

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS**

**AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR, PRESSÃO
ARTERIAL E DIAMETRO PUPILAR EM COELHOS (*Oryctolagus
cuniculus*) SUBMETIDOS AO BLOQUEIO RETROBULBAR COM
DIFERENTES TIPOS DE ANESTÉSICOS LOCAIS**

RENATA MARIA MONÇÃO DA SILVA

**SALVADOR – BAHIA
JANEIRO DE 2014**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS**

**AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR, PRESSÃO
ARTERIAL E DIAMETRO PUPILAR EM COELHOS (*Oryctolagus
cuniculus*) SUBMETIDOS AO BLOQUEIO RETROBULBAR COM
DIFERENTES PROTOCOLOS ANESTÉSICOS LOCAIS**

RENATA MARIA MONÇÃO DA SILVA
Bacharel em Medicina Veterinária

**SALVADOR – BAHIA
JANEIRO DE 2014**

RENATA MARIA MONÇÃO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR, PRESSÃO
ARTERIAL E DIAMETRO PUPILAR EM COELHOS (*Oryctolagus
cuniculus*) SUBMETIDOS AO BLOQUEIO RETROBULBAR COM
DIFERENTES PROTOCOLOS ANESTÉSICOS LOCAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal nos Trópicos.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Arianne Pontes Oriá

**SALVADOR – BA
JANEIRO DE 2014**

“AVALIAÇÃO DA PRESSÃO INTRAOCULAR, PRESSÃO ARTERIAL E DIÂMETRO
PUPILAR EM COELHOS (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*) SUBMETIDOS AO
BLOQUEIO RETROBULBAR COM DIFERENTES PROTOCOLOS ANESTÉSICOS
LOCAIS

Renata Maria Monção da Silva

**Dissertação defendida e aprovada para obtenção do grau de Mestre em Ciência
Animal nos Trópicos**

Salvador, 21 de janeiro de 2014

Comissão Examinadora

Dr^a Arianne Pontes Oriá
MEVZ / UFBA
Orientadora / Presidente

Dr^a Vanessa Bastos de Castro
UFRB

Dr^a Vivian Fernanda Barbosa
MEVZ / UFBA

Dr Tiago da Cunha Peixoto
MEVZ / UFBA

Dr João Moreira da Costa Neto
MEVZ / UFBA

DEDICO

A todas as pessoas que tornaram esse trabalho possível

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo que me concedeu desde o primeiro dia da minha vida, pela força e esperança nos momentos difíceis onde eu cheguei a achar que nada disso seria possível e acima de tudo pela minha vida.

A Fátima pelo amor, carinho, dedicação, confiança, e por nunca ter desistido de me incentivar em tudo que eu quis fazer. Muito obrigada por ter dedicado sua vida para cuidar de mim.

A minha orientadora Prof^a. Dra. Arianne Pontes Oriá, pela amizade, pelo cuidado, pela preocupação, pelo apoio, por ter acreditado em mim para realização desse trabalho, pelo conhecimento transmitido e pela confiança em mim depositada. Muito obrigada por me mostrar que mesmo nas adversidades podemos alcançar nossos objetivos.

Às amigas especiais que estiveram presentes durante esses dois anos de mestrado, tornando os meus dias mais suaves e alegres: Fernanda Nery, Madalena Oliveira, Ana Claudia, Viviane Bahia, Rachel Ferreira, Fernanda Oliveira, Taís.

Aos meus amigos Luciano Santiago e Alexandre Lobo pelas conversas e risadas.

Aos meus amigos do setor de Clínica, pelo espírito de equipe, companheirismo e amizade.

A Médica Veterinária Elane Arraes e ao Prof. Dr. Francisco de Assis Dórea Neto pela ajuda para realização deste trabalho.

Ao doutorando Deusdete Gomes Junior pela amizade, incentivo, apoio nos momentos difíceis e pelos conselhos.

Ao Prof. e doutorando Emanuel Martins Filho (Guga), pela amizade, pelos momentos de descontração, conselhos e pela realização da estatística.

Aos funcionários do Hospital de Medicina Veterinária da UFBA pela amizade construída.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

Pressão intraocular, pressão arterial média e diâmetro pupilar em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) submetidos ao bloqueio retrobulbar com diferentes protocolos anestésicos locais.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi buscar novos protocolos de anestesia loco regional para procedimentos oftálmicos que proporcionem segurança e manutenção das funções vitais, além de manter a pressão intraocular estável, com centralização do bulbo do olho e acinesia palpebral. Foram utilizados 20 coelhos da raça nova Zelândia para realização de quatro protocolos de anestesia local através do bloqueio retrobulbar com lidocaína 2% com vasoconstritor, lidocaína 2% sem vasoconstritores associada ao tramadol, ropivacaína 1% e bupivacaína 0,5%, cada animal recebeu o volume anestésico de 1ml. Todos os protocolos anestésicos utilizados promoveram acinesia palpebral e centralização do bulbo do olho durante todo o período de avaliação. A realização do bloqueio retrobulbar com os protocolos anestésicos propostos demonstrou ser factível e segura quanto à manutenção da pressão intraocular, pressão arterial invasiva e diâmetro pupilar e pode ser utilizada para realização de cirurgias intraoculares, respeitando-se o tempo de ação de cada anestésico. Todos os anestésicos demonstraram excelente qualidade de bloqueio, porém a bupivacaína foi o anestésico que proporcionou o maior diâmetro pupilar comparativamente aos demais fármacos testados.

Palavras-chave: acinesia, bupivacaína, lidocaína, ropivacaína, tramadol.

Intraocular pressure, mean arterial blood pressure and pupillary diameter in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) subjected to retrobulbar block with different local anesthetic protocols

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate four protocols of loco regional anesthesia for ophthalmic procedures that could provide safety and life support, in addition to maintain intraocular pressure stable, with eye centralization and eyelid akinesia. 20 New Zealand rabbits were used to perform local anesthesia by retrobulbar block with four protocols: 2% lidocaine with epinephrine, 2% lidocaine without epinephrine associated with tramadol, 1% ropivacaine and bupivacaine 0.5 %. Each animal received an anesthetic volume of 1ml. All anesthetic protocols used promoted eyelid akinesia and centralization of the eye during the assessment period. The retrobulbar block with the proposed anesthetic protocols proved to be feasible and safe for the maintenance of intraocular pressure, invasive blood pressure and pupillary diameter and can be used on intraocular surgeries, respecting the time of action of each anesthetic. All protocols showed an excellent blockage action, but bupivacaine promoted the highest pupil diameter compared to the other drugs tested.

KEY WORDS: akinesia, bupivacaine, lidocaine, ropivacaine tramadol.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Macrofotografia de coelho sob manutenção anestésica em circuito avalvular sem absorvedor por meio de máscara nasal..... 15
- Figura 2. Macrofotografia da realização do bloqueio retrobulbar: notar inserção da agulha no canto medial da órbita..... 16
- Figura 3. Macrofotografia da aferição da pressão intraocular com tonômetro de aplanção em um coelho..... 17
- Figura 4. Macrofotografia de coelho durante mensuração do diâmetro pupilar em um coelho..... 17
- Figura 5. Macrofotografia da mensuração do diâmetro pupilar em um coelho..... 18
- Figura 6. Gráfico demonstrando a evolução da pressão intraocular (PIO) de coelhos após bloqueio retrobulbar com diferentes protocolos anestésicos locais..... 20
- Figura 7. Gráfico demonstrando a evolução da Pressão arterial média (PAM) de coelhos após bloqueio retrobulbar com diferentes protocolos anestésicos locais..... 21
- Figura 8. Gráfico demonstrando a evolução do diâmetro pupilar (DP) de coelhos após bloqueio retrobulbar com diferentes protocolos anestésicos locais..... 22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Médias e desvios padrão da pressão intraocular (PIO) de coelhos submetidos a bloqueio retrobulbar com diferentes tipos de anestésicos locais.....	19
Tabela 2. Médias e desvios padrão da pressão arterial (PA) de coelhos submetidos a bloqueio retrobulbar com diferentes tipos de anestésicos locais.....	20
Tabela 1. Médias e desvios padrão do diâmetro pupilar (DP) de coelhos submetidos a bloqueio retrobulbar com diferentes tipos de anestésicos locais.....	21

LISTA DE SIGLAS

ROC	Reflexo oculocardíaco
PIO	Pressão intraocular
PAM	Pressão arterial média
DP	Diâmetro pupilar
BNM	Bloqueadores neuromusculares
MPA	Medicação pré-anestésica
ANOVA	Análise de variância

SUMÁRIO

	Página
Resumo	01
Abstract.....	02
1. Introdução.....	03
2. Objetivos.....	05
2.1. Objetivo Geral.....	05
2.2. Objetivos Específicos.....	05
3. Revisão de Literatura.....	06
3.1. Considerações na anestesia oftálmica.....	06
3.2. Bloqueio anestésico retrobulbar.....	07
3.3. Complicações do bloqueio retrobulbar.....	07
3.4. Anestésicos locais.....	08
3.5. Mecanismo de ação.....	09
3.6. Farmacocinética.....	09
3.7. Toxicidade.....	10
3.8. Agentes Anestésicos.....	11
3.8.1. Bupivacaína.....	11
3.8.2. Ropivacaína.....	11
3.8.3. Lidocaína.....	12
3.9. Tramadol.....	13
4. Material e Métodos.....	14
4.1. Considerações Éticas.....	14
4.2. Animais.....	14
4.3. Delineamento Experimental.....	14
4.3.1. Grupos Experimentais.....	14
4.3.2. Procedimento Pré-cirúrgico e Anestesia geral.....	15
4.3.3. Bloqueio Retrobulbar.....	16
4.3.4. Avaliação da técnica anestésica.....	17
4.3.5. Momentos de avaliação.....	19

4.4. Avaliação pós-operatória.....	19
4.5. Análise Estatística.....	19
5. Resultados.....	21
6. Discussão.....	24
7. Conclusão.....	29
8. Referências.....	30

1. INTRODUÇÃO

O estudo sobre a anestesia local utilizada em oftalmologia clínica remontam a 1884, com Carl Koller, que estudou as propriedades anestésicas da cocaína na superfície do bulbo do olho e, tal descoberta impulsionou a oftalmologia cirúrgica (BACON, 2006).

A utilização de técnicas anestésicas de bloqueios regionais tem por objetivo dessensibilizar o bulbo do olho, o gânglio ciliar e os nervos motores através da deposição de anestésicos locais em um ponto determinado de onde ocorrerá difusão para os nervos ciliares que, por sua vez, provocará a imobilização do olho (CANGIANI, 2005).

Com o crescente aumento das cirurgias oftálmicas tanto na Medicina, quanto na Medicina Veterinária justifica-se a tendência em se aprimorar as técnicas anestésicas locais, fornecendo desta forma conforto e segurança ao paciente durante e após o procedimento. Em oftalmologia veterinária, particularmente, destaca-se a técnica de anestesia perineural por meio do bloqueio retrobulbar, ainda pouco explorada em cirurgias oftálmicas em pequenos animais, mesmo sendo descrita a sua ampla utilização e suas vantagens na medicina humana.

O bloqueio retrobulbar foi utilizado pela primeira vez em seres humanos em 1936 quando uma solução de procaína foi administrada dentro do cone muscular formado pelos músculos extraoculares (ATKISON, 1936). A referida técnica proporciona bloqueio sensitivo, com quase nenhuma interferência sobre as funções cardiovascular e respiratória (GOVÊIA; MAGALHÃES, 2010). O uso dos bloqueios regionais em cirurgias oculares provoca uma amplificação da analgesia, acinesia do bulbo do olho e destaca-se pelo seu baixo custo (GILLART; DUALÉ; CURT, 2002).

Em Medicina Veterinária, notadamente na área de pequenos animais o emprego de técnicas como a anestesia retrobulbar para a realização de cirurgias oftálmicas, devido a pouca colaboração dos pacientes, não são viáveis sem a associação com a anestesia geral (NUNES; LAUS, 1995), diferentemente do que ocorre em Medicina, na qual estes procedimentos são realizados apenas com o uso de anestesia local (COELHO *et al.* 2005).

As diferentes técnicas de anestesia local representam alternativa efetiva e prática em muitas situações envolvendo cães, gatos e animais de outras espécies e contribuem

para a anestesia cirúrgica, principalmente em animais que apresentam algum fator de risco, uma vez que a sua utilização, antes ou durante os procedimentos cirúrgicos, diminuem as doses de outros fármacos e promovem uma anestesia multimodal (OLIVA; ANDRADE, 2010). O uso de anestésicos locais para realização de bloqueio retrobulbar pode tornar-se uma alternativa de grande utilidade para realização de cirurgias oftálmicas em pequenos animais, porquanto ao complementar a anestesia inalatória, permitirá que os planos anestésicos sejam mais superficiais reduzindo os riscos inerentes à conduta anestésica. Tal método deverá resultar em centralização e imobilização do bulbo do olho e, desta forma, dispensará o uso de outras medicações para esta finalidade.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Buscar novos protocolos de anestesia loco regional para procedimentos cirúrgicos gerais e oftálmicos que proporcionem segurança e manutenção das funções vitais, além de estabilidade da pressão intraocular, com centralização do bulbo do olho e acinesia palpebral, acrescido de baixa toxicidade sistêmica e retiniana.

2.2. Objetivos Específicos

- a) Avaliar quatro protocolos anestésicos locais em coelhos submetidos a bloqueio retrobulbar com ropivacaína 1 %; bupivacaína 0,5%; Lidocaína 2% sem vasoconstrictor associada ao tramadol e lidocaína 2% com vasoconstrictor.
- b) Estudar a pressão intraocular, acinesia palpebral e pressão arterial invasiva, assim como verificar o diâmetro pupilar em coelhos submetidos ao bloqueio retrobulbar com diferentes anestésicos locais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Considerações Sobre a Anestesia Oftálmica

Procedimentos anestésicos para cirurgias, incluindo as oftálmicas devem assegurar ao paciente manutenção das funções vitais, proporcionando ao cirurgião campo operatório apropriado, ou seja, imóvel com posicionamento adequado do bulbo do olho (CARARETO *et al.*, 2007).

A pressão arterial em conjunto com a temperatura, frequência cardíaca (pulso) e respiratória, constituem os quatro sinais vitais primários, sendo um elemento fundamental da hemodinâmica. É um dos mais importantes parâmetros de avaliação do sistema cardiovascular (CALÇADA *et al.*, 2006).

Vários fatores devem ser considerados em um procedimento anestésico para cirurgia ocular, como a espécie do animal, a idade, o estado geral do paciente, o tipo de procedimento se intra ou extraocular, a pressão intraocular (PIO), o reflexo oculocardiaco (ROC), os fármacos e equipamentos disponíveis, além da experiência do anestesista (OLIVA; ANDRADE, 2010).

Os procedimentos cirúrgicos intraoculares demandam maior atenção, porque necessita-se da manutenção do posicionamento adequado do olho e da pressão intraocular próxima aos seus valores de normalidade, além de uma maior dilatação pupilar, fatores estes que impedem o deslocamento posterior excessivo do bulbo do olho (GELATT, 2007).

Os anestésicos de modo geral causam redução da PIO (GOUVEIA e MAGALHÃES, 2010). Contudo podem ocorrer elevações causadas por injeção de grandes volumes de anestésicos, que cursam com alterações significativas no fluxo sanguíneo ocular (CHANG *et al.* 2000). Alterações na pressão arterial e venosa, intubação orotraqueal, hipercapnia e ação das medicações podem modificar a PIO (CARARETO *et al.*, 2007).

Os efeitos causados por diferentes tipos de anestesia oftálmica sobre a hemodinâmica ocular ainda são pouco conhecidos, porém a resistência vascular pode ser

afetada por meio do uso de anestésicos locais por efeito direto ou bloqueio nervoso (ISHIYAMA *et al.*, 1997; WIENZEK *et al.*, 2007).

O reflexo oculocardíaco (ROC) consiste de um reflexo trigêmeo aferente e de uma via vagal eferente. Pode ser desencadeado tanto por pressão sobre o bulbo do olho quanto pela tração dos músculos extraoculares, e provoca bradicardia, bloqueio atrioventricular e em situações extremas parada cardíaca (JEDEIKIN; HOFFMAN, 1977).

3.2. Bloqueio Anestésico Retrobulbar

O bloqueio anestésico retrobulbar foi desenvolvido como uma alternativa potencial ao uso de bloqueadores neuromusculares (BNM), pois, além da analgesia, esta anestesia promove acinesia, centralização e imobilização do bulbo do olho, discreta redução na pressão intraocular e dilatação pupilar. Tais alterações são favoráveis à cirurgia oftálmica, sem a necessidade de ventilação mecânica comumente associada ao uso de BNM (ACCOLA *et al.*, 2006).

Após efetiva sedação do paciente que possibilite a execução da anestesia local, a técnica é realizada pela inserção de uma agulha na comissura nasal do olho, rente ao tabique ósseo, até a região retrobulbar, onde estão localizados os forames dos nervos troclear, abducente e oculomotor, bloqueando assim, os músculos extraoculares, as pálpebras e os músculos constritores ciliar e pupilar. Dessa forma, os movimentos das pálpebras e do bulbo do olho são bloqueados, bem como sua sensibilidade (GELLAT, 2007).

O bloqueio retrobulbar proporciona um rápido início de ação dos anestésicos promovendo um bloqueio sensitivo e motor mais profundo com o mínimo volume de medicação, em virtude da deposição do anestésico local próximo ao nervo óptico, gânglio ciliar e grande parte dos nervos cranianos (GAYER; KUMAR, 2008).

3.3. Complicações do Bloqueio Retrobulbar

Complicações deste tipo de bloqueio incluem hemorragia retrobulbar, perfuração do bulbo do olho, lesão do nervo óptico ou outra neuropatia, miopatia de músculo extraocular e injeção intratecal, a qual pode induzir convulsão ou parada

cardiorrespiratória. Porém, o risco potencial da anestesia retrobulbar é usualmente menor do que os efeitos deletérios de ventilação inadequada, associada ao uso de bloqueador neuromuscular sem monitoramento apropriado ou no caso de procedimentos realizados nos olhos que não estão centralizados e imobilizados (RUBIN, 1995; ACCOLA *et al.*, 2006).

3.4. Anestésicos Locais

O primeiro anestésico local relatado foi à cocaína, extraída das folhas de *Erythroxylon coca* em 1858 por Albert Niemann, contudo a sua utilização em oftalmologia só ocorreu em 1884 por Carl Koller que a aplicou em seus olhos e observou que este fármaco produziu insensibilidade ao toque e a lesões (MCCLURE; RUBIM, 2005).

A necessidade de se produzir substâncias menos tóxicas, levou Einhorn em 1904 a sintetizar a procaína, pois o uso da cocaína causava alterações sistêmicas como hipertensão arterial, taquicardia e euforia (GOUVEIA; MAGALHÃES 2010). Em 1943 foi introduzida uma linha de anestésicos locais do tipo amida, dentre eles a lidocaína sintetizada por Lofgren, derivada do ácido acetilaminoacético (CARVALHO, 1994; MCCLURE; RUBIM, 2005). Outros agentes do grupo amida foram sintetizados incluindo a mepivacaína em 1956, a bupivacaína em 1957, a prilocaína em 1959, a etidocaína em 1971 e a ropivacaína em 1989 (CALATAYUD; GONZALEZ, 2003).

Os anestésicos locais bloqueiam de forma reversível a condução nervosa e promovem ação seletiva e específica. Assim, se injetados na pele, impedem a geração/transmissão de impulsos sensoriais e, quando aplicados a um tronco nervoso, bloqueiam tanto fibras sensitivas como as motoras da área inervada (CORTOPASSI *et al.*, 2002).

A fórmula destes fármacos é constituída por três partes: uma porção lipofílica que possui um radical aromático ou alicíclico que se une aos lipídios da membrana e uma hidrofílica e uma cadeia intermediária ligada as outras duas partes (CARVALHO, 1994; BECKER; REED, 2006). A cadeia intermediária é constituída por um éster ou amida que une o radical aromático à amina. A porção hidrofílica apresenta um grupamento amina secundário ou terciário que se liga à proteína da membrana celular (CARVALHO, 1994).

3.5. Mecanismo de Ação

Os anestésicos locais agem bloqueando os canais de sódio na face interna da membrana celular, quando estão ionizados (MCCLURE; RUBIN, 2005). Na membrana nervosa estas medicações impedem a geração do impulso e bloqueiam a entrada rápida de sódio para os axônios, impedindo, assim, a despolarização da membrana celular (BECKER; REED, 2006).

O limiar de excitabilidade elétrica se eleva de forma gradual com a progressão do anestésico no nervo e com isso a condução do impulso nervoso se torna mais lenta e há um declínio do potencial de ação (CARVALHO, 1994).

3.6. Farmacocinética

A absorção dos anestésicos locais é dependente da dose, das características de cada droga, do local de aplicação e se estão ou não associados a vasoconstritores. Quanto mais elevada for a dose, maior será a absorção sistêmica e os picos de concentração plasmática (KLAUMANN; OTERO, 2013).

Após atingirem a corrente circulatória são distribuídos para todos os tecidos do corpo (CARVALHO, 1994). Os níveis sanguíneos destes fármacos são maiores em tecidos altamente perfundidos, como o cérebro, o fígado, os rins, os pulmões e o baço, comparativamente àqueles com menor perfusão e a meia-vida pode variar de alguns minutos a algumas horas, a depender do fármaco empregado (PAIVA; CAVALCANTI, 2005).

Os anestésicos locais são biotransformados de acordo com sua estrutura química (aminoéster ou aminoamida). Os ésteres são metabolizados, principalmente, pela pseudocolinesterase (colinesterase plasmática), de forma rápida, e metabólitos hidrossolúveis são excretados na urina. A cloroprocaína sofre hidrólise com grande rapidez, quatro vezes mais rápida que a procaína, enquanto a tetracaína é hidrolisada aproximadamente quatro vezes mais lenta que a procaína. Existe relação inversa entre toxicidade potencial e velocidade de hidrólise, sendo o PABA um metabólito relacionado com reações alérgicas (CARVALHO, 1994; KLAUMANN; OTERO, 2013).

As amidas são metabolizadas pelo sistema microsomal hepático com natureza mais complexa. Com hipofluxo hepático ou quadro de hepatopatia grave, a metabolização desses anestésicos será prejudicada, com aumento do risco de toxicidade. A lidocaína sofre processo lento, mas, praticamente, completo de metabolização, com apenas 10% sendo recuperados na urina, sem alteração em 24 horas, com oxidação mais rápida que a bupivacaína e a ropivacaína (CORTOPASSI *et al.*, 2002).

O metabolismo destas medicações é importante, uma vez que a toxicidade do fármaco é dependente de um equilíbrio entre a velocidade de absorção para a corrente sanguínea que ocorre no local da injeção e a velocidade de remoção do sangue, através do metabolismo (VEERING, 2003). No tocante à excreção, os rins são os órgãos excretores primários tanto para os anestésicos locais quanto para os seus metabólitos (CORTOPASSI *et al.*, 2002).

3.7. Toxicidade

Considerando-se que a ligação aos canais de sódio afeta a propagação dos potenciais de ação por todo o corpo, os anestésicos locais podem causar toxicidade sistêmica, diretamente relacionada com a potência do agente (SOUZA; FARIA, 1991). Em geral, eles deprimem o miocárdio e reduzem a duração do período refratário, efeitos estes causados pelas mudanças na membrana do músculo cardíaco. Apesar disto, baixas concentrações de lidocaína são utilizadas pela via intravenosa para o tratamento de algumas arritmias ventriculares, sem afetar a contratilidade do miocárdio e a pressão arterial, na dose terapêutica (BECKER; REED, 2006).

O sistema nervoso central é especificamente vulnerável à toxicidade dos anestésicos locais, manifestando os sinais de sobredose antes que seja atingida a dose cardiotoxicidade, os quais são caracterizados por apreensão, perda de sensibilidade, tremores e excitação que precede a depressão (TANOUBI *et al.*, 2006; SMITH, 2007).

Reações alérgicas a anestésicos locais são raras e quando ocorrem são manifestadas como dermatites, urticária, prurido e broncoespasmos (ROBINS; PHERO, 1985). O risco de toxicidade sistêmica pode ser diminuído através do uso de

vasoconstritores, treinamento e exatidão na realização da técnica de bloqueio e utilização do agente anestésico adequado (SMITH, 2007).

3.8. Agentes Anestésicos

Os anestésicos locais podem ser aplicados tanto na forma tópica como injetável e ambos os modos são indispensáveis na oftalmologia veterinária. Com o avanço das cirurgias oftálmicas na medicina veterinária de pequenos animais, esta prática torna-se cada vez mais constante e os agentes injetáveis mais utilizados são a lidocaína, a bupivacaína e a ropivacaína (CALATAYUD; GONZALEZ, 2003).

3.8.1. Bupivacaína

A bupivacaína é uma amida derivada da xilidina, cerca de três a quatro vezes mais potente que a lidocaína, pode ser utilizada em bloqueios nervosos regionais e na anestesia epidural. Sua dose máxima permitida é de 2 mg/kg e as concentrações geralmente utilizadas são de 0,25 e 0,5%, com duração considerada longa por variar de duas a quatro horas (CORTOPASSI *et al.*, 2002; ALLEGRI *et al.*, 2009).

Possui o maior latência entre todos os AL com tendência a produzir bloqueio sensorial e motor em baixas concentrações (FREISE *et al.*, 2008). Altas concentrações sistêmicas de bupivacaína são particularmente associadas com cardiotoxicidade significativa, pois além de produzir bloqueio prolongado de canais de sódio, afeta também canais de cálcio e potássio no miocárdio (HUANG; PRYOR; MATHER, 1998; FOSTER; MARKHAM, 2000).

3.8.2. Ropivacaína

A ropivacaína é um anestésico local do tipo amida apresentado-se exclusivamente como S-enantiômetro, o que lhe confere menor toxicidade (MCCLURE, 1996). Os enantiômetros levógiros puros causam menor toxicidade aos sistemas cardíaco e nervoso central quando comparados à bupivacaína (MAGALHÃES; GOUVÊIA; OLIVEIRA, 2004; OLMEZ *et al.*, 2004). Em adição, possui ação longa, de duas a quatro horas e ligação às proteínas plasmáticas de 90 a 95% (MCCLURE, 1996).

A qualidade do bloqueio motor, duração da anestesia e a ocorrência de dor induzida pela injeção da ropivacaína, quando utilizada em bloqueios, foram consideradas semelhantes comparativamente a outros anestésicos como a lidocaína, a levobupivacaína e a bupivacaína (MAGALHÃES; GOUVÊIA; OLIVEIRA, 2004; OLMEZ *et al.* 2004). Cabe ressaltar que a adição de epinefrina não aumenta a eficácia da ropivacaína, devido à sua inerente qualidade vasoconstritora (SHIROMA *et al.*, 2002; OLMEZ *et al.* 2004; MACCLURE; RUBIN, 2005).

3.8.3. Lidocaína

A lidocaína é um anestésico local de ação específica do tipo amida, derivada da xilidina, que apresenta-se sob a forma de cloridrato. É um anestésico com baixo pKa (7,7) e moderada solubilidade em água e lipídios que promove de forma rápida bloqueio sensorial e motor intensos (MCCLURE; RUBIN, 2005). Sua dose máxima permitida é de 7 e 9 mg/kg, sem e com vasoconstritor, respectivamente (CORTOPASSI *et al.*, 2002). Possui baixa taxa de ligação a proteínas, fato que resultará em bloqueio de média duração (MCCLURE; RUBIN, 2005).

O início da ação da lidocaína ocorre entre um e 15 minutos a depender da via de administração e dos fatores anatômicos que possam restringir o acesso do anestésico local ao seu sitio de ação. A duração do bloqueio depende da concentração utilizada, da dose administrada e dos nervos a serem bloqueados. A anestesia da solução a 2% com vasoconstritor dura de 1,5 a 2 horas (CORTOPASSI *et al.*, 2002).

A lidocaína quando associada ao tramadol tem a duração da sua ação antinociceptiva aumentada, evento, que pode ser explicado pela capacidade deste último em inibir a recaptação de norepinefrina (MERT *et al.*, 2007).

3.9. Tramadol

O cloridrato de tramadol é um análogo sintético da codeína, derivado do metoxifenilciclohexanol (BOZKURT, 2005). Trata-se de um agente opióide agonista puro, com seletividade para o receptor mu (μ), ligando-se fracamente aos receptores kappa (κ) e delta (δ) (CASSU; LUNA, 2003).

O tramadol é um analgésico opióide sintético com dois mecanismos de ação diferentes, porém sinérgicos: tem efeito agonista opióide parcial e inibe a recaptura de mono aminas neurotransmissoras. Sua eficácia analgésica tem sido considerada comparável à da morfina (BRONDANI, 2003; CASSU; LUNA, 2003).

O efeito do componente não-opióide do tramadol é mediado através de atividades α 2-agonista e serotoninérgica, inibindo a recaptção de noradrenalina e 5-hidroxitriptamina, e, possivelmente, deslocando a 5-hidroxitriptamina armazenada de terminações nervosas (JAMES; HEIJKE; GORDON, 1996). Os mecanismos não opióides potencializam a analgesia promovida por este fármaco, sem causar alterações nas funções cardíaca e respiratória (CALDEIRA *et al.* 2006)

Possui ligação às proteínas plasmáticas de 20% e alta afinidade pelos tecidos, como pulmões, baço, fígado, rins e cérebro (WILLIAMS, 1997). É metabolizado pelo fígado e como resultado, forma-se um metabólito ativo, denominado O-desmetiltramadol, que apresenta maior afinidade por receptores opióides que o fármaco original (CLOSE, 2005). O tramadol e seus metabólitos são excretados, principalmente, pelos rins (GROND; SABLITZKI, 2004).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Considerações éticas

Os protocolos da pesquisa foram aprovados pela Comissão de Ética no uso de Animais da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus Jaboticabal sob protocolo nº 024419/11 em 21 de novembro de 2011. Outrossim, seguiram-se as orientações bioéticas preconizados pela ARVO – *Association for Research in Vision and Ophthalmology* (*National Institutes of Health Publications N° 85-23: Revised, 1985*), de consoante com o Código de Nuremberg (GOLDIM; FRANCISCONI, 1995).

4.2 Animais

Foram utilizados 20 animais da espécie leporina, adultos, machos, da raça Nova Zelândia, com pesos entre 1,9 e 2,9 kg. Todos os animais selecionados estavam isentos de alterações clínicas. Visando-se excluir animais com distúrbios oculares, todos foram submetidos à avaliação oftálmica de rotina, incluindo teste lacrimal de Schirmer, tonometria de aplanção e teste de fluoresceína.

Todos os coelhos foram mantidos em gaiolas em sala climatizada com ração comercial e água *ad libitum*.

4.3. Delineamento experimental

4.3.1. Grupos experimentais

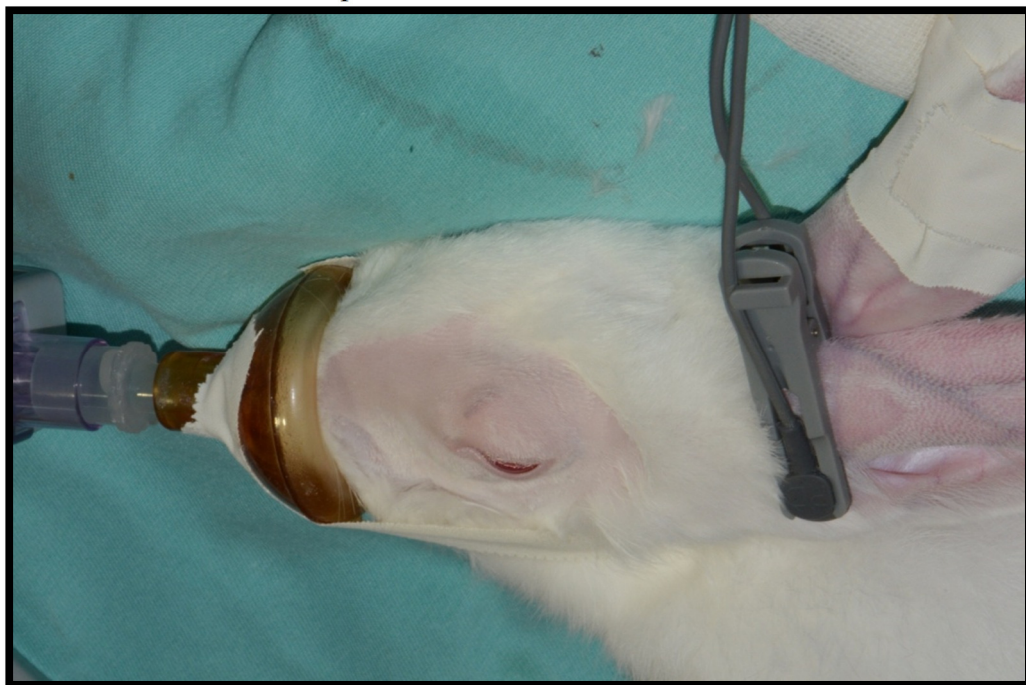
Os vinte coelhos foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos com quatro animais cada, que foram submetidos a bloqueio retrobulbar com os seguintes anestésicos: Grupo 1: Ropivacaína 1% (Ropi[®], Cristália, Brasil) na dose de 2 mg/kg; Grupo 2: Bupivacaína 0,5% (Neocaína[®], Cristália, Brasil) na dose de 2 mg/kg; Grupo 3: Lidocaína 2% com vasoconstrictor (Xylestesin[®] 2% com epinefrina, Cristália, Brasil) na dose de 7 mg/kg; Grupo 4: Lidocaína 2% sem vasoconstrictor (Xylestesin[®] 2%, Cristália, Brasil) na dose de 5 mg/kg associada ao tramadol na dose de 4 mg/kg e Grupo 5: 1 ml de solução de NaCl a 0,9%. Este grupo representou o controle experimental.

Após o cálculo das doses, os fármacos, sempre que necessário, foram diluídos em solução de NaCl 0,9%, de modo que o volume final administrado fosse de um ml para todos os grupos.

4.3.2. Procedimento pré-cirúrgico e anestesia geral

A indução da anestesia foi realizada com a utilização de Cetamina (Vetanarcol®, Konig, Brasil) na dose de 45 mg/kg e acepromazina (Acepram® 1%, Vetnil, São Paulo, Brasil) na dose de 0,2 mg/kg, ambas por via intramuscular. Ato contínuo procedeu-se tricotomia da região periocular esquerda. A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano (Isoflurane®, Cristália, São Paulo, Brasil) diluído em oxigênio, em sistema avalvular sem absorvedor com o uso de máscara nasal (Fig. 1). Em seguida, foi realizada a preparação do campo operatório mediante tricotomia e antissepsia envolvendo a lavagem do saco conjuntival com solução de PVPI diluída na proporção de 1:50 em solução de NaCl a 0,9%.

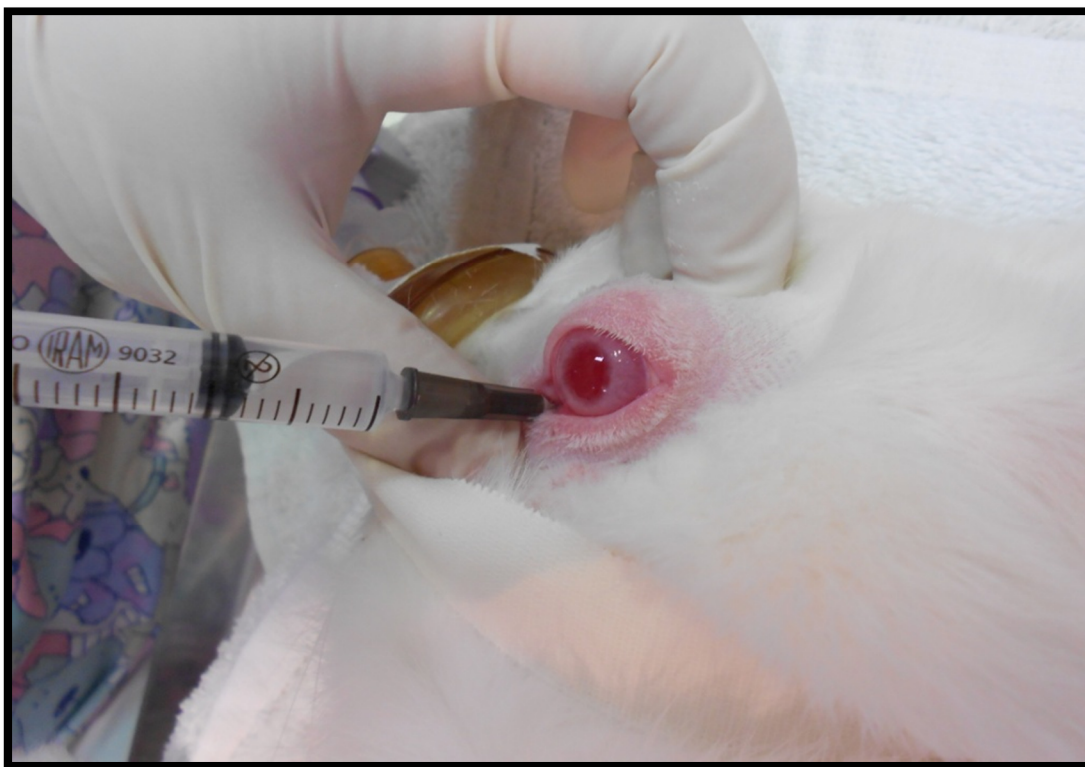
Figura 1. Macrofotografia de coelho sob manutenção anestésica em circuito avalvular sem absorvedor por meio de máscara nasal.



4.3.3. Bloqueio retrobulbar

Após a estabilização dos animais em plano satisfatório de anestesia, estes foram posicionados em decúbito lateral direito e o bloqueio retrobulbar foi realizado no olho esquerdo. Para tal, a agulha 25 G foi inserida 1 cm perpendicularmente a pele no canto medial do olho (Fig. 2) e, em seguida, avançada discretamente para dentro em direção ao espaço retrobulbar. Após aspiração negativa de sangue ou humor vítreo, 1 ml do anestésico local avaliado foi injetado.

Figura 2. Macrofotografia da realização do bloqueio retrobulbar: notar inserção da agulha no canto medial da órbita



4.3.4. Avaliação da técnica anestésica

Todos os dados foram coletados pelo mesmo avaliador, nos mesmos horários e ambiente a fim de se evitar erros na avaliação.

Foram observados acinesia palpebral, centralização e imobilização do bulbo do olho imediatamente após o bloqueio, constatados por meio da comparação com o olho contralateral o qual permaneceu semirotacionado. A mensuração da pressão intraocular foi feita com tonômetro de aplanção (Tonopen® XL) (Fig. 3).

Figura 3. Macrofotografia da aferição da pressão intraocular com tonômetro de aplanção em um coelho



O diâmetro pupilar foi mensurado através de paquímetro (Fig. 4). A aferição da pressão arterial foi realizada com auxílio de manômetro (Fig. 5) que estava conectado a circuito preenchido com heparina diluída em solução fisiológica e adaptado ao cateter posicionado na artéria auricular.

Figura 4. Macrofotografia da mensuração do diâmetro pupilar em coelho.

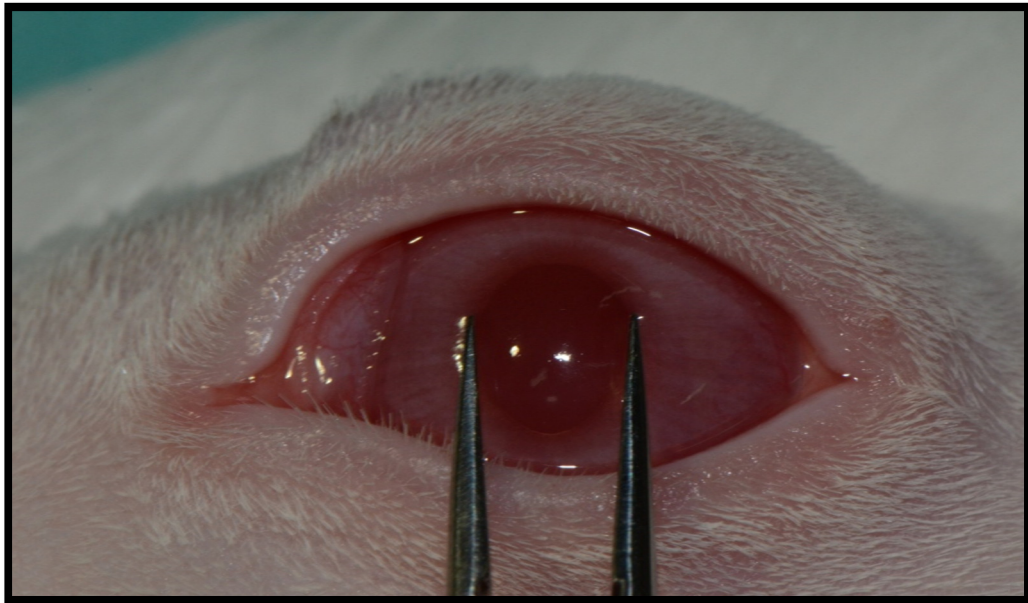
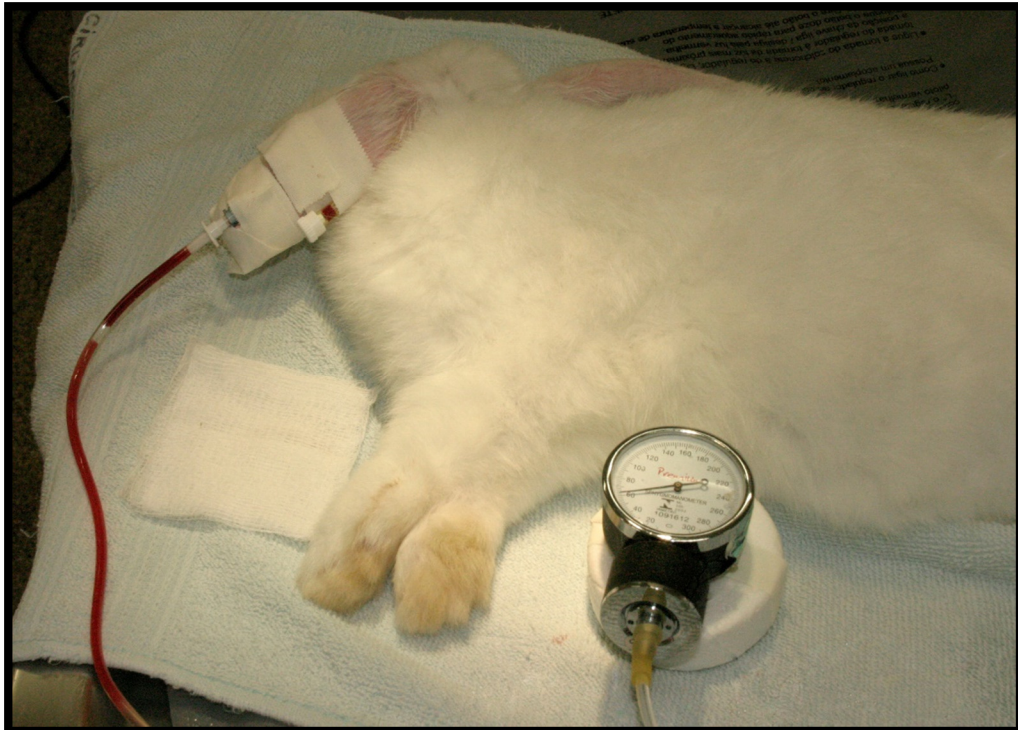


Figura 5. Macrofotografia da aferição da pressão arterial média de forma invasiva em um coelho



4.3.5. Momentos de Avaliação

A pressão intraocular foi avaliada previamente aos procedimentos anestésicos (antes da indução), decorridos 10 minutos da indução (após a indução), imediatamente após o bloqueio retrobulbar (M0), aos cinco (M1), 10 (M2) e 15 (M3) minutos subsequentes à realização do bloqueio. Os parâmetros diâmetro pupilar e pressão arterial média começaram a ser mensurados após a indução anestésica e também foram avaliados após a realização do bloqueio nos mesmos momentos que a PIO.

Como parte de outro projeto de pesquisa todos os animais, após a avaliação da técnica de bloqueio, foram submetidos à enucleação para colocação de implantia orbitária.

4.4. Avaliação pós-operatória

Todos os animais foram observados avaliando-se o tempo necessário para o retorno à posição quadrupedal, bem como o retorno da atividade normal na gaiola, ingestão de alimento, ingestão de água, volume de defecação e presença de sinais clínicos de nocicepção.

Após a realização dos procedimentos cirúrgicos de enucleação para colocação de implantia orbitária todos os animais receberam medicação antibiótica a base de enrofloxacino (Baytril® 5%, Bayer, Brasil) na dose de 10 mg/kg, medicação anti-inflamatória a base de meloxicam (Maxicam 0,2%, Ouro fino, São Paulo, Brasil) na dose de 0,2 mg/kg e medicação analgésica a base de cloridrato de tramadol na dose de 4 mg/kg. O antibiótico e o anti-inflamatório foram administrados por apenas 2 dias.

4.5. Análise Estatística

Os dados referentes à pressão intraocular, pressão arterial e diâmetro pupilar, obtidos na fase experimental foram submetidos à análise estatística pelo programa de computador IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0.

O teste de normalidade utilizado foi o de Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição normal dos dados, que foram apresentados com médias \pm desvios padrão.

Para detectar diferença das médias dentro do grupo ao longo do tempo e entre os grupos foi utilizada a análise de variância (ANOVA). As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0.05$.

5. RESULTADOS

Os resultados referentes à pressão intraocular, pressão arterial invasiva e diâmetro pupilar estão dispostos, respectivamente, nas tabelas 1, 2 e 3.

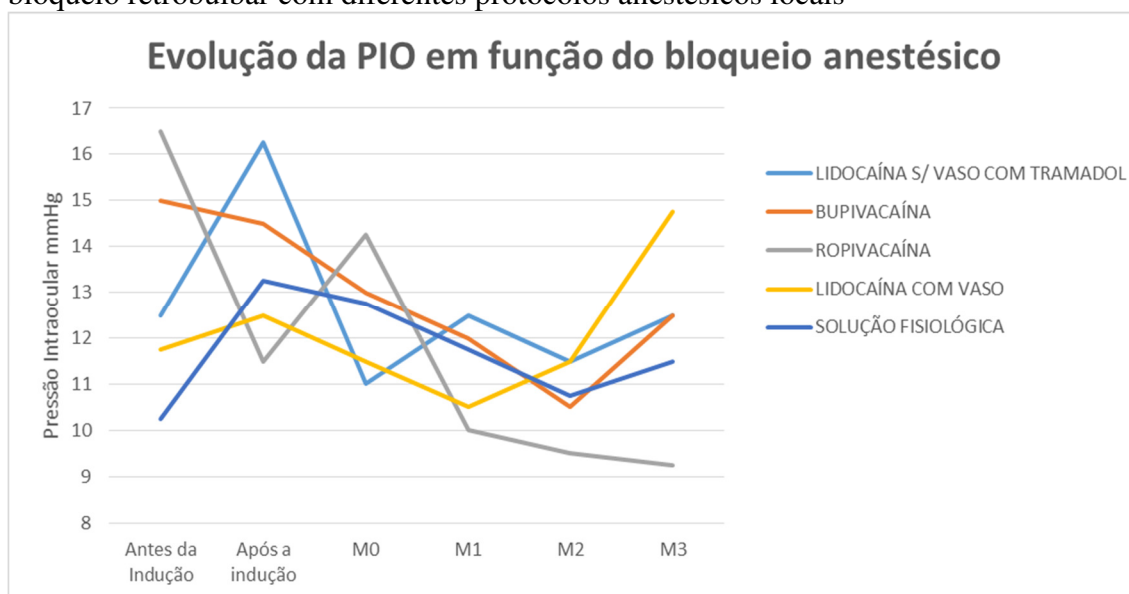
Todos os protocolos anestésicos utilizados promoveram acinesia e centralização do bulbo do olho durante todo o período de avaliação.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos nos momentos determinados p-value <0.05, para o parâmetro pressão intraocular (Tabela 1).

Tabela1: Médias e desvios padrão da pressão intraocular (PIO) em mmHg de coelhos submetidos ao bloqueio retrobulbar com diferentes tipos de anestésicos locais

Momentos	Controle	Lidocaína 2% sem vasoconstrictor com Tramadol	Ropivacaína 1%	Lidocaína 2% com vasoconstrictor	Bupivacaína 0,5%	p- value
Antes da Indução	10.00 (±0.41)	12.50 (±3.42)	16.12 (± 6.50)	11.38 (±1.44)	16.63 (±5.12)	0.134
Após a Indução	13.00 (±3.19)	16.00 (±8.36)	11.00 (±3.79)	12.00 (±2.04)	13.38 (±1.93)	0.610
M0	12.38 (±1.84)	11.00 (±2.16)	15.00 (±1.50)	11.13 (±1.75)	12.00 (±3.08)	0.876
M1	11.25 (±0.64)	12.25 (±1.44)	9.88 (±1.93)	10.00 (±2,27)	12.13 (±1.65)	0.180
M2	10.62 (±1.49)	11.38 (±0.95)	9.13 (±0.48)	11.25 (±1.76)	10.75 (±2.87)	0.394
M3	10.75 (±0.87)	12.25 (±2.25)	8.13 (±1.44)	14.75 (±8.07)	11.63 (±2.39)	0.261

Figura 6. Gráfico que mostra a evolução da pressão intraocular (PIO) de coelhos após bloqueio retrobulbar com diferentes protocolos anestésicos locais



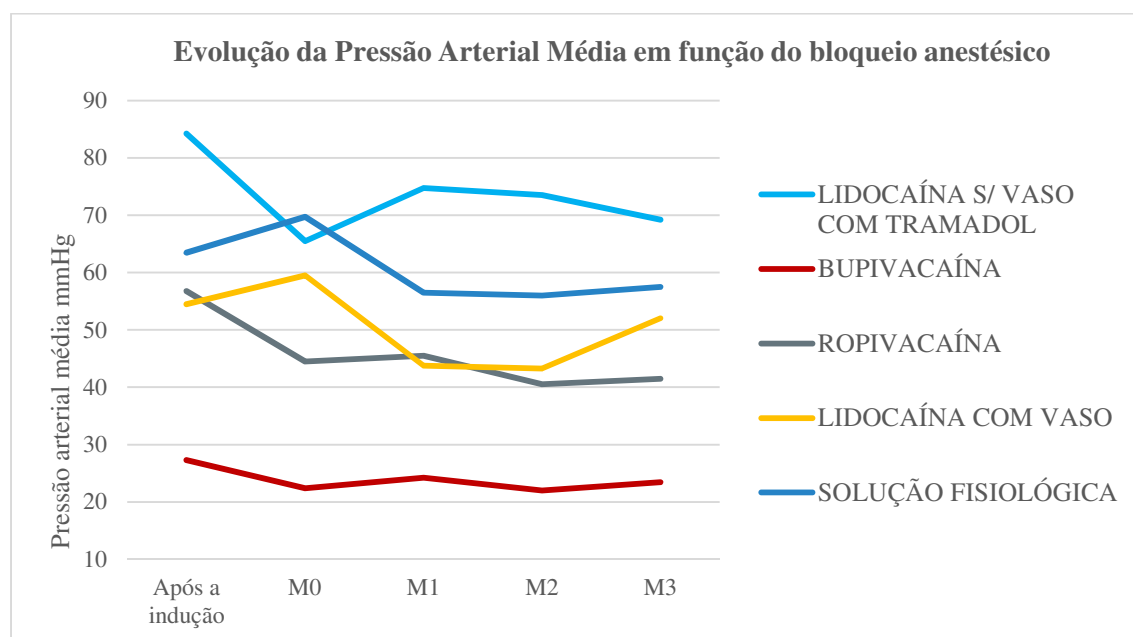
Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ropivacaína e lidocaína 2% com vasoconstrictor, em relação ao grupo lidocaína 2% sem vasoconstrictor associada ao tramadol, para o parâmetro pressão arterial logo após a indução anestésica e nos momentos 1 e 2 da avaliação, ou seja, 5 e 10 minutos após o bloqueio (Tabela 2).

Tabela 2: Médias e desvios padrão da pressão arterial média (PAM) em mmHg de coelhos submetidos ao bloqueio retrobulbar com diferentes tipos de anestésicos locais

Momentos	Controle	Lidocaína 2% sem vasoconstrictor com Tramadol	Ropivacaína 1%	Lidocaína 2% com vasoconstrictor	Bupivacaína 0,5%	p-value
Após a Indução	63,50 (\pm 17,99) ^{ab}	84,25 (\pm 7,14) ^b	54,25 (\pm 5,91) ^a	54,50 (\pm 6,40) ^a	70,50 (\pm 8,23) ^{ab}	0,004*
M0	69,75 (\pm 22,16)	65,50 (\pm 18,06)	44,50 (\pm 9,00)	59,50 (\pm 15,52)	52,75 (\pm 19,52)	0,303
M1	56,50 (\pm 10,66) ^a	74,75 (\pm 6,40) ^b	45,50 (\pm 6,61) ^a	43,75 (\pm 8,88) ^a	60,75 (\pm 8,30) ^{ab}	0,001*
M2	56,00 (\pm 12,57) ^{ab}	73,50 (\pm 3,42) ^b	40,50 (\pm 6,81) ^a	43,25 (\pm 5,50) ^a	54,75 (\pm 11,35) ^{ab}	0,001*
M3	57,50 (\pm 13,00)	69,25 (\pm 2,22)	41,50 (\pm 5,97)	52,00 (\pm 25,23)	58,75 (\pm 9,84)	0,121

a, b Médias seguidas de letras iguais nas linhas não diferem estatisticamente ($p < 0,05$)

Figura 7. Gráfico que demonstra a evolução da pressão arterial média (PAM) em mmHg de coelhos após bloqueio retrobulbar com diferentes protocolos anestésicos locais



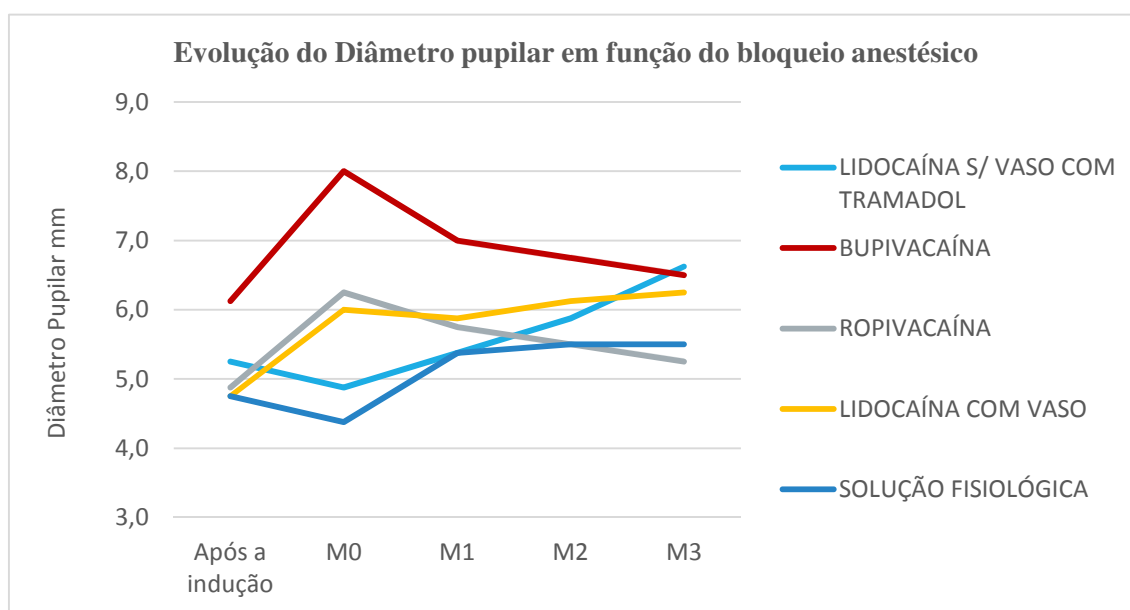
Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos controle e lidocaína sem vasoconstrictor associada ao tramadol quando comparados ao grupo bupivacaína, para o parâmetro diâmetro pupilar apenas imediatamente após o bloqueio (Tabela 3).

Tabela 3: Médias e desvios padrão diâmetro pupilar (DP) em mm em coelhos submetidos ao bloqueio retrobulbar com diferentes tipos de anestésicos locais

Momentos	Controle	Lidocaína 2% sem vasoconstrictor com Tramadol	Ropivacaína 1%	Lidocaína 2% com vasoconstrictor	Bupivacaína 0,5%	p-value
Após a Indução	4,75 (\pm 1,32)	5,25 (\pm 0,50)	4,88 (\pm 0,25)	4,75 (\pm 0,87)	6,13 (\pm 1,03)	0,192
M0	4,38 (\pm 1,11) ^a	4,88 (\pm 0,95) ^a	6,25 (\pm 1,44) ^{ab}	6,00 (\pm 1,47) ^{ab}	8,00 (\pm 0,91) ^b	0,006*
M1	5,38 (\pm 1,55)	5,38 (\pm 0,95)	5,75 (\pm 0,87)	5,88 (\pm 2,06)	7,00 (\pm 1,87)	0,569
M2	5,50 (\pm 1,47)	5,88 (\pm 1,03)	6,50 (\pm 0,91)	6,13 (\pm 1,97)	6,75 (\pm 1,26)	0,691
M3	5,50 (\pm 1,29)	6,63 (\pm 0,95)	5,25 (\pm 0,87)	6,25 (\pm 2,06)	6,50 (\pm 1,22)	0,524

a, b Médias seguidas de letras iguais nas linhas não diferem estatisticamente ($p < 0,05$)

Figura 8. Gráfico da evolução do diâmetro pupilar (DP) de coelhos após bloqueio retrobulbar com diferentes protocolos anestésicos locais



6. DISCUSSÃO

A busca por técnicas anestésicas factíveis e seguras para procedimentos oftálmicos é motivada pela necessidade de manutenção da pressão intraocular, relaxamento da musculatura extraocular, centralização do bulbo do olho e dilatação pupilar que são imprescindíveis para realização de cirurgias intraoculares (HAZRA *et al.* 2008; KLAUMANN; OTERO, 2013). Na Medicina Veterinária de pequenos animais os bloqueios regionais são pouco explorados, quando comparados com o uso destas técnicas em humanos (HAZRA *et al.* 2008; KLAUMANN; OTERO, 2013).

Há na literatura relatos de várias complicações decorrentes do bloqueio retrobulbar como, perfuração do bulbo do olho, quemose, lesões ao nervo óptico, paralisia dos músculos extraoculares, hemorragias conjuntivais, oclusão arteriovenosa retiniana e cegueira (PARNES; UNDERHILL, 2005; CHINCHURRETA-CAPOTE *et al.* 2006; KUMAR; DODDS, 2006; GAYER; KUMAR, 2008; KUMAR; DOWD, 2008). Durante o período da avaliação dos parâmetros pressão intraocular e diâmetro pupilar não foi observado surgimento de quemose, nem tão pouco de hemorragia conjuntival, este achado corrobora com Segato (2010), que ao estudar os efeitos de vários anestésicos, inclusive ropivacaína e bupivacaína no bloqueio retrobulbar em cães, também não relatou tais alterações. Cabe ressaltar, que o tempo de avaliação deste experimento foi um pouco curto quando comparado a outras pesquisas (KLAUMANN; OTERO, 2013; SEGATO, 2010), o que pode ter sido insuficiente para avaliação de alterações na espécie em questão. Nesta pesquisa todos os olhos bloqueados foram submetidos à enucleação após a avaliação da técnica anestésica, e não foi observado pelo cirurgião perfuração em nenhum dos bulbos, nem hemorragia retrobulbar, assim como também não foi constatada paralisia dos músculos extraoculares em nenhum dos animais.

O bloqueio retrobulbar promoveu centralização do bulbo do olho, que proporcionou condições ideais para realização das avaliações propostas. O bloqueio motor, que foi avaliado através da centralização do bulbo ocorreu cerca de um minuto após a aplicação dos anestésicos no espaço retrobulbar em todos os grupos e teve duração média de 15 minutos.

A acinesia e centralização do bulbo do olho são requeridas para realização de cirurgias intraoculares, porém quando os animais de pequeno porte estão em plano

anestésico cirúrgico é comum à rotação deste na órbita o que impede a visualização da córnea de forma total ou parcial, por este motivo, em geral, são utilizados bloqueadores neuromusculares para centralização do bulbo (CARARETO *et al.* 2007). Contudo neste estudo, não foi necessário o uso de nenhuma medicação adicional, uma vez que todos os anestésicos estudados mantiveram o bulbo do olho centralizado durante o período de avaliação.

Em procedimentos cirúrgicos oftálmicos, também é imprescindível que a PIO seja mantida dentro dos seus valores de normalidade ou inferiores a estes. Citam-se vários fatores que podem influenciar o aumento da PIO durante a cirurgia, quais sejam: a pressão das pálpebras sobre o bulbo, a contração dos músculos extraoculares, as suturas para fixar o olho, a compressão dos afastadores de pálpebras e manobras cirúrgicas agressivas podem levar a aumento da pressão intraocular (CARARETO *et al.*, 2007).

Os protocolos de anestesia local utilizados nesta pesquisa não influenciaram no aumento da PIO. Sabe-se que injeção de grandes volumes de anestésicos por via retrobulbar ou peribulbar cursa com alterações significativas no fluxo sanguíneo ocular (CHANG, 2000), isto provoca um aumento transitório da PIO devido à elevação da pressão intraorbitária. No entanto a PIO tende a se normalizar devido à dispersão dos fármacos e ao relaxamento dos músculos extraoculares (pós-bloqueio), fato que leva a diminuição da pressão externa sobre o bulbo do olho (JOHNSON; FORREST, 1996).

Os valores médios encontrados para o parâmetro pressão intraocular foram semelhantes aos relatados na literatura para a espécie que variam entre $10,21 \pm 1,32$ a $17,39 \pm 3,21$ mmHg (ALBUQUERQUE *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2011; BALDOTTO, 2012). Os dados aqui encontrados corroboram com a literatura onde é descrito que a lidocaína, a bupivacaína e a ropivacaína, quando utilizados no bloqueio retrobulbar, não causam elevação da PIO (MAGALHÃES *et al.*, 2004; OLMEZ *et al.*, 2004). A ropivacaína promoveu discreta diminuição da PIO, e tal fato pode estar relacionado com a atividade vasoconstritora intrínseca desta medicação que foi descrita ao ser estudado sua ação em capilares e vasos (DAHL *et al.*, 1990; CEDERHOLM *et al.*, 1992). No entanto, não se devem extrapolar os dados para diferentes leitos vasculares, uma vez que cada local responde de diferentes formas frente a drogas e estímulos (KOPACZ *et al.*, 1989; IIDA *et al.*, 1997). Relativo ao seu efeito vasoconstritor, alguns autores afirmaram que a ropivacaína 1% tem maior eficácia em reduzir a PIO por

promover relaxamento da musculatura extraocular e diminuir o volume sanguíneo intraocular (SERZEDO *et al.*, 2000; NOCITI *et al.*, 2001; SERZEDO *et al.*, 2001; OZCAN *et al.*, 2003).

Nos últimos anos estudos tem demonstrado a ação anestésica local do tramadol (ACALOVSKI *et al.*, 2001). Pang *et al.* (1998) foram capazes de promover bloqueio sensorial ao toque, a picada de agulha e ao frio ao injetar por via intradérmica solução de tramadol 5% e relataram que este foi semelhante ao provocado pela lidocaína 1%. O mecanismo da ação anestésica deste fármaco é desconhecido, entretanto Acalovski *et al.*, (2001) relatam que o menos provável é que esta ação ocorra pela sua interação com receptores opióides periféricos.

O tramadol é um potente opióide e suas propriedades analgésicas já foram comprovadas (SIDDIQUI *et al.*, 2008). Em estudo para avaliação de anestesia regional intravenosa a adição de 100mg de tramadol a solução de lidocaína, reduziu o início do bloqueio sensorial, diminuiu o consumo de fentanil durante a cirurgia e aumentou o tempo para aplicação de analgésicos no pós-operatório (SIDDIQUI *et al.*, 2008). Outro estudo que utilizou o tramadol demonstrou suas propriedades anestésicas, porém este apresentou menor eficácia quando comparado à lidocaína (MERT *et al.*, 2002).

Acalovski *et al.* (2001) reportaram que a grande desvantagem do uso do tramadol como anestésico local é o aumento da ocorrência de efeitos colaterais. Porém relataram que 15 pacientes apresentaram erupções cutâneas distais ao local da aplicação venosa do tramadol e associaram este efeito a liberação de histamina. Entretanto no estudo em pauta não foi observado reação local retrobulbar com o uso de tal fármaco e tal fato pode estar relacionado a não ocorrência de lesão venosa durante a realização do bloqueio.

Há na literatura descrição do uso dos fármacos lidocaína, com e sem vasoconstritor, bupivacaína e ropivacaína tanto em bloqueio retrobulbar quanto em peribulbar em cães e em seres humanos (SERZEDO *et al.*, 2000; KLAUMANN; OTERO, 2013; GOUVEIA; MAGALHÃES, 2010), contudo não há relatos da utilização da mistura de lidocaína sem vasoconstritor associada ao tramadol para esta modalidade anestésica. Há relatos desta associação para bloqueio de nervos periféricos mostrando-se eficaz (MERT *et al.* 2007).

A mensuração da pressão arterial de forma invasiva é considerada a mais fidedigna (STEPIEN; RAPOPORT, 1999) por representar a pressão sistêmica de maneira exata e consistente (PODELL, 1992), contudo é pouco utilizada na prática, devido às dificuldades da técnica (PORCIELLO *et al.*, 2004), que necessita de sedação ou anestesia do paciente, que poderá interferir na variável avaliada (KITTLESON; OLIVER, 1983). Devido a estes fatores, é pouco consignada na rotina e tem maior emprego em condições de pesquisa (CHALIFOUX *et al.*, 1985). Em Medicina Veterinária de pequenos animais o aumento da PAM está relacionado com o aparecimento de alterações oculares como retinopatia, glaucoma, hifema e cegueira (BROWM *et al.*, 2007).

Neste estudo ao se comparar os valores encontrados para PAM com os valores fisiológicos para a espécie que variam de 70 a 103 mmHg, pode ser observado que apenas no grupo lidocaína sem vasoconstritor associada ao tramadol esse parâmetro foi mantido em dois momentos (M1 e M2) dentro da faixa de normalidade. Este fato pode estar relacionado à ação do tramadol sobre o sistema nervoso simpático.

Em estudo conduzido em ratos, Nagaoka *et al.* (2002) utilizou tramadol por via intravenosa na dose de 2 a 4 mg/kg e observaram que esta administração resultou em aumento dos níveis séricos de noradrenalina, elevando de forma significativa a PAM, o que sugere que este fármaco promove ativação do sistema nervoso simpático. É possível propor então que no grupo que o tramadol foi utilizado a PAM foi mantida dentro dos valores de normalidade nos momentos M1 e M2, pela ação inibitória de recaptação neuronal de noradrenalina e serotonina (RAFFA *et al.*, 1992), que promove o aumento destes neurotransmissores no sistema nervoso central (SHIPTON, 2000).

Neste estudo os animais foram induzidos a anestesia com uma mistura de cetamina que segundo autores é capaz de elevar a pressão arterial (NUNES; LAUS, 1995; CARARETO *et al.* 2007), contudo este fármaco foi associado a acepromazina que é um potente hipotensor (LIPMAN; MARINI; ERDMAN, 1990) e essa associação pode ter equilibrado a ação destes medicamentos na PAM. Cabe ressaltar ainda, que em quatro grupos os valores médios encontrados para a PAM foram menores que os valores de normalidade, isso pode se dever ao fato da manutenção anestésica ter sido feita com isoflurano, que segundo Dalal *et al.*(2008), tem efeito depressor sobre a pressão arterial.

A midríase total é condição amplamente desejada e necessária para a realização de procedimentos intraoculares e está consignada a ação dos músculos constritor e dilatador da pupila (CARARETO *et al.*, 2007). Os valores diâmetro pupilar normais para coelhos são de 3,5 a 5 mm (SOLOWAY; STJERNSCHANTZ; SEARS, 1981).

A bupivacaína apresentou maior poder de dilatação pupilar comparativamente aos outros anestésicos, principalmente logo após a realização do bloqueio. A utilização deste anestésico em bloqueio retrobulbar para cirurgia de catarata em humanos provocou dilatação pupilar satisfatória e a manteve durante todo o procedimento (GOMBOS *et al.*, 2007).

Assim como demonstrado em vários estudos tanto em humanos quanto em animais (SERZEDO *et al.*, 2001; KLAUMANN, 2007; GOUVEIA; MAGALHÃES, 2010), todos os anestésicos utilizados nesta pesquisa demonstraram boa qualidade de bloqueio durante o período de avaliação. Desta forma há que se considerar não só o quesito atuação como o custo das medicações logo, a utilização da lidocaína munida com vasoconstritor para cirurgias rotineiras de enucleação, em cães e gatos, é uma excelente opção, porquanto além do baixo custo, comparativamente aos outros fármacos, promove menor sangramento no sitio operatório e possui adequado tempo de ação para o procedimento proposto.

7. CONCLUSÕES

A realização do bloqueio retrobulbar com os protocolos anestésicos propostos demonstrou ser factível e segura quanto à manutenção da pressão intraocular, pressão arterial invasiva e diâmetro pupilar e pode ser utilizada para realização de cirurgias intraoculares, respeitando-se o tempo de ação de cada anestésico.

Todos os anestésicos demonstraram excelente qualidade de bloqueio, com centralização do bulbo do olho, acinesia palpebral, porém a bupivacaína foi o anestésico que proporcionou o maior diâmetro pupilar mantendo a pressão intraocular e arterial média dentro dos limites de normalidade para a espécie.

8. REFERENCIAS

ACALOVSKI, I.; CRISTEA, T.; MARGARIT, S.; GAVRUS, R. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 92, p. 209-214, 2001.

ACCOLA, P. J.; BENTLEY, E.; SMITH, L. J.; FORREST, L. J.; BAUMEL C. A.; MURPHY, C. J. Development of a retrobulbar injection technique for ocular surgery and analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 2, p. 220-225, 2006,

ALBUQUERQUE, L.; ALMEIDA, A. C. V. R.; FAGANELLO, C. S.; CASARIN, C. D.; PEREIRA, F. Q.; PIGATTO, J. A. T. Mensuração da pressão intraocular em coelhos saudáveis utilizando o tônometro de rebote (Tonovet). In: 35º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2008, Gramado. 35º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2008.

ATKINSON, W. S. Retrobulbar injection of anesthetic within the muscular cone. **Archives of Ophthalmology**, v. 16, p. 494-503, 1936.

BACON, D. R. Seeing an anesthetic revolution: ocular anesthesia in history. **Ophthalmology Clinics of North America**, v. 19, p. 151-154, 2006.

BALDOTTO, S. B. Investigações sobre oftalmologia de animais de companhia não convencionais, com ênfase na soroprevalência do *Encephalitozoon cuniculi*.

BECKER, D. E.; REED, K.L. Essentials of local anesthetic pharmacology. **Anesthesia Progress**, v. 53, n. 3, p. 98-109, 2006.

BOZKURT, P. Use of tramadol in children. **Pediatric Anesthesia**, v.15, p.1041-1047, 2005.

BRONDANI, J. T; NATALINI, C. C; SCHOSSLER, J. E. W; FILHO, S. T. L. P; BERTIN, A. P; Alterações cardiovasculares de gatos submetidos à toracotomia intercostal, pré-medicados com associação de tramadol, butorfanol e atropina e anestesiados com propofol e halotano. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.33, n.5, 2003.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007.

CALATAYUD, J.; GONZALEZ, A. Development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. **Anesthesiology**, v. 98, p. 1503-1508, 2003.

- CALÇADA, D.; FRAZÃO, J.; SILVA, D. **Pressão arterial**. Lisboa. 2006. 9f. Monografia 11 (Licenciatura em Engenharia Biomédica). Instituto Superior Técnico, Lisboa, 2006.
- CALDEIRA, F. M. C; OLIVEIRA, H.P; MELO, E.G; MARTINS, C; VIEIRA, M.S; SILVA, C.N. Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovário-histerectomia. *Ciência Rural*. Santa Maria, v.36, n.1, 2006.
- CANGIANI, L. M. Retrobulbar ou peribulbar: uma questão de nomenclatura? **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n. 3, 2005.
- CARARETO, R.; NUNES, N.; SOUSA, M. G.; FERRO, P. C.; GUERRERO, P. N. H.; NISHIMORI, C. T.; PAULA, D. P.; CONCEIÇÃO, E. D. V. Anestesia para Cirurgias Oftálmicas em Canídeos. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 102, n. 561-562, p. 35-42, 2007.
- CARVALHO, J. C. A. Farmacologia dos Anestésicos Locais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 44, n. 1, p.75-82, 1994.
- CASSU R.N; LUNA S.P.L. Tramadol. MEDVEP- Revista Científica de Medicina Veterinária- Pequenos Animais e Animais de Estimação. Curitiba, Editora Maio, v.1, n.4.p.295-301, out./dez.2003
- CEDERHOLM, I.; EVERS, H.; LOFSTROM, J.B. Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaine in various concentrations with and without epinephrine evaluated by laser Doppler flowmetry. **Regional Anesthesia e Pain Medicine**, v.17, p.322-328, 1992.
- CHALIFOUX, A.; DALLAIRE, A.; BLAIS, D.; LARIVIERE, N.; PELLETIER, N. Evaluation of the arterial blood pressure of dogs by two noninvasive methods. **Canadian Journal of Comparative Medicine**, v.49, p.419-423, 1985.
- CHANG, B. Y. P. Local anesthetic techniques and pulsatile ocular blood flow. **British Journal of Ophthalmology**, v. 84, p. 1260-1263, 2000.
- CHINCHURRETA-CAPOTE, A.; BELTRÁN-UREÑA, F. J.; FERNÁNDEZ-RAMOS, M. A.; MARTÍNEZ-DE-VELASCO-SANTOS, C. Contralateral amaurosis and extraoculamuscle palsies after retrobulbar. **Archivos de La Sociedad Española de Oftalmologia**, v. 81, p. 45-48, 2006.
- CLOSE, B. R. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? **Emergency Medicine Australasia**, v.17, p.73-83, 2005.
- COELHO, R. P.; WEISSHEIMER, J; ROMÃO, E.; CRUZ, A. A. V. Comparação entre a dor provocada pela facoemulsificação com anestesia tópica e a pela infiltração peribulbar sem sedação. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 68, n. 1, p. 45-48, 2005.

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T.; BERNARDI, M. M. Anestésicos locais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK S. L.; BERNARDI, M. M., **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**, 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 125-130, 2002.

DAHL, J. B.; SIMONSEN, L.; MOGENSEN, T.; HENRIKSEN, J. H.; KEHLET, H. The effect of 0.5% ropivacaine on epidural blood flow. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 34, p. 308-310, 1990.

DALAL, P. G.; CORNER, A.; CHIN, C.; WOOD, C.; RAVAZI, R. Comparison of the cardiovascular effects of isoflurane and sevoflurane as measured by magnetic resonance imaging in children with congenital heart disease. **Journal of clinical anesthesia**, v. 20, p. 40-44, 2008.

FOSTER, R. H.; MARKHAM, A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. **Drugs**, v. 50, n. 3, p. 551-579, 2000.

FREISE, H.; MEISSNER, A.; LAUER, S.; ELLGER, B.; RADKE, R.; BRUEWER, M.; BRODNER, G.; VAN AKEN, H. K.; SIELENKÄMPER, A. W.; FISCHER, L. G. Thoracic epidural analgesia with low concentration of bupivacaine induces thoracic and lumbar sympathetic block: a randomized, double-blind clinical trial. **Anaesthesiology**, v. 109, n. 6, p.1107–1112, 2008.

GAYER, S.; KUMAR, C. M. Ophthalmic regional anesthesia techniques. *Minerva Anesthesiologica*, v. 74, n. 1-2, p. 23-33, 2008.

GELATT, K. N. **Veterinary ophthalmology**. Baltimore: Lippincot Willians e Wilkins, 2007. 1544 p.

GILLART, T.; DUALÉ, C.; CURT, I. Ophthalmic regional anaesthesia. **Current Opinion in Anaesthesia**, v. 15, p. 503-509, 2002.

GOLDIM, J. R.; FRANCISCONI, C. F. Os comitês de ética hospitalar. **Revista de Medicina ATM**, v. 15, n. 1, p. 327-334, 1995.

GOMBOS, K.; JAKUBOVITS, E.; KOLOS, A.; SALACZ, G.; NEMETH, J. Cataract surgery anaesthesia: is topical anaesthesia really better than retrobulbar? **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 85, n. 3, p. 309-316, 2007.

GOUVEIA, C. S.; MAGALHÃES, E. Anestesia peribulbar com ropivacaína – Estudo da ação vasoconstritora. **Revista Brasileira de Anesthesiologia**, v. 60, n. 5, p. 503-512, 2010.

GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. **Clinical Pharmacokinetics**, v.43, n.13, p.879-923, 2004.

HAZRA, S; DE, D.; ROY, B.; BOSE, A.; NANDI, S.; KONAR, A. Use of ketamine, xylazine, and diazepam anesthesia with retrobulbar block for phacoemulsification in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 11, n. 4, p. 255-259, 2008.

- HUANG, Y. F.; PRYOR, M. E.; MATHER, L. E. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaína and bupivacaine in sheep. **Anesthesia and Analgesia**, v. 86, p. 797-804, 1998.
- IIDA, H.; WATANABE, Y.; DOHI, S.; ISHIYAMA, T. Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine: Assessment with closed spinal window technique. **Anesthesiology**, v. 87, p. 75-81, 1997.
- ISHIYAMA, T.; DOHI, S.; IIDA, H.; WATANABE, Y. The effects of topical and intravenous ropivacaine on canine pial microcirculation. **Anesthesia and Analgesia**, v. 85, p.75-81, 1997.
- JAMES, M. F.; HEIJKE, S. A.; GORDON, P. C. Intravenous tramadol versus epidural morphine for post thoracotomy pain relief: a placebo-controlled double-blind trial. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, n. 1, p. 87-91, 1996.
- JEDEIKIN, R. J.; HOFFMAN, S. The Oculocardiac Reflex in Eye-Surgery Anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 56, n. 3, p. 333-334, 1977.
- KITTLESON, M.D.; OLIVER, N.B. Measurement of systemic arterial blood pressure. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v.13, p.321-336, 1983.
- KLAUMANN, P. R. **Bloqueio peribulbar com ropivacaína a 1% em cães**. 2007. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.
- KOPACZ, D. J.; CARPENTER, R. L.; MACKEY, D. C. Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. **Anesthesiology**, v. 71, p. 69-74, 1989.
- KUMAR, C.; DOWD, T. Ophthalmic regional anaesthesia. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 21, p. 632-637, 2008.
- KUMAR, C. M.; DODDS, C. Sub-Tenon's anesthesia. **Ophthalmology Clinics of North America**, v. 19, n. 209–219, 2006.
- LIPMAN, N. S.; MARINI, P. R.; ERDMAN, S. E. A comparison of ketamine/xylazine and ketamine/xylazine/acepromazina anesthesia in the rabbit. **Laboratory Animal Science**, v.40, p. 395-398, 1990.
- MAGALHÃES, E.; GOVÊIA, C. S.; OLIVEIRA, K. B. Bupivacaína racêmica, levobupivacaína e ropivacaína em anestesia loco-regional para oftalmologia- um estudo comparativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 2, p. 195-198, 2004.
- MCCLURE, H. A; RUBIN, A. P. Review of local anaesthetic agents. **Minerva Anestesiologica**. V. 71, n. 3, p. 59-74, 2005.
- MCCLURE J. H. Ropivacaine. **British Journal of Ophthalmology**, v. 76, p. 300-307, 1996.

- MCLAREN, J. W.; BRUBAKER, J. F.; FITZSIMON, S. Continuous measurement of intraocular pressure in rabbits by telemetry. **Investigative Ophthalmology e Visual Science**, v. 37, n. 6, 1996.
- MERT, T.; GUNES, Y.; GUVEN, M.; GUNAY, I. Local analgesic efficacy of tramadol following intraplantar injection. **European Journal of Pharmacology**, v. 558, p. 68-72, 2007.
- MERT, T.; GUNES, Y.; GUVEN, M.; GUNAY, I.; OZCENGIZ, D. Blocking Action of Tramadol on Nerve Conduction. **The Internet Journal of Pharmacology**, v. 1, n. 2, 2002.
- NOCITI, J. R.; SERZEDO, P. S.; ZUCCOLOTTO, E. B.; NUNES, A. M.; FERREIRA, S. B. Intraocular pressure and ropivacaine in peribulbar block: a comparative study with bupivacaine. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 45, n. 5, p. 600-602, 2001.
- NUNES, N.; LAUS, J. L. Técnicas anestésicas destinadas à cirurgia ocular no cão. **Brazilian Journal Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 177-180, 1995.
- OLIVA, V. N. L. S.; ANDRADE, A. L. Anestesia peribulbar em facectomia extracapsular em cães. **Medvep**, v. 8, p. 207-213, 2010.
- OLMEZ, G. CAKMAK, S. S., CACA, I., UNLU, M. K.; Intraocular pressure and quality of blockade in peribulbar anesthesia using ropivacaine or lidocaine with adrenaline: a double-blind randomized study. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, n. 204, p. 203-208, 2004.
- OZCAN, A. A.; OZDEMIR, N.; GÜNES, Y.; BOZKURT, A.; YAGMUR, M.; ALPARSLAN, Z. N.. "Intraocular pressure, quality of block, and degree of pain associated with ropivacaine in peribulbar block: a comparative randomized study with bupivacaine-lidocaine mixture. **European Journal of Ophthalmology**, v. 13, n.9-10, p. 794-797, 2003.
- PAIVA, L. C. A.; CAVALCANTI, A. L. Anestésicos locais na Odontologia: uma revisão de literatura. **Publicativo UEPG Ciências Biológicas e Saúde**, v. 11, n. 2, p. 35-42, 2005.
- PANG, W.W.; MOK, M. S.; CHANG, D. P.; HUANG, M. H. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide and lidocaine following intradermal injection. **Regional Anesthesia in Pain Medicine**, v. 23, p. 580-583, 1998.
- PARNES, G.; UNDERHILL, S. Regional anaesthesia for intraocular surgery. **Critical Care e Pain**, v 5, n. 3, p. 93-97, 2005.
- PEREIRA, F. Q.; BERCHT, B. S.; SOARES, M. G.; DA MOTA, M. G. B. ; PIGATTO, J. A. T. Comparison of a rebound and an applanation tonometer for measuring intraocular pressure in normal rabbits. **Veterinary Ophthalmology**, 14: 321–326, 2011.

PORCIELLO, F.; BIRETTONI, F.; CONTI, M. B.; MARINETTI, C.; ANTOGNONI, M. T., G. FRUGANTI, G. Blood pressure measurements in dogs and horses using the oscillometric technique: personal observations. **Veterinary Research Communications**, v.28, p.367-369, 2004.

RAFFA, R. B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Bethesda, v.260, n.1, p. 275-285, 1992.

RUBIN, A. P. Complications of anaesthesia for ophthalmic surgery. **British Journal of Ophthalmology**, v. 75, p. 93-96, 1995.

SACERDOTE, P.; BIANCHI, M.; MANFREDI, B. *et al.* Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. **Pain**, v.72, p.325-330, 1997.

SERZEDO, P. S. M.; NOCITI, J. R.; ZUCCOLOTTO, E. B.; CAGNOLATI, C. A.; FERREIRA, S. B. Pressão intraocular durante bloqueio peribulbar com ropivacaína a 1%. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 50, n. 3, p. 251-253, 2000.

SERZEDO, P.S.M.; NOCITI, J.R.; ZUCCOLOTTO, E.B.; CAGNOLATI, C.A.; FERRERA, S.B. Intraocular Pressure and Ropivacaine in Peribulbar Block: A Comparative Study with Bupivacaine. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 45, n. 5, p. 600-602, 2001.

SHIPTON, E. A. Tramadol – Present and future. **Anaesthesia and Intensive Care**, v.28, p.363-374, 2000.

SHIROMA, H. F.; FERREIRA, E. M.; ISAAC, D. L. C. I.; GHANEM, V. C.; ARIETA, C. E. L. Comparação da eficácia da ropivacaína 1% quando associada ou não à hialuronidase na anestesia peribulbar para cirurgia de catarata. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.65, n. 5, p.525-528, 2002.

SIDDIQUI, A. K.; MOWAFI, H. A.; AL-GHAMDI, A.; ISMAIL, S. A.; ABUDZEID, H. A. Tramadol as na adjuvant to intravenous regional anesthesia with lignocaine. **Saudi Medical Journal**, v. 9, n. 8, p.1151-1155, 2008.33

SMITH, T. Systemic toxic effects of local anaesthetics. **Regional Anesthesia**, v. 8, n. 4, p. 155-158, 2007.

SOLOWAY, M. R.; STJERNSCHANTZ, J.; SEARS, M. The miotic effect of substance P on the isolated rabbit iris. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.20, n. 1, p. 47-52, 1981.

SOUZA, J. A.; FARIA, M. T. P. Intoxicação sistêmica por anestesia local. Relato de um caso. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 48, n. 3, p. 50-55, 1991.

STEPIEN, R. L.; RAPOPORT, G. S. Clinical comparison of three methods to measure blood pressure in nonsedated dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 215, p.1623–1628, 1999.

TANOUBI, I.; VIALLES, N, CUVILLON, P.; RIPART, J. Toxicité systémic à la mépivacaine après un bloc axillaire chez un patient insuffisant renal chronique. **Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation**, v. 25. p. 33-35, 2006.

VEERING, B. Complications and local anaesthetic toxicity in regional anaesthesia. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 16, n. 5, p. 455-459, 2003.

VICKERS, M. D., O'FLAHERTY, D., SZEKELY, S. M., READ, M., OSHIZUMI, J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. **Anaesthesia**, 47: 291–296, 1992.

WIENZECK, H.; FREISE, H.; GIESLER, I.; VAN AKEN, H. K.; SIELENKAEMPER, A. W. Altered blood flow in terminal vessels after local application of ropivacaine and prilocaína. **Regional Anesthesia in Pain Medicine**, v. 32, n. 3, p. 233-239, 2007.

WILIANS, H. J. Tramadol hydrochloride: something new in oral analgesic therapy. **Current Therapeutic Research**, v. 58, n. 4, p. 215-226, 1997.

ZHANG L, LI Y, ZHANG C et al. Pharmacokinetics and tolerance study of intravitreal injection of dexamethasone-loaded nanoparticles in rabbits. **International Journal of Nanomedicine**, v. 4, p. 175–183, 2009.