. O mecanismo de ação parece ser o mesmo em ambas as vias de administração. Embora o efeito não seja totalmente elucidado em gatos, sugere-se que ocorra como resultado da ação direta no sistema nervoso central ou sistema nervoso periférico (CAPOTE, 1978).

Os opioides apresentam efeitos variáveis sobre o diâmetro pupilar entre as espécies e o efeito pode variar entre as classes de opioides mistos e puros. Sabe-se que opioides  $\mu$  estão mais envolvidos na mediação da midríase induzida por opioides no gato (SHARPE, 1991). O aumento pupilar associado ao uso de opioides em gatos provém parcialmente de mecanismos periféricos e uma grande parte é mediada centralmente (WALLENSTEIN & WANG, 1979; SHARPE, 1991).

Existem poucas evidências na literatura dos efeitos dos opioides sobre a PIO e a produção lacrimal de gatos. Sabe-se que a dilatação da pupila pode causar diminuição da drenagem do humor aquoso através do ângulo do olho, ocasionando aumento da PIO (MEHRA & CHANDRA, 1965; PORTNEY & PURCELL, 1975). A administração de tramadol, de forma isolada ou em associação à acepromazina, produz midríase de até 120 minutos, sem alterar os valores da PIO em gatos saudáveis (SCHRODER et al., 2018). Diferentemente, a aplicação tópica de agentes midriáticos como a atropina, ciclopentolato e tropicamida elevaram a PIO de forma significativa (STADTBÄUMER, FROMMLET, NELL, 2006). A combinação de sedativos e opioides já foi associada à diminuição significativa na produção de lágrimas, o que também é esperado na espécie felina (DODAM, KEITH, MARTIN, 1998; VOLK et al., 2018).

Outras opções farmacológicas, como a gabapentina e a trazodona, têm sido utilizadas na rotina clínica de felinos com o objetivo de atenuar o medo durante o transporte e o atendimento veterinário. Ambos são associados a poucos efeitos adversos, e possuem como principal vantagem a administração por via oral, facilitando a administração pelo tutor (KAVITHA et al., 2013; FRIES et al., 2019). A administração prévia da gabapentina facilita o manejo durante o atendimento, sendo assim uma opção para pacientes mais inquietos (PANKRATZ et al., 2018). Apesar disso, não há estudos que determinem os efeitos oftálmicos da gabapentina em felinos. Em cães, a utilização de gabapentina resultou em valores de PIO menores, embora a diferença não seja clinicamente significativa (SHUKLA et al., 2020).

Embora a medicina felina esteja em constante expansão, dados específicos sobre os efeitos dos fármacos nos parâmetros oftálmicos ainda são escassos. Estudos com diferentes doses e associações são necessários para estabelecer um conceito científico, que visa garantir adequada sedação, possibilitando a realização do exame oftálmico em pacientes de difícil contenção, sem afetar a mensuração e interpretação dos parâmetros oftálmicos.

### 2.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADELMAN, S.; SHINSAKO, D.; KILAND, J. A.; YACCARINO, V.; ELLINWOOD, N. M.; BEN-SHLOMO, G.; MCLELLAN, G. J. The post-natal development of intraocular pressure in normal domestic cats (*Felis catus*) and in feline congenital glaucoma. **Experimental Eye Research**, v.166, p.70-73, 2018.

ANSAH, O. B.; RAEKALLIO, M.; VAINIO, O. Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.23, n.1, p.1–8, 2000.

ARNETT, B. D.; BRIGHTMAN, A. H.; MUSSELMAN, E. E. Effect of atropine sulfate on tear production in the cat when used with ketamine hydrochloride and acetylpromazine maleate. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.185, n.2, p.214–215, 1984.

BELEW, A. M.; BARLETT, T.; BROWN, S. A. Evaluation of the white-coat effect in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.13, n.2, p.134, 1999.

BINDER, D. R.; HERRING, I. P. Evaluation of nasolacrimal fluorescein transit time in ophthalmically normal dogs and nonbrachycephalic cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.71, n.5, p.570–574, 2010.

BRANTMAN, K. R. Ophthalmic Examination. In: NORSWORTHY, G. D. **The Feline Patient**. 5th. ed. Wiley-Blackwell, 2018. p.2320–2660.

BREIT, S.; KÜNZEL, W.; OPPEL, M. The course of the nasolacrimal duct in brachycephalic cats. **Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia**, v.32, n.4, p.224–227, 2003.

BRUNSON D. B. Anaesthesia in ophthalmic surgery. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.10, n.1, p.481–495, 1980.

BURKE, J. A.; POTTER, D. E. The ocular effects of xylazine in rabbits, cats, and monkeys. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v.2, n.1, p.9–21, 1986.

CAPOTE, J. A. P. Decrease in intraocular pressure produced by I.V. or conjunctival diazepam. **British Journal of Anaesthesia**, v.50, n.8, p.865, 1978.

CARVALHO, E. R. CHAMPION, T.; VILANI, R. G. O. C.; FREITAS, G. C.; AMBROSINI, F.; SILVA, G. A. Sedative and electrocardiographic effects of low dose dexmedetomidine in healthy cats. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.39, n.2, p.142–147, 2019.

CHETBOUL, V.; LEFEBVRE, H. P.; PINHAS, C.; CLERC, B.; BOUSSOUF, M.; POUCHELON, J. L. Spontaneous feline hypertension: clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.17, n.1, p.89–95, 2003.

COLITZ, C. M. H. Feline uveitis: diagnosis and treatment. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.20, n.2, p.117-120, 2005.

COSTA, G. P., MONTEIRO, E. R., MARQUES, E. J., BECK, R. C., CARNEIRO, R. K., DA COSTA, F. V., & VALLE, S. F. Sedative effects of acepromazine in combination with nalbuphine or butorphanol, intramuscularly or intravenously, in

healthy cats: a randomized, blinded clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p.1-9, 2020.

CRAIG, J. F.; COOK, J. H. A comparison of isoflurane and halothane in anaesthesia for intra-ocular surgery. **Anaesthesia**, v.43, n.6, p.454–458, 1988.

CUNNINGHAM, A. J.; BARRY, P. Intraocular pressure-physiology and implications for anaesthetic management. **Canadian Anaesthetists' Society Journal**, v.33, n.2, p.195-208, 1986.

DAVIS, K.; TOWNSEND, W. Tear-film osmolarity in normal cats and cats with conjunctivitis. **Veterinary Ophthalmology**, v.14, n.1, p.54-59, 2011.

DE LAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT M. Visual system. In: DE LAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. 4 ed. Saunders, 2014. p.409- 498.

DEL SOLE, M. J.; SANDE, P. H.; BERNADES, J. M.; ABA, M. A.; ROSENSTEIN, R. E. Circadian rhythm of intraocular pressure in cats. **Veterinary Ophthalmology**, v.10, n.3, p.155–161, 2007.

DODAM, J. R.; KEITH, B. R.; MARTIN, D. D. Effects of intramuscular sedative and opioid combinations on tear production in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.1, n.1, p.57–59, 1998.

ENACHE, A.; IONAȘCU, I.; ȘONEA, A.; CUCOȘ, A. Causes of feline uveitis: a retrospective study of 96 cases at the Faculty of Veterinary Medicine Bucharest, 2012-2015. **Agriculture and Agricultural Science Procedia**, v.10, p.396–402, 2016.

FAGHIHI, H.; RAJAEI, S. M.; ANSARI MOOD, M.; WILLIAMS D. L. Pilot evaluation of the circadian rhythm of tear production in a population of healthy adult cats. **Veterinary Ophthalmology**, v.22, n.6, p.916–920, 2019.

FEATHERSTONE, H. Conditions of the feline fundus. **In Practice**, v.30, n.2, p.62–77, 2008.

FEATHERSTONE, H. J.; HEINRICH, C. L. Eye examination and diagnostics. In: GELATT, K. K. **Essentials of Veterinary Ophthalmology**. 3 ed. John Wiley & Sons, 2013. p.103–129.

FRIES, R. C.; KADOTANI, S.; VITT, J. P.; SCHAEFFER, D. J. Effects of oral trazodone on echocardiographic and hemodynamic variables in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.21, n.12, p.1080–1085, 2019.

GELATT, K. N. et al. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. **Veterinary Ophthalmology**, v.4, n.2, p.99–106, 2001.

GELATT, K. N. Eye examination and diagnostics. In: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**. 3 ed. John Wiley & Sons Ltd, 2014. p.103–114.

M. S.; GHEREKHLOO, A. A. Effect of body position on intraocular pressure in clinically normal cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.20, n.8, p.749–751, 2018.

GHAFFARI, M. S.; MALMASI, A.; BOKAIE, S. Effect of acepromazine or xylazine on tear production as measured by Schirmer tear test in normal cats. **Veterinary Ophthalmology**, v.13, n.1, p.1–3, 2010.

GODAUX, E.; CHERON, G.; METTENS, P. Ketamine induces failure of the oculomotor neural integrator in the cat. **Neuroscience Letters**, v.116, n.1–2, p.162–167, 1990.

GOULD, D. Feline Herpesvirus-1, ocular manifestations, diagnosis and treatment options. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.5, p.333–346, 2011.

GRAHN, B. H.; STOREY, E. S. Lacrimostimulants and lacrimomimetics. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v.34, n.3, p.739–753, 2004.

GROSS, M. E.; PABLO, L. S. Ophthalmic patients. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5.ed. Blackwell Publishing, 2015. p.963–982.

HAHNENBERGER, W. Influence of various anesthetic drugs on the intraocular pressure of cats. **Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol**, v.199, p.179–186, 1976.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. Principles of sedation, analgesia, and premedication. In: HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. **Veterinary Anaesthesia**. 10.ed. Elsevier, 2001. p.75–112.

HILLSTRÖM, A.; TVEDTEN, H.; KÄLLBERG, M.; HANÅS, S.; LINDHE, A.; HOLST, B. S. Evaluation of cytologic findings in feline conjunctivitis. **Veterinary Clinical Pathology**, v.41, n.2, p.283–290, 2012.

KANDA, T.; SHIMIZU, Y.; HANAZONO, C.; MAKI, S.; MAETA, N.; ITOI, T.; FURUKAWA, T. Effect of intramuscular administration of medetomidine and xylazine on tear flow measured by the Schirmer tear test I in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.21, n.8, p.788–792, 2019.

KAVITHA, J.; PARIDA, S.; KUNDRA, P.; SRINIVASAN, R. Oral gabapentin premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. **British Journal of Ophthalmology**, v.97, n.7, p.900–904, 2013.

KROLL, M. M.; MILLER, P. E.; RODAN, I. Intraocular pressure measurements obtained as part of a comprehensive geriatric health examination from cats seven years of age or older. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, n.10, p.1406–1410, 2001.

LAPPIN, M. R. Feline infectious uveitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.2, n.3, p.159-163, 2000.

LIM, C. C.; REILLY, C. M.; THOMASY, S. M.; KASS, P. H.; MAGGS, D. J. Effects of feline herpesvirus type 1 on tear film break-up time, Schirmer tear test results, and conjunctival goblet cell density in experimentally infected cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.70, p.394–403, 2009.

LIM, C. C.; MAGGS, D. J. Ophthalmology. In: LITTLE, S. **The Cat: Clinical Medicine and Management**. 1 ed. Saunders, 2012. p.807–845.

LITTMAN, M. P. Spontaneous systemic hypertension in 24 Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.8, n.2, p.79–86, 1994.

MAGGIO, F.; DEFRANCESCO, T. C., ATKINS, C. E., PIZZIRANI, S., GILGER, B. C.; DAVIDSON, M. G. Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.217, n.5, p.695–702, 2000.

MAGGS, D. Feline uveitis: an 'intraocular lymphadenopathy'. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, n.3, p.167- 182, 2009.

MALMASI, A.; GHAFARI, S. M. Lack of effects of intramuscular medetomidine on intraocular pressure in clinically normal cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.18, n.4, p.315–317, 2016.

MCLELLAN, G. J.; MILLER, P. E. Feline glaucoma—a comprehensive review. **Veterinary Ophthalmology**, v.14, p.15-29, 2011.

MEEKINS, J. M.; GUESS, S. C.; RANKIN, A. J. Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in five cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.246, n.11, p.1238–1241, 2015.

MEHRA, K. S.; CHANDRA, P. The effect on the eye of premedication with atropine. **BJA: British Journal of Anaesthesia**, v.37, n.2, p.133-134, 1965.

MILLER, P. E.; PICKETT, J. P. Comparison of the human and canine Schiøtz tonometry conversion tables in clinically normal cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.201, n.7, p.1017-1020, 1992.

MOODY, C. M. et al. Can you handle it? Validating negative responses to restraint in cats. **Applied Animal Behaviour Science**, v.204, p.94–100, 2018.

MOORE, P. A. Feline corneal disease. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.20, n.2, p.83–93, 2005.

MURPHY, D. F. Anesthesia and intraocular pressure. **Anesthesia & Analgesia**, v.64, n.5, p.520–530, 1985.

NIBBLETT, B. M.; KETZIS, J. K.; GRIGG, E. K. Comparison of stress exhibited by cats examined in a clinic versus a home setting. **Applied Animal Behaviour Science**, v.173, p.68–75, 2015.

OFRI, R.; SHUB, N.; GALIN, Z.; SHEMESH, M.; SHORE, L. S. Effect of reproductive status on intraocular pressure in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.63, n.2, p.159–162, 2002.

PANKRATZ, K. E., FERRIS, K. K., GRIFFITH, E. H., SHERMAN, B. L. PANKRATZ, Katherine E. et al. Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-controlled field trial. **Journal of feline medicine and surgery**, v.20, n.6, p.535-543, 2018.

PORTNEY, G. L.; PURCELL, T. W. The influence of tropicamide on intraocular pressure. **Annals of ophthalmology**, v.7, n.1, p.31-34, 1975.

QUIMBY, J. M.; SMITH, M. L.; LUNN, K. F. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, p.733–737, 2011.

QUITT, P. R.; REESE, S.; FISCHER, A.; BERTRAM, S.; TAUBER, C.; MATIASEK, L. Assessment of menace response in neurologically and ophthalmologically healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.21, n.6, p.537–543, 2019.

RAJAEI, S. M., FAGHIHI, H., WILLIAMS, D. L., AFTAB, G. Evaluation of tear production using the Schirmer tear test I in healthy cats: effect of age, life stage, sex, breed and neuter status. **Veterinary Record**, v.184, n.26, p.799-799, 2019.

RUSANEN, E.; FLORIN, M.; HÄSSIG, M.; SPIESS, B. M. Evaluation of a rebound tonometer (Tonovet®) in clinically normal cat eyes. **Veterinary Ophthalmology**, v.13, n.1, p.31–36, 2010.

SANDHAS, E.; MERLE, R.; EULE, J. C. Consider the eye in preventive healthcare – ocular findings, intraocular pressure and Schirmer tear test in ageing cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.20, n.12, p.1063–1071, 2018.

SAPIENZA, J. S. Feline lens disorders. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.20, n.2, p.102–107, 2005.

SCHRODER, D. C.; MONTEIRO, B. G.; PYTLAK, D. B.; SOUZA, M. C. D.; MENDONÇA, A. J.; RIBEIRO, A. P. Efeitos do tramadol e da acepromazina sobre a pressão intraocular e o diâmetro pupilar em gatos saudáveis jovens. **Ciência Rural**, v.48, n.3, p.1-6, 2018.

SEBBAG, L.; PESAVENTO, P. A.; CARRASCO, S. E.; REILLY, C. M.; MAGGS, D. J. Feline dry eye syndrome of presumed neurogenic origin: a case report. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v.4, n.1, p.1-7, 2018.

- SEBBAG, L.; KASS, P. H.; MAGGS, D. J. Reference values, intertest correlations, and test-retest repeatability of selected tear film tests in healthy cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.246, p.426–435, 2015.
- SHARPE, L. G. Separate neural mechanisms mediate sufentanil-induced pupillary responses in the cat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.256, n.3, p.845-849, 1991.
- SHUKLA, A. K.; PINARD, C. L.; FLYNN, B. L.; BAUMAN, C. A. Effects of orally administered gabapentin, tramadol, and meloxicam on ocular variables in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.81, n.12, p.973–984, 2020.
- STADTBÄUMER, K.; FROMMLET, F.; NELL, B. Effects of mydriatics on intraocular pressure and pupil size in the normal feline eye. **Veterinary Ophthalmology**, v.9, p.233–237, 2006.
- STILES, J. Ocular manifestations of feline viral diseases. **The Veterinary Journal**, v.201, n.2, p.166-173, 2014.
- STILES, J.; KIMMITT, B. Eye examination in the cat: step-by-step approach and common findings. **Journal of feline medicine and surgery**, v.18, n.9, p.702-711, 2016.
- SYME, H. M.; BARBER, P. J.; MARKWELL, P. J.; ELLIOTT, J. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.220, n.12, p.1799–1804, 2002.
- TATEO, A.; ZAPPATERRA, M.; COVELLA, A.; PADALINO, B. Factors influencing stress and fear-related behaviour of cats during veterinary examinations. **Italian Journal of Animal Science**, v.20, n.1, p.46–58, 2021.
- TOWNSEND, W. M. Canine and feline uveitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.38, n.2, p.323-346, 2008.
- TURNER, S. M. The ophthalmic examination. In: TURNER, S. M. **Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Ophthalmology**. 1 ed. Saunders, 2008. p.1-10.
- UHL, L. K.; SAITO, A.; IWASHITA, H.; MAGGS, D. J.; MOCHEL, J. P.; SEBBAG, L. Clinical features of cats with aqueous tear deficiency: a retrospective case series of 10 patients (17 eyes). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.21, n.10, p.944–950, 2019.
- VAN HAAFTEN, K. A.; FORSYTHE, L. R. E.; STELOW, E. A.; BAIN, M. J. Effects of a single pre appointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.251, n.10, p.1175–1181, 2017.
- VOLK, H. A.; WEST, E.; LINN-PEARL; R. N.; FRICKER, G. V.; PANTI, A.; GOULD, D. J. Effect of methadone and acepromazine premedication on tear production in dogs. **Veterinary Record Open**, v.5, n.1, 2018.

WALLENSTEIN, M.; WANG, S. Mechanism of morphine-induced mydriasis in the cat. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative, and Comparative physiology**, v.236, n.5, p.292–296, 1979.

WILLIAMS, D. L.; KIM, J.Y. Feline entropion: a case series of 50 affected animals (2003-2008). **Veterinary Ophthalmology**, v.12, p.221–226, 2009.

### 3. OBJETIVOS

**Objetivo geral:** estudar os efeitos de diferentes doses de dexmedetomidina isolada e em associação com a metadona, bem como sua reversão com atipamezole, sobre os parâmetros oftálmicos de gatos saudáveis.

**Objetivo específico:** avaliar os efeitos de dose baixa (7,5 µg/kg) e moderada (10 µg/kg) de dexmedetomidina isolada, da metadona isolada e da associação de dexmedetomidina e metadona sobre a pressão intraocular, a produção lacrimal e o diâmetro pupilar em gatos saudáveis. Avaliar o efeito da reversão com atipamezole, em dose proporcional à dexmedetomidina, sobre os parâmetros oftálmicos de gatos saudáveis.

1 **4 OPTHALMIC EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE, METHADONE, AND**  
2 **DEXMEDETOMIDINE-METHADONE IN HEALTHY CATS AND THEIR**  
3 **REVERSAL WITH ATIPAMEZOLE**

4

5 Esta dissertação de mestrado foi elaborada na forma de artigo científico de  
6 acordo com as normas da revista *Journal of Feline Medicine and Surgery*  
7 (*JFMS*), para onde será submetida. As normas estão disponíveis no site  
8 (<https://journals.sagepub.com/author-instructions/JFM>).

9

10

11 **ABSTRACT**

12 **Objective:** To evaluate and compare the effects that dexmedetomidine and  
13 methadone, either alone or combined, have on the ocular parameters of healthy  
14 adult cats when administered intramuscularly, as well as their reversal with  
15 atipamezole.

16 **Methods:** A randomized crossover blinded study composed of 10 healthy cats  
17 was used to assess the effect of 0.2 mg/kg methadone (MET); 7.5 µg/kg  
18 dexmedetomidine (D75); 10 µg/kg dexmedetomidine (D10); 7.5 µg/kg  
19 dexmedetomidine and 0.2 mg/kg methadone (DM75); and 10 µg/kg  
20 dexmedetomidine and 0.2 mg/kg methadone (DM10), on intraocular pressure  
21 (IOP), tear production, and pupil diameter (PD). The animals were evaluated for

22 30 minutes. Afterwards, atipamezole was administered and ocular parameters  
23 were evaluated for 30 minutes.

24 **Results:** D10, DM75, and DM10 significantly decreased mean IOP, but not MET  
25 or D75. Tear production decreased significantly in all treatments, corresponding  
26 to 18, 59, 63, 86 and 98% in MET, D75, D10, DM75, and DM10, respectively.  
27 Pupil diameter increased in all treatments, but MET showed the highest PD. After  
28 atipamezole (RT30), IOP returned to baseline with no difference between groups,  
29 and there was a significant increase in tear production, but the means were still  
30 different from T0.

31 **Conclusions and relevance:** Dexmedetomidine decreases intraocular pressure  
32 and tear production but increases pupil diameter in healthy cats. Atipamezole can  
33 partly reverse those alterations. Low-dose dexmedetomidine (7.5 µg/kg)  
34 promotes sedation without changing the IOP. All protocols significantly decrease  
35 tear production, and STT1 values after sedation are not reliable. Methadone  
36 induces quick onset mydriasis without changing the intraocular pressure.

## 37 4.1 INTRODUCTION

38 Ophthalmic abnormalities in cats are associated with numerous  
39 conditions, including infectious diseases,<sup>1-3</sup> endocrine disorders<sup>4,5</sup> and drug  
40 administration.<sup>6,7</sup> Thus, patients with ophthalmic alterations, systemic disease,  
41 and advanced age require accurate eye examination.<sup>8,9</sup>

42 Most cats only require manual restraint for ophthalmic examination, but in  
43 fractious cats, sedatives and tranquilizers may be necessary to improve exam  
44 performance. An appropriate protocol decreases stress associated with the eye  
45 exam and provides safety to both patient and examiner, causing minimal changes  
46 in ophthalmic parameters.<sup>10</sup>

47 Alpha( $\alpha$ )<sub>2</sub>-agonists provide adequate sedation for most purposes in cats,  
48 with the advantage of offering reversion by atipamezole. These agents can be  
49 used alone or in combination with an opioid.<sup>11-13</sup> The association of  $\alpha$ <sub>2</sub>-agonist  
50 and opioid seems to increase the sedative and analgesic effects with minimal  
51 further cardiovascular consequence.<sup>14-15</sup>

52 Dexmedetomidine is a synthetic  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergic receptor agonist with  
53 sedative and analgesic properties.<sup>16</sup> This drug also shows more selectivity and  
54 specificity between  $\alpha$ <sub>2</sub>:  $\alpha$ <sub>1</sub> receptors and greater potency when compared to  
55 other drugs that make up the same group, such as xylazine and medetomidine.<sup>18</sup>

56           In cats, dexmedetomidine can be used for multipurpose procedures that  
57 require sedation and analgesia. Its advantage is based on the availability of an  
58 antagonist, atipamezole, responsible for reversing both the sedative and  
59 hemodynamic effects.<sup>19</sup>

60           Although the effect of several drugs over the ophthalmic parameters in  
61 dogs is already well-known, there are few studies in cats, mainly evaluating the  
62 effects of multimodal protocols. Thus, this study aimed to determine the effects  
63 of intramuscular dexmedetomidine and methadone, either alone or combined, on  
64 the ocular parameters of healthy adult cats, as well as their reversal with  
65 atipamezole.

66

#### 67 4.2 MATERIALS AND METHODS

68           This was a prospective, randomized, cross-over, blinded study. Ethical  
69 approval was granted by the local Committee on Ethics in the Use of Animals  
70 (CEUA) of the Universidade Federal do Paraná – Palotina, under protocol  
71 46/2019. The owners agreed to participate in the study and signed a free and  
72 informed consent form (FICF).

73           The study population comprised 10 neutered adult domestic shorthair cats.  
74 All cats were considered healthy based on physical and ophthalmic exams  
75 (Schirmer tear test, rebound tonometry, and direct ophthalmoscopy), systolic

76 blood pressure (SBP), complete blood count, and biochemistry profile (plasma  
77 protein, albumin, urea, creatinine, alkaline phosphatase, and alanine  
78 aminotransferase). All cats were FIV (feline immunodeficiency virus) and FeLV  
79 (feline leukemia virus) negative.

80 During the study, the cats were housed individually under a standard  
81 controlled environment and received commercial dry food and water *ad libitum*.  
82 Before the study began, the cats were allowed to adapt for 7 days, being handled  
83 daily for 3 days to familiarize themselves with the procedures.

84 The study happened from 7:30 to 12:00 am, under controlled humidity,  
85 temperature (24°C), and luminosity. Cat-friendly handling techniques were used  
86 to minimize stress. Food was withheld for 6 hours before each study, and water  
87 was provided *ad libitum*.

88 The study followed a double Latin square design (5x5) with repeated  
89 measures over time. Thus, all animals were subjected to five treatments, with a  
90 washout period of at least 7 days. One examiner performed all the examinations  
91 and measurements and was unaware of the treatments.

92 All cats were randomly allocated to receive the following treatments,  
93 intramuscularly: MET – 0.2 mg/kg methadone (Mytedom; Cristália Produtos  
94 Químicos Farmacêuticos Ltda); D75 – 7.5 µg/kg dexmedetomidine (Dexdomitor;  
95 Zoetis); D10 – 10 µg/kg dexmedetomidine; DM75 – 7.5 µg/kg dexmedetomidine

96 and 0.2 mg/kg methadone; and DM10 - 10 µg/kg dexmedetomidine and 0.2  
97 mg/kg methadone. After 30 minutes, sedation was antagonized with  
98 intramuscular atipamezole, with two different doses, depending on the  
99 dexmedetomidine dose: D75 and DM75 – 37.5 µg/kg atipamezole (Antisedan;  
100 Zoetis), D10 and DM10 – 50 µg/kg atipamezole, and MET – 0.1 ml/kg saline.  
101 Drug volume was standardized at 0.1 ml.

102 The animals were evaluated at baseline (T0) and 5, 10, 20, and 30 minutes  
103 (T5, T10, T20, T30) after drug administration, and 5, 10, 20, and 30 minutes (RT5,  
104 RT10, RT20, RT30) after reversal. Intraocular pressure (IOP), pupil diameter  
105 (PD), noninvasive systolic blood pressure (SBP), and heart rate (HR) were  
106 evaluated at all time points. Schirmer tear test (STT1) was carried out at T0, T30,  
107 and RT30.

108 For the ophthalmic evaluations, cats were manually restrained in sternal  
109 recumbency, and for SBP measurement, in right lateral recumbency. All  
110 assessments were performed by the same trained researcher, following the same  
111 chronological order. Adverse effects as emesis and sialorrhea were recorded.

112 IOP was measured with a rebound tonometer (TonoVET), which was  
113 calibrated before data collection. Each IOP reading was obtained as the mean of  
114 five consecutive measurements from each eye, with less than a 5% standard

115 deviation between readings. The average of each eye from an individual cat was  
116 considered separately in statistical analyzes.

117 *Tear production* was measured using Schirmer strips. A sterile tear strip  
118 was placed in the lateral half of the lower conjunctival sac of both eyes. The  
119 wetted length, in millimeters, was measured after 60 seconds.

120 PD was obtained using a digital caliper under fixed light. The caliper was  
121 manually adjusted according to the pupil diameter in the horizontal meridian.

122 Noninvasive SBP was measured by a Doppler ultrasound (Parks Medicals  
123 Electronics). Cuff size was approximately 30% of limb circumference and was  
124 placed on the distal third of the antebrachium, in the left arm, at the heart height.  
125 Earphones were used to minimize stress. Three consecutive measurements  
126 were performed, and the mean was recorded.

127 All statistical analyses were performed with GraphPad Prism 5. The right  
128 and the left eyes were considered separately. Kolmogorov-Smirnov test was  
129 applied to check for normality. Parametric data were subjected to ANOVA and  
130 Tukey's Multiple Comparison Test was applied to compare within-group and  
131 between groups. Chi-square test was used for pairwise comparisons and Fisher's  
132 exact test for categorical variables to correlate variance proportions between  
133 groups. Spearman's correlation coefficient was used to assess the correlation  
134 between the results. A 0.05 level of significance ( $\alpha$ ) was established for analyses.

### 135 4.3 RESULTS

136 A total of 10 cats, five castrated males and five neutered females were  
137 included in the study. All animals were subjected to all treatments. Mean body  
138 weight was  $3.5 \pm 0.8$  kg, and age ranged from 12 to 24 months.

139 There was no difference in baseline values for IOP, Schirmer tear test, PD,  
140 HR, and SBP among groups (Table 1), and values were within the reference  
141 range for the species and age.

142 There was no difference in IOP between the left and right eye at baseline.  
143 A significant decrease in IOP was observed in D10, DM75, and DM10 but not in  
144 MET and D75 (Table 1). After the reversal, IOP increased significantly in DM75  
145 and DM10 (Table 2). Before reversal (T30), MET had the higher IOP when  
146 compared to the other treatments, but at RT30, all treatments returned to baseline  
147 with no difference between groups.

148 There was no difference in the Schirmer tear test between left and right  
149 eyes at any time point. Tear production progressively decreased in MET from  
150 T30 ( $14.35 \pm 5.3$  mm/min) to RT30 ( $11.6 \pm 4.32$  mm/min), compared to baseline  
151 ( $19.15 \pm 7.77$  mm/min). In D75, D10, DM75, and DM10, tear production  
152 significantly decreased at T30 ( $7.7 \pm 5.62$ ,  $6.55 \pm 4.49$ ,  $2.85 \pm 4.32$ , and  $0.35 \pm$   
153  $1.09$  mm/min, respectively). A drug and dose-dependent decrease in tear  
154 production was observed at T30: DM10 showed the lowest tear production (18/20

155 eyes had tear production of 0 mm/min), the combination of dexmedetomidine and  
156 methadone (DM75 and DM10) showed significantly lower tear production than  
157 single drug dexmedetomidine (D75 and D10) or methadone (MET), and MET  
158 showed the highest tear production (Figure 1). After reversal with atipamezole,  
159 there was a significant increase in tear production at RT30 but the means were  
160 still different from baseline, with the lowest rate in DM10 ( $8.15 \pm 7.1$  mm/min) and  
161 the highest in D75 ( $12.45 \pm 6.98$  mm/min).

**Table 1-** Mean  $\pm$ SD values for intraocular pressure, diameter pupilar and cardiorespiratory variables determined before drug administration (baseline) and at various times (5 to 30minutes) in cats sedated with methadone and dexmedetomidine and a combination of methadone-dexmedetomidine

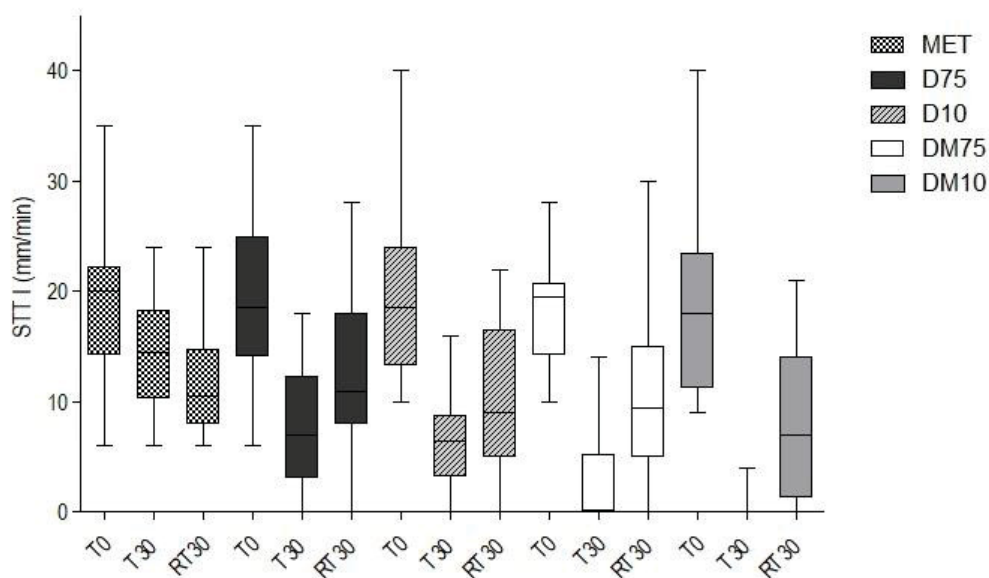
Variable	Treatment	Baseline	T5	T10	T20	T30	P
IOP (mmHg)	MET	21.35 $\pm$ 4.22 Aa	19.35 $\pm$ 4.97 Aa	20.5 $\pm$ 3.98 Aa	21.25 $\pm$ 6.34 Ab	21.9 $\pm$ 6.59 Ab	p = 0.45
	D75	20.25 $\pm$ 3.11 Aa	19.05 $\pm$ 4.76 Aa	18.65 $\pm$ 2.28 Aa	19.3 $\pm$ 2.83 Aab	18.5 $\pm$ 3.2 Aa	p = 0.3507
	D10	21.35 $\pm$ 4.37 Aa	17.55 $\pm$ 3.32 Ba	18.30 $\pm$ 3.44 Ba	18.2 $\pm$ 2.67 Ba	18.65 $\pm$ 4.21 ABa	p = 0.0056
	DM75	23.15 $\pm$ 4.39 Aa	16.8 $\pm$ 2.69 Ba	18.5 $\pm$ 3.09 Ba	18.45 $\pm$ 3.80 Ba	17.95 $\pm$ 4.16 Ba	p < 0.0001
	DM10	21.05 $\pm$ 3.43 Aa	18.6 $\pm$ 3.32 Ba	19.7 $\pm$ 3.39 ABa	18.1 $\pm$ 2.47 Ba	18 $\pm$ 3.77 Ba	p < 0.0001
PD (mm)	MET	9.27 $\pm$ 0.91 Aa	10.59 $\pm$ 1.33 Ba	10.95 $\pm$ 1.21 BCb	11.11 $\pm$ 0.94 Cb	10.88 $\pm$ 0.95 BCb	p < 0.001
	D75	9.19 $\pm$ 1.11 Aa	10.28 $\pm$ 0.74 Ca	10.07 $\pm$ 0.9 BCa	9.8 $\pm$ 1.1 Ba	9.35 $\pm$ 0.83 Aa	p < 0.001
	D10	9.19 $\pm$ 1.61 Aa	10.15 $\pm$ 1.17 Ca	9.94 $\pm$ 1.15 BCa	9.47 $\pm$ 1.1 ABa	9.27 $\pm$ 1.09 Aa	p < 0.001
	DM75	9.47 $\pm$ 0.9 Aa	10.41 $\pm$ 0.75 Ca	10.04 $\pm$ 0.8 BCa	9.73 $\pm$ 0.58 ABa	9.65 $\pm$ 0.44 ABa	p < 0.001
	DM10	9.53 $\pm$ 1.14 Aa	10.35 $\pm$ 0.98 Ba	9.92 $\pm$ 0.89 ABa	9.57 $\pm$ 0.8 Aa	9.54 $\pm$ 0.85 Aa	p < 0.001
HR (bpm)	MET	159.6 $\pm$ 21.12 Aa	162 $\pm$ 17.10 Ac	158.8 $\pm$ 24.30 Ac	163.6 $\pm$ 15.71 Ac	160.2 $\pm$ 19.97 Ab	p = 0.8814
	D75	166.4 $\pm$ 23.42 Ca	131.2 $\pm$ 30.68 Bb	107.2 $\pm$ 18.36 Ab	103.6 $\pm$ 23.36 Ab	97.2 $\pm$ 20.66 Aa	p < 0.001
	D10	159.2 $\pm$ 20.9 Ca	129.3 $\pm$ 30.42 Bb	100 $\pm$ 16.65 Aab	87.6 $\pm$ 14.54 Aab	92 $\pm$ 19.05 Aa	p < 0.001
	DM75	167.2 $\pm$ 31.54 Ba	94.8 $\pm$ 20.23 Aa	84.8 $\pm$ 18.93 Aa	73.6 $\pm$ 23.94 Aa	86.8 $\pm$ 18.67 Aa	p < 0.001
	DM10	160.4 $\pm$ 32.79 Ba	85.6 $\pm$ 13.75 Aa	83.2 $\pm$ 13.96 Aa	78.4 $\pm$ 14.39 Aa	77.6 $\pm$ 14.87 Aa	p < 0.001
SBP (mmHg)	MET	131 $\pm$ 9.07 Aa	131.5 $\pm$ 14.35 Aa	129.5 $\pm$ 17.07 Aa	123 $\pm$ 15.85 Aa	123 $\pm$ 16.19 Aa	p = 0.1908
	D75	139 $\pm$ 18.07 Aa	140.5 $\pm$ 15.71 Aa	135.5 $\pm$ 20.34 Aa	137.5 $\pm$ 20.17 Aab	133 $\pm$ 19.47 Aa	p = 0.6286
	D10	139 $\pm$ 17.92 Aa	143.5 $\pm$ 16.67 Aa	154 $\pm$ 35.65 Aa	141.5 $\pm$ 15.28 Ab	135.5 $\pm$ 19.21 Aa	p = 0.2419
	DM75	145 $\pm$ 11.79 Aa	151.5 $\pm$ 25.17 Aa	145.5 $\pm$ 26.92 Aa	139.5 $\pm$ 22.79 Ab	133.5 $\pm$ 20.82 Aa	p = 0.0753
	DM10	138.5 $\pm$ 18.57 Aa	150.5 $\pm$ 27.53 Aa	150.5 $\pm$ 25.22 Aa	143.5 $\pm$ 24.73 Ab	135 $\pm$ 24.27 Aa	p = 0.2836

Different capital letters indicate significance in the same row and different lower letters indicate significance in the same column (P $\leq$ 0.05).

**Table 2** - Mean  $\pm$ SD values for intraocular pressure, diameter pupilar and cardiorespiratory variables determined before drug administration (baseline), 30 minutes after protocols and after atipamezole in cats sedated with methadone and dexmedetomidine and a combination of methadone-dexmedetomidine.

Variable	Treatment	Basal	T30	RT5	RT10	RT20	RT30	P
IOP (mmHg)	MET	21.35 $\pm$ 4.22 Aa	21.9 $\pm$ 6.59 Ab	21.35 $\pm$ 5.26 Abc	22.15 $\pm$ 5.14 Abc	21.15 $\pm$ 3.27 Aa	19.25 $\pm$ 5.38 Aa	p = 0.2304
	D75	20.25 $\pm$ 3.11 Aa	18.5 $\pm$ 3.2 Aa	18.85 $\pm$ 4.02 Aab	19.7 $\pm$ 4.03 Aab	20.4 $\pm$ 4.08 Aa	20.15 $\pm$ 3.01 Aa	p = 0.1357
	D10	21.35 $\pm$ 4.37Ba	18.65 $\pm$ 4.21 Aa	17.95 $\pm$ 3.47 Aa	19.2 $\pm$ 3.27 ABA	19.65 $\pm$ 4.13 ABA	19.05 $\pm$ 3.19 ABA	p = 0.0035
	DM75	23.15 $\pm$ 4.39 BCa	17.95 $\pm$ 4.16 Aa	21.65 $\pm$ 4.85 Bcc	21.25 $\pm$ 3.02 Bac	24.25 $\pm$ 4.69 Cb	21.25 $\pm$ 4.10 Ba	p < 0.0001
	DM10	21.05 $\pm$ 3.43 BCa	18 $\pm$ 3.77 Aa	20.15 $\pm$ 3.91 ABCac	22.95 $\pm$ 4.57 Cc	21.55 $\pm$ 5.21 BCab	19.75 $\pm$ 4.24 ABA	p < 0.0001
PD (mm)	MET	9.27 $\pm$ 0.91 Aa	10.88 $\pm$ 0.95 Bb	11.03 $\pm$ 0.94 Bc	11.1 $\pm$ 0.98 Bc	11.08 $\pm$ 1.09 Bb	11.09 $\pm$ 1.02 Bb	p < 0.001
	D75	9.19 $\pm$ 1.11 ABA	9.35 $\pm$ 0.83 Bca	8.95 $\pm$ 1.13 Aa	9.37 $\pm$ 1.21 BCa	9.23 $\pm$ 1.07 ABCa	9.59 $\pm$ 0.76 Ca	p = 0.0002
	D10	9.19 $\pm$ 1.61 Aa	9.27 $\pm$ 1.09 Aa	9.43 $\pm$ 1.45 Aa	8.94 $\pm$ 1.13 Aa	9.4 $\pm$ 0.95 Aa	9.34 $\pm$ 1.06 Aa	p = 0.0796
	DM75	9.47 $\pm$ 0.9 Aa	9.65 $\pm$ 0.44 Aa	10.3 $\pm$ 0.9 Bb	10.63 $\pm$ 0.79 BCbc	10.86 $\pm$ 0.89 Cb	10.8 $\pm$ 0.9 Cb	p < 0.001
	DM10	9.53 $\pm$ 1.14 Aa	9.54 $\pm$ 0.85 Aa	10 $\pm$ 0.71 ABb	10.36 $\pm$ 0.78 BCb	10.82 $\pm$ 0.83 Cb	10.79 $\pm$ 0.69 Cb	p < 0.001
HR (bpm)	MET	159.6 $\pm$ 21.12 Aa	160.2 $\pm$ 19.97 Ab	163.2 $\pm$ 18.16 Ab	163.2 $\pm$ 25.14 Ac	159.2 $\pm$ 13.31 Ab	152.6 $\pm$ 20.35 Aab	p = 0.4045
	D75	166.4 $\pm$ 23.42 Ca	97.2 $\pm$ 20.66 Aa	108.4 $\pm$ 22.27 ABA	118.6 $\pm$ 28.54 Ba	123.6 $\pm$ 40.94 Ba	122 $\pm$ 36.38 Ba	p < 0.0001
	D10	159.2 $\pm$ 20.9 Ca	92 $\pm$ 19.05 Aa	118.4 $\pm$ 18.4 ABA	128.4 $\pm$ 25.61 Bab	120 $\pm$ 26.33 Ba	126.4 $\pm$ 34.63 Ba	p < 0.0001
	DM75	167.2 $\pm$ 31.54 Ca	86.8 $\pm$ 18.67 Aa	133.4 $\pm$ 28.85 Ba	151.2 $\pm$ 36.31 BCb	170.2 $\pm$ 45.47 Cb	165 $\pm$ 24.54 Cb	p < 0.0001
	DM10	160.4 $\pm$ 32.79 Ca	77.6 $\pm$ 14.87 Aa	125.2 $\pm$ 29.09 Ba	143.8 $\pm$ 40.51 BCabc	146 $\pm$ 39.92 BCab	144.4 $\pm$ 41.42 BCab	p < 0.0001
SBP (mmHg)	MET	131 $\pm$ 9.07 Aa	123 $\pm$ 16.19 Aa	128.5 $\pm$ 16.34 Aa	130 $\pm$ 18.86 Aa	127 $\pm$ 11.60 Aa	127.5 $\pm$ 16.20 Aa	p = 0.7153
	D75	139 $\pm$ 18.07 Ba	133 $\pm$ 19.47 ABA	118.5 $\pm$ 18.57 Aa	118 $\pm$ 17.03 Aa	132.5 $\pm$ 17.52 ABA	128.5 $\pm$ 19.16 ABA	p = 0.0012
	D10	139 $\pm$ 17.92 Ba	135.5 $\pm$ 19.21 Ba	118 $\pm$ 12.95 Aa	129.5 $\pm$ 14.99 ABA	131 $\pm$ 15.95 ABA	135 $\pm$ 15.09 Ba	p = 0.0120
	DM75	145 $\pm$ 11.79 Ba	133.5 $\pm$ 20.82 ABA	121 $\pm$ 15.06 Aa	132.5 $\pm$ 19.33 ABA	135 $\pm$ 21.73 ABA	133.4 $\pm$ 15.97 ABA	p = 0.0660
	DM10	138.5 $\pm$ 18.57 Aa	135 $\pm$ 24.27 Aa	116 $\pm$ 19.55 Aa	131.8 $\pm$ 40.57 Aa	134 $\pm$ 12.20 Aa	131.5 $\pm$ 20.82 Aa	p = 0.2682

Different capital letters indicate significance in the same raw and different lower letters indicate significance in the same column (P $\leq$ 0.05).



164

165 Figure 1- Mean tear production using Schirmer tear test (STT1) before (T0), after 30 min (T30) of  
 166 intramuscular methadone, dexmedetomidine and methadone-dexmedetomidine, and after 30 min  
 167 of reversal with atipamezole (RT30).

168 There was no difference in PD between eyes at any time point. PD  
 169 significantly increased at T5 for all treatments. PD progressively increased in  
 170 MET and showed significantly bigger PD compared to all other treatments. D75,  
 171 D10, DM75, and DM10 caused an increase in PD, which peaked at T5, followed  
 172 by a gradual decrease (Table 1). After reversal with atipamezole, PD  
 173 progressively increased in DM75 and DM10 but oscillated in D75 and D10 (Table  
 174 2). Comparisons between groups showed significantly increased PD in MET

175 when compared to all other groups at RT5, but at RT10, RT20 and RT30, PD  
176 increased in DM75 and DM10 and was similar to MET.

177 HR decreased significantly along time after all dexmedetomidine  
178 treatments (D75, D10, DM75, and DM10), but not in MET (Table 1). At 5 minutes  
179 of reversal with atipamezole (RT5), HR increased significantly in DM75 and  
180 DM10 (Table 2). In D75 and D10, after 30 minutes of reversal (RT30) the values  
181 still showed a significant difference from baseline. Methadone-dexmedetomidine  
182 combination (DM75 and DM10) was associated with a significant decrease in HR.  
183 However, after the reversal (Table 2), HR was significantly higher in MET, DM75  
184 and DM10 when compared to D75 and D10.

185 No proposed treatment caused significant variation in SBP over time.  
186 However, at T20, SBP was higher in D10, DM75 and DM10 than in MET (Table  
187 1). Reversal caused a significant decrease in SBP in D10, although means  
188 remained within the reference range (110–132 mmHg)<sup>20</sup> (Table 2).

189 Emesis occurred in 34% (17/50) of the animals in D75, D10, and DM10.  
190 No emesis was observed in MET and DM75.

191

192 4.4 DISCUSSION

193           Low-dose dexmedetomidine and methadone are safe for use in cats, providing  
194 adequate sedation with minimal adverse effects.<sup>14, 21, 22</sup> The doses used in our study were  
195 based on previous studies<sup>14, 22</sup> and were aimed to achieve light to moderate sedation.

196           The study was conducted during a fixed period of the day to avoid any possible  
197 interference associated with the circadian rhythm in the IOP.<sup>23</sup> The cats were placed in  
198 sternal recumbency during data recording to minimize alteration of IOP by body  
199 position.<sup>24</sup>

200           In clinically healthy cats, mean IOP ranges from 12 to 32 mmHg.<sup>25</sup> In the present  
201 study, baseline IOP was  $21.43 \pm 3.97$  mmHg. IOP decreased significantly from baseline  
202 in 3/4 of dexmedetomidine treatments (D10, DM75, and DM10), but not with low-dose  
203 dexmedetomidine (D75) or methadone (MET), suggesting a dose-dependent effect and  
204 a synergistic effect with methadone.<sup>10</sup> Despite the significant decrease in IOP in these  
205 treatments, means were within the reference range.<sup>26</sup>

206           In general,  $\alpha_2$ -agonists can decrease IOP due to the depressing  
207 sympathetic function and decreased aqueous production,<sup>27</sup> but a direct effect  
208 over  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the eye was already proposed.<sup>28</sup> In small animals, the  
209 previous results vary due to species and drugs, showing a significant decrease  
210 in dogs<sup>29, 30</sup> and no effect in cats.<sup>31</sup> However, this is the first study to report the  
211 decrease in IOP secondary to dexmedetomidine and dexmedetomidine-  
212 methadone in cats.

213           Although blood pressure is positively correlated to IOP,<sup>32</sup> in this study, no  
214 correlation was observed between IOP and SBP ( $r = 0.16$ ), suggesting that these  
215 effects are minimized by autoregulation of choroidal blood flow<sup>32</sup> since SBP was  
216 maintained above 90 mmHg.<sup>32,33</sup>

217           Emesis is a possible side-effect of dexmedetomidine and opioid  
218 administration,<sup>34</sup> having occurred in 17/50 assessments, mainly with  
219 dexmedetomidine as a single drug: 70 and 80% of cats in D75 and D10,  
220 respectively. Vomiting and nausea can be associated with obstruction of the  
221 central venous return or increased central venous pressure, which can increase  
222 choroidal blood volume and IOP.<sup>32,35</sup> Although some evaluations occurred  
223 immediately after the emetic episodes, we did not identify a positive correlation  
224 between vomiting and IOP alteration ( $r = 0.04$ ), suggesting that emesis may not  
225 increase IOP in healthy cats.

226           Atipamezole reversed the decrease in IOP in all treatments. Thus, we  
227 believe that the decrease in IOP caused by dexmedetomidine is associated with  
228 the sedative or hemodynamic effects caused by the drug. The use of the  $\alpha 2$ -  
229 antagonist was safe, and the reversal did not induce changes in IOP.

230           Methadone did not change IOP during the 60-minute evaluation, similar to  
231 that reported in dogs.<sup>36</sup> Methadone was not reversed in this study. A transitory  
232 increase in IOP was reported previously in dogs and cats treated with

233 methadone, but the presence of cats with corneal sequestration may have  
234 influenced their results.<sup>37</sup>

235 Tear production decreased significantly in all treatments, corresponding to  
236 18, 59, 63, 86 and 98% in MET, D75, D10, DM75 and DM10, respectively at T30  
237 when compared to baseline. This reduction in tear production was dependent  
238 upon drug combination and dose and may be associated with the decrease of  
239 the aqueous component of the tear film.<sup>10</sup> Despite the reported decrease in STT1  
240 by dexmedetomidine in cats,<sup>38,39</sup> the opioid combination has potentiated this  
241 effect in the present study, as observed in dogs.<sup>10</sup> These results might be  
242 attributable to the effects on autonomic regulation of tear production,<sup>40</sup>  
243 antinociception,<sup>10</sup> vasoconstriction at the tear gland<sup>10,38</sup> or altered metabolism of  
244 gland's cells,<sup>10</sup> but the exact mechanism remains unclear.

245 The cardiovascular effects of these sedatives may have affected tear  
246 production, since treatments related to more pronounced bradycardia showed a  
247 more intense reduction in tear production. Although systolic blood pressure  
248 showed no difference between groups, a moderate correlation was observed  
249 between HR and STT1 ( $r = 0.52$ ).

250 The decrease in tear production was partly reversed by atipamezole, but  
251 the results suggest that methadone association, if not reversed, can prolong this

252 effect. This is the first study to report the effects of single drug dexmedetomidine,  
253 methadone and atipamezole in tear production in cats.

254 Mydriasis occurred in all treatments and is related to either the  $\alpha$ 2-agonist  
255 and the opioid.<sup>41,42</sup> The  $\alpha$ 2-agonist effect is mediated both by central inhibition of  
256 parasympathetic tone to the iris and direct sympathetic action of the  $\alpha$ 2-  
257 adrenoreceptors located in the iris, CNS, or both.<sup>28,42,43</sup> The methadone effect  
258 was even more pronounced, and possibly occurred through activation of  $\mu$  opioid  
259 receptors.<sup>44</sup> The mechanism of mydriases induced by opioids in cats involves two  
260 main pathways: a peripheral component which includes the release of  
261 catecholamines from the adrenal glands,<sup>41</sup> and a central component directly  
262 affecting the pupilloconstrictor neuron.<sup>44</sup>

263 It is noteworthy that, despite the significant mydriasis, IOP did not vary,  
264 different from mydriatic drugs, which can induce an increase in IOP in cats.<sup>45</sup>  
265 These findings suggest that methadone can be used to induce quick onset  
266 mydriasis in cats without changing intraocular pressure.

267 This study is not free of limitations. The invasive blood pressure would be  
268 more reliable, but catheter placement could cause stress and affect other  
269 parameters. Furthermore, the weekly use of animals in the cross-over design  
270 would make catheter placement more difficult. Additionally, a more prolonged  
271 period of evaluation would reveal the duration of methadone mydriasis in cats.

272

273           Dexmedetomidine or dexmedetomidine-methadone has the potential to  
274 decrease intraocular pressure and tear production and increase pupil diameter in  
275 healthy cats. Low-dose dexmedetomidine (7.5 µg/kg) promotes sedation without  
276 changing the IOP. All protocols significantly decrease tear production, and STT1  
277 values after sedation are not reliable. Low-dose methadone can be used to  
278 induce quick onset mydriasis in cats without changing intraocular pressure.

279

#### 280 4.5 CONCLUSIONS

281 Dexmedetomidine or dexmedetomidine-methadone can potentially decrease intraocular  
282 pressure and tear production and increase pupil diameter in healthy cats. Low-dose  
283 dexmedetomidine (7.5 µg/kg) promotes sedation without changing the IOP. All protocols  
284 significantly decrease tear production, and STT1 values after sedation are not reliable.  
285 Low-dose methadone can be used to induce quick onset mydriasis in cats without  
286 changing intraocular pressure.

287

288

289

290

## 291 4.6 REFERENCES

- 292 1. Enache A, Ionaşcu I, Şonea A, et al. **Causes of Feline Uveitis: A**  
293 **Retrospective Study of 96 Cases at the Faculty of Veterinary**  
294 **Medicine Bucharest 2012-2015.** *Agriculture and Agricultural Science*  
295 *Procedia* 2016; 10: 396–402.
- 296 2. Gould D. Feline Herpesvirus-1, **Ocular manifestations, diagnosis and**  
297 **treatment options.** *J Feline Med Surg* 2011; 13: 333–346.
- 299 3. Stiles J. **Ocular manifestations of feline viral diseases.** *Vet J* 2014;  
300 201: 1–8.
- 302 4. Plummer C, Specht AJ, Gelatt KN. **Ocular Manifestations of Endocrine**  
303 **Diseases.** *Compendium* 2009; 27: 733–743.
- 305 5. Woerdt A, Peterson ME. **Prevalence of Ocular Abnormalities in Cats**  
306 **with Hyperthyroidism.** *J Vet Intern Med* 2000; 14: 202–203.
- 308 6. Gelatt KN, van der Woerdt A, Ketring KL, et al. **Enrofloxacin-**  
309 **associated retinal degeneration in cats.** *Vet Ophthalmology* 2001; 4:  
310 99–106.
- 312 7. Meekins JM, Guess SC, Rankin AJ. **Retinopathy associated with**  
313 **ivermectin toxicosis in five cats.** *JAVMA* 2015; 246: 1238–1241.
- 315 8. Stiles J, Kimmitt B. **Eye examination in the cat: Step-by-step**  
316 **approach and common findings.** *J Feline Med Surg* 2016; 18: 702–  
317 711.
- 319 9. Sandhas E, Merle R, Eule JC. **Consider the eye in preventive**  
320 **healthcare – ocular findings, intraocular pressure and Schirmer tear**  
321 **test in ageing cats.** *J Feline Med Surg* 2018; 20: 1063–1071.
- 323 10. Dodam JR, Keith BR, Martin DD. **Effects of intramuscular sedative**  
324 **and opioid combinations on tear production in dogs.** *Vet Ophthalmol*  
325 1998; 1: 57–59.
- 327 11. Bruniges N, Taylor PM, Yates D. **Injectable anaesthesia for adult cat**  
328 **and kitten castration: effects of medetomidine, dexmedetomidine**  
329 **and atipamezole on recovery.** *J Feline Med Surg* 2016; 18: 1–8.
- 331 12. Tayari H, Vannozzi I, Breggi G, et al. **Methadone and**  
332

- 333           **dexmedetomidine combination as premedicant agents for**  
334           **ovariectomy in cats. *Am J Anim Vet Sci* 2015; 10: 101–111.**  
335
- 336           13. Bhalla RJ, Trimble TA, Leece EA, et al. **Comparison of intramuscular**  
337           **butorphanol and buprenorphine combined with dexmedetomidine**  
338           **for sedation in cats. *J Feline Med Surg* 2018; 20: 325–331.**  
339
- 340           14. Selmi AL, Mendes GM, Lins BT, et al. **Evaluation of the sedative and**  
341           **cardiorespiratory effects of dexmedetomidine, dexmedetomidine-**  
342           **butorphanol, and dexmedetomidine-ketamine in cats. *J Am Vet Med***  
343           **Assoc 2003; 222: 37–41.**  
344
- 345           15. Slingsby LS, Murrell JC, Taylor PM. **Combination of dexmedetomidine**  
346           **with buprenorphine enhances the antinociceptive effect to a**  
347           **thermal stimulus in the cat compared with either agent alone. *Vet***  
348           ***Anaesth Analg* 2010; 37: 162–170.**  
349
- 350           16. Ko, JC, Austin BR, Barletta M, et al. **Evaluation of dexmedetomidine**  
351           **and ketamine in combination with various opioids as injectable**  
352           **anesthetic combinations for castration in cats. *J Feline Med Surg***  
353           **2011; 239:11, 1453-1462.**  
354
- 355           17. Maze M, Tranquilli W. **Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the**  
356           **role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581–605.**  
357
- 358           18. Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, et al. **Clinical effects and**  
359           **pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J***  
360           ***Vet Pharmacol Ther* 2000; 23: 15–20.**  
361
- 362           19. Granholm M, McKusick BC, Westerholm FC, et al. **Evaluation of the**  
363           **clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in**  
364           **cats and their reversal with atipamezole. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33:**  
365           **214–223.**  
366
- 367           20. Payne JR, Brodbelt DC, Luis Fuentes V. **Blood Pressure**  
368           **Measurements in 780 Apparently Healthy Cats. *J Vet Intern Med***  
369           **2017; 31: 15–21.**  
370
- 371           21. Steagall P, Carnicelli P, Taylor P, et al. **Effects of subcutaneous**  
372           **methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and**  
373           **pressure thresholds in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29: 531–537.**  
374
- 375           22. Slingsby LS, Taylor PM. **Thermal antinociception after**  
376           **dexmedetomidine administration in cats: A dose-finding study. *J***  
377           ***Vet Pharmacol Ther* 2008; 31: 135–142.**

- 378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421
23. Sole MJ del, Sande PH, Bernades JM, et al. **Circadian rhythm of intraocular pressure in cats.** *Vet Ophthalmol* 2007; 10: 155–161.
24. Selk Ghaffari M, Arman Gherekhloo A. **Effect of body position on intraocular pressure in clinically normal cats.** *J Feline Med Surg* 2018; 20: 749–751.
25. Mclellan GJ, Kemmerling JP, Kiland JA. **Validation of the TonoVet® rebound tonometer in normal and glaucomatous cats.** *Vet Ophthalmol* 2013; 16: 111–118.
26. Miller P, Pickett J. **Comparison of the human and canine Schiotz tonometry conversion tables in clinically normal cats.** *J Am Vet Med Assoc* 1992; 117–120.
27. Burke JA, Potter DE. **The Ocular Effects of Xylazine in Rabbits, Cats, and Monkeys.** *J Ocul Pharmacol* 1986; 2: 9–21.
28. Jin Y, Wilson S, Elko EE, et al. **Ocular Hypotensive Effects of Medetomidine and Its Analogs.** *J Ocul Pharmacol* 1991; 7: 285–296.
29. Artigas C, Redondo JI, López-Murcia MM. **Effects of intravenous administration of dexmedetomidine on intraocular pressure and pupil size in clinically normal dogs.** *Vet Ophthalmol* 2012; 15: 79–82.
30. Micieli F, Chiavaccini L, Lamagna B, et al. **Comparison of intraocular pressure and pupil diameter after sedation with either acepromazine or dexmedetomidine in healthy dogs.** *Vet Anaesth Analg* 2018; 45: 667–672.
31. Malmasi A, Selk Ghaffari M. **Lack of effects of intramuscular medetomidine on intraocular pressure in clinically normal cats.** *J Feline Med Surg* 2016; 18: 315–317.
32. Cunningham AJ, Barry P. **Intraocular pressure -physiology and implications for anaesthetic management.** *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 195–208.
33. Gross ME, Giuliano EA. **Ocular Patients.** In: Tranquilli W, Thurmon J, Grimm K (eds) *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia.* Blackwell Publishing, 2007, pp. 943–954.
34. Gross ME, Pablo LS. **Ophthalmic Patients.** In: Grimm K, Lamont L,

- 422 Tranquilli W, et al. (eds) *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and*  
423 *Analgesia*. Blackwell Publishing, 2015, pp. 963–982.
- 424
- 425 35. Macri FJ. **Vascular Pressure Relationships and the Intraocular**  
426 **Pressure**. *Arch Ophthalmol* 1961; 65: 571–574.
- 427
- 428 36. Blaze C, Pirie CG, Casey E, et al. **The effect of intravenous**  
429 **hydromorphone, butorphanol, morphine, and buprenorphine on**  
430 **pupil size and intraocular pressure in normal dogs**. In: *Abstracts*  
431 *presented at the 10th World Congress of Veterinary Anaesthesia, 31st*  
432 *August–4th September 2009, Glasgow, UK*. Elsevier, 2010, pp. 40–40.
- 433
- 434 37. Nunes MP. **Effects of methadone on intraocular pressure in dogs**  
435 **and cats**. *MS thesis, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade*  
436 *de Lisboa*. 2018.
- 437
- 438 38. di Pietro S, Macri F, Bonarrigo T, et al. **Effects of a medetomidine-**  
439 **ketamine combination on Schirmer tear test I results of clinically**  
440 **normal cats**. *AJVR* 2016; 77: 310–314.
- 441
- 442 39. Kanda T, Shimizu Y, Hanazono C, et al. **Effect of intramuscular**  
443 **administration of medetomidine and xylazine on tear flow measured**  
444 **by the Schirmer tear test I in healthy cats**. *J Feline Med Surg* 2019;  
445 21: 788–792.
- 446
- 447 40. Dartt DA. **Regulation of tear secretion**. In: *Lacrimal Gland, Tear Film,*  
448 *and Dry Eye Syndromes*. New York: D.A. Sullivan, Plenum Press, 1994,  
449 pp. 1–9.
- 450
- 451 41. Wallenstein M, Wang S. **Mechanism of morphine-induced mydriasis**  
452 **in the cat**. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1979; 236: R292–  
453 R296.
- 454
- 455 42. Koss MC. **Clonidine mydriasis in the cat - Further evidence for a**  
456 **CNS postsynaptic action**. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*  
457 1979; 309: 235–239.
- 458
- 459 43. Potter DE, Ogidigben MJ. **Medetomidine-Induced Alterations of**  
460 **Intraocular Pressure and Contraction of the Nictitating Membrane**.  
461 *IOVS* 1991; 32: 2799–2805.
- 462
- 463 44. Sharpe LG, Pickworth WB. **Opposite pupillary size effects in the cat**  
464 **and dog after microinjections of morphine, normorphine and**  
465 **clonidine in the Edinger-Westphal nucleus**. *Brain Research Bulletin*,  
466 September 1, 1985, pp. 329–333.

- 467  
468 45. Stadtbäumer K, Frommlet F, Nell B. **Effects of mydriatics on**  
469 **intraocular pressure and pupil size in the normal feline eye.** *Vet*  
470 *Ophthalmol* 2006; 9: 233–237.

## ANEXO 1 – COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
Setor Palotina  
Comissão de Ética no Uso de Animais



### Certificado

Certificamos que o **Protocolo nº 46/2019** referente ao projeto de pesquisa **Influência da dexmedetomidina e metadona na pressão intraocular, diâmetro pupilar, produção lacrimal e pressão arterial de gatos saudáveis** sob responsabilidade da **Profa. Fabiola Bono Fukushima** está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor Palotina da UFPR (CEUA/Palotina) em **11 de novembro de 2019**.

O Docente responsável pelo envio do formulário deve estar ciente de que deve:

- informar qualquer intercorrência, efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo;
- informar sobre a necessidade de modificações ou emendas ao protocolo que foi descrito e aprovado, identificando a parte do protocolo a ser modificada e apresentando justificativas claras

Palotina, 11 de novembro de 2019

### Certificate

*Certify that the **Protocol n. 46/2019** regarding the research project **Influence of dexmedetomidine and methadone on intraocular pressure, pupil diameter, tear production and blood pressure in healthy cats of Fabiola Bono Fukushima** is according to the Ethical Principles of Animal Experimentation adopted by the National Council for Animal Experiments Control (CONCEA) and was **APPROVED** by the Ethics Committee on Animal Use of the UFPR – Setor Palotina (CEUA / Palotina) in **November, 11, 2019**.*

*Palotina, November 11, 2019*

Prof. Geraldo Camilo Alberton  
Coordenador/Coordinator  
CEUA/Palotina - UFPR

## ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL

1. NOME: \_\_\_\_\_  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº \_\_\_\_\_ SEXO: M ( ) F ( )  
DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_\_  
ENDEREÇO: \_\_\_\_\_  
BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_  
CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

2. NOME DOS ANIMAIS E/OU NÚMERO DE REGISTRO: \_\_\_\_\_ ESPÉCIE: \_\_\_\_\_ RAÇA: SRD \_\_\_\_\_ PELAGEM: \_\_\_\_\_  
SEXO: \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_

Seu animal reúne as características necessárias para participar do estudo intitulado "INFLUÊNCIA DA DEXMEDETOMIDINA E METADONA NA PRESSÃO INTRAOCULAR, DIÂMETRO PUPILAR, PRODUÇÃO LACRIMAL E PRESSÃO ARTERIAL DE GATOS SAUDÁVEIS". O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre o estudo no qual seu animal ESTARÁ ENVOLVIDO. Leia atentamente. Caso tenha dúvidas, teremos prazer em esclarecê-las. Se quiser desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você nem ao seu animal. Se concordar, o documento deverá ser assinado, e só então daremos início ao estudo. A PARTICIPAÇÃO DE SEU ANIMAL será de grande importância para nós.

1. Eu, \_\_\_\_\_, profissão: \_\_\_\_\_, residente e domiciliado na \_\_\_\_\_, portador da Cédula de identidade, \_\_\_\_\_, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade que meus animais da espécie felina, raça SRD, e que atende pelos nomes \_\_\_\_\_ participem do projeto de pesquisa intitulado "INFLUÊNCIA DA DEXMEDETOMIDINA E METADONA NA PRESSÃO INTRAOCULAR, DIÂMETRO PUPILAR, PRODUÇÃO LACRIMAL E PRESSÃO ARTERIAL DE GATOS SAUDÁVEIS". Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como os devidos esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) A pesquisa está sendo proposta para o estudo de diferentes protocolos anestésicos e analgésicos para realização de avaliação oftálmica em gatos;
- II) Será feita uma coleta de 2 ml de sangue no momento da avaliação clínica para confirmar que seu animal possui condições mínimas para ser submetido aos procedimentos anestésicos;
- III) Nenhum dos procedimentos causará qualquer tipo de dano à saúde de meu animal, e todos os procedimentos serão realizados por um médico veterinário;
- IV) A participação neste projeto tem fins terapêuticos;
- V) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, bastando comunicar a equipe de pesquisa;

Palotina, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Proprietário responsável pelo animal .....

Testemunha 1:

Nome: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Testemunha 2:

Nome: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Responsáveis pelo Projeto: Profa. Fabíola Bono Fukushima e Mestranda Luciana Wolfran.  
Telefone para contato: (44) 3211-1303 ou 99920-8139 e (44) 997258696.