

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**EFEITOS DO TRAMADOL, DA ACEPROMAZINA E DA
ASSOCIAÇÃO DE AMBOS SOBRE A PRESSÃO
INTRAOCULAR E O DIÂMETRO PUPILAR EM GATOS
SAUDÁVEIS**

Deise Cristine Schroder

CUIABÁ – MT

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**EFEITOS DO TRAMADOL, DA ACEPROMAZINA E DA
ASSOCIAÇÃO DE AMBOS SOBRE A PRESSÃO
INTRAOCULAR E O DIÂMETRO PUPILAR EM GATOS
SAUDÁVEIS**

Autor: Deise Cristine Schroder

Orientador: Alexandre Pinto Ribeiro

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária, área de concentração: Clínica Cirúrgica de Animais de Companhia, da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Mato Grosso para obtenção do título de Especialista em Clínica Cirúrgica de Animais de Companhia.

CUIABÁ – MT

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

S381e Schroder, Deise Cristine.

Efeitos do tramadol, da acepromazina e da associação de ambos sobre a pressão intraocular e o diâmetro pupilar em gatos saudáveis / Deise Cristine Schroder. -- 2017
20 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Alexandre Pinto Ribeiro.

TCC (especialização em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária, Cuiabá, 2017.

Inclui bibliografia.

1. opióide. 2. fenotiazínico. 3. midríase. 4. cirurgias intraoculares. 5. gatos. I.
Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA UNIPROFISSIONAL EM MEDICINA VETERINÁRIA
Avenida Fernando Corrêa da Costa, 2367 - Boa Esperança - Cep: 78060900 - CUIABÁ/MT
Tel : +55 65 3615 8627

FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO: "Efeitos do tramadol e da acepromazina sobre a pressão intraocular e o diâmetro pupilar em gatos saudáveis".

AUTOR: Médica Veterinária Residente Deise Cristine Schroder

Monografia defendida e aprovada em 22/02/2017.

Composição da Banca Examinadora:

Presidente Banca / Orientador Doutor Alexandre Pinto Ribeiro
Instituição : UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

Examinador Interno Doutora Luciana Dambrósio Guimarães
Instituição : UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

Examinador Interno Mestra Thaís Ruiz
Instituição : UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

**Efeitos do tramadol, da acepromazina e da associação de ambos sobre a pressão
intraocular e o diâmetro pupilar em gatos saudáveis**

**Effects of tramadol, acepromazine and their association on intraocular pressure and
pupillary diameter in healthy cats**

Deise Cristine Schroder^I, Bianca Garay Monteiro^I, Deborah Braga Pytlak^I, Mayara Carvalho
de Souza^I, Alexandre Pinto Ribeiro^{II}, Adriane Jorge Mendonça^I

RESUMO

Objetivou-se estudar os efeitos da administração sistêmica da acepromazina, do tramadol e da associação de ambos sobre a pressão intraocular (PIO) e o diâmetro pupilar (DP) em gatos saudáveis. Os animais foram aleatoriamente distribuídos em três grupos (n=10/cada) e tratados com acepromazina (GA), tramadol (GT) ou acepromazina associada ao tramadol (GAT). O DP (paquimetria eletrônica) e a PIO (tonometria de aplanção) foram mensurados antes (basal), 15, 30, 60 e 120 minutos após a administração dos tratamentos. Constatou-se que no GA, o DP reduziu significativamente a partir do 30° até o 120° minuto de avaliação (P=0.02), mas sem diferir significativamente em relação ao basal (P=0.89). No GT, o DP se elevou significativamente desde o 15° minuto até o último período de avaliação (P<0.001). No GAT, o DP se elevou de forma significativa do 30° ao 120° minuto, sem diferença significativa entre esses dois períodos (P=0.71). Comparações entre os grupos, mostraram que o DP do GT e do GAT apresentaram valores significativamente mais elevados que aqueles do GA (P<0.05). A PIO por sua vez, não se alterou de forma significativa nos períodos e entre os grupos avaliados (P>0.05). Conclui-se que o tramadol isolado ou em associação à acepromazina não altera a PIO,

^IFaculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Mato Grosso (FAVET-UFMT), Cuiabá, MT, Brasil.

^{II}FAVET, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), 78060-900, Cuiabá, MT, Brasil. E-mail: alexandre.aleribs@gmail.com. Autor para correspondência.

portanto, esta pode ser considerada uma associação pré-anestésica satisfatória para cirurgias oftálmicas em gatos. Contudo, tais protocolos devem ser evitados em gatos com glaucoma, uma vez que midríase pré-existente pode se agravar.

Palavras-Chave: opióide, fenotiazínico, midríase, cirurgias intraoculares, gatos

ABSTRACT

This study to investigate the effects of the systemic administration of acepromazine, tramadol and the association of both on intraocular pressure (IOP) and pupil diameter (PD) in healthy cats. Cats were randomly allocated into three groups (n=10/each) and treated with acepromazine (AG), tramadol (TG) or acepromazine combined with tramadol (ATG). PD (electronic pachymetry) and IP (applanation tonometry) were assessed before (baseline) and following 15, 30, 60 and 120 minutes of treatments. It was verified that in AG, PD decreased significantly from time point 30 to 120 ($P=0.02$), but such reduction did not differ significantly from baseline ($P=0.89$). In TG, PD increased significantly from the first 15 minutes, until the last time point of evaluation ($P<0.001$). In ATG, PD increased significantly from time point 30 to 120 minutes, without statistical difference between these periods ($P=0.71$). Comparisons among groups showed that PD values of TG and ATG were significantly higher than that of AG ($P<0.05$). IOP values, on the other hand, did not change significantly among time points and groups ($P>0.05$). It is concluded that tramadol alone or in combination with acepromazine does not alter IOP, so it may be considered a satisfactory preanesthetic combination for ophthalmic surgeries in cats. However, such protocols should be avoided in cats with glaucoma, since pre-existing mydriasis may be aggravated.

Keywords: opioid, phenothiazinic, mydriasis, intraocular surgeries, cats

INTRODUÇÃO

A acepromazina é o fenotiazínico mais utilizado em medicina veterinária por garantir efeito tranquilizante, antiemético e antiarritmogênico (STEPHAN et al., 2003; CASSU et al., 2005; STEAGALL et al., 2008). Pode ser administrada em pacientes submetidos a cirurgias intraoculares, para que a recuperação da anestesia geral seja lenta e tranquila. Considerando o efeito prolongado da acepromazina, deve-se utilizá-la como medicação pré-anestésica em cirurgias com esses objetivos (GELATT, 2011).

O tramadol exerce sua ação através de interações com receptores opióides, adrenérgicos e de serotonina (PYPENDOP & ILKIW, 2008). No entanto, seu metabólito primário o O-demetiltramadol (M1) é 2 a 4 vezes mais potente que o fármaco original, podendo ser o verdadeiro responsável pelo efeito analgésico (MATOUSKOVA et al., 2011). Em cães e gatos, o tramadol é recomendado para o tratamento da dor aguda e crônica (CAGNARDI et al., 2011; CLARK et al., 2011). Os opióides são frequentemente utilizados em associação aos sedativos ou tranquilizantes no período pré-operatório com o objetivo de potencializar o efeito sedativo de ambos (STEPHAN et al., 2003). Em gatos, no entanto, quando associado ao tramadol, a acepromazina não atua sinergicamente em relação a tranquilização (CASSU et al., 2005). Entretanto, a acepromazina é capaz de aumentar o limiar nociceptivo e o tempo de duração da analgesia quando associada ao tramadol (STEAGALL et al., 2008).

Os efeitos sistêmicos dos opióides sob o diâmetro pupilar (DP) variam entre espécies e entre classes de opióides (SHARP, 1991; STEPHAN et al., 2003). Sabe-se até o momento que, a morfina induz miose em humanos, cães e coelhos e que, em camundongos, ratos, macacos e gatos induz midríase (SHARP, 1991; KNAGGS et al., 2004). Em humanos, alterações no DP são observadas após 120 minutos da administração do tramadol (KNAGGS et al., 2004; MATOUSKOVA et al., 2011; STOOPS et al., 2013). A produção lacrimal, o DP e a pressão intraocular (PIO) não mudam significativamente em cães tratados com tramadol em diferentes doses durante 60 minutos de avaliação (SANTOS et al., 2013; RUIZ et al., 2015). Não obstante,

a acepromazina sozinha ou em associação com hidromorfona ou tramadol causa miose em cães (STEPHAN et al., 2003; SANTOS et al., 2013).

Em ceratoplastias ou cirurgias intraoculares, o controle do DP e da PIO podem ser críticos. Mudanças na PIO podem levar ao colapso da câmara anterior ou ao prolapso de íris, consequências indesejáveis (GELLAT, 2011). A potencialização da midríase é essencial em procedimentos como a facoemulsificação, ademais, fármacos que induzem midríase reduzem a dor causada pela uveíte anterior pré-operatória, e a dilatação pupilar reduz a probabilidade de formação de sinéquias posteriores (GELLAT, 2011). Assim sendo, a seleção apropriada de fármacos pré-operatórios para cirurgias intraoculares deve considerar o uso de agentes que aumentem o DP sem alterar a PIO (STEPHAN et al., 2003; GELLAT, 2011; RUIZ et al., 2015). Não obstante, a escolha de protocolos adequados com este propósito pode ser um desafio, uma vez que agentes anestésicos e analgésicos alteram estes parâmetros (TAMURA et al., 2002; STEPHAN et al., 2003; GELLAT, 2011; MAYORDOMO-FEBER et al., 2017). Perante o conhecimento dos autores, apenas um estudo foi realizado com gatos, onde MALMASI & GHAFFARI (2016) avaliaram os efeitos da medetomidina (α -2 agonista) sobre a PIO. Estudos que dizem respeito aos efeitos da acepromazina e opióides sobre o DP e a PIO nessa espécie não foram publicados até o momento. Considerando que a concentração alveolar mínima do isofluorano diminui em gatos pré-medicados com tramadol, em adição ao fato de que o tramadol associado à acepromazina tem seus efeitos anti-nociceptivos potencializados (CAGNARDI et al., 2011; STEAGALL et al., 2008), parece razoável investigar os efeitos de ambos agentes sobre os parâmetros oftálmicos em gatos. Assim sendo, o presente estudo tem por objetivo avaliar possíveis mudanças no DP e na PIO de gatos saudáveis tratados com acepromazina, tramadol ou a associação de ambos os fármacos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 30 gatos de ambos os sexos (13 machos e 17 fêmeas), sem raça definida, não castrados, com idade e peso médios de 1.3 anos (entre 6 meses e 2 anos) e 3.3 kg (entre 2kg e 4.3kg) respectivamente. Animais saudáveis foram selecionados mediante exame clínico e oftalmológico. Ademais, realizou-se hemograma completo e perfil bioquímico para mensuração de alanina aminotransferase, creatinina e uréia. Durante o experimento, os animais permaneceram em uma sala com 37 lux de luminosidade, 70% de umidade relativa do ar e 27°C de temperatura^a, expostos a um ciclo de 12 horas de luminosidade/escuridão, com ração seca peletizada fornecida duas vezes ao dia e água *ad libitum*. Previamente ao início do experimento, todos os indivíduos foram adaptados aos procedimentos e aos examinadores durante um período de dois dias. No terceiro dia, executou-se o experimento.

Após a instilação de uma gota de proximetacaína 0.5%^b, o DP horizontal foi aferido com um paquímetro eletrônico^c e a PIO por tonometria de aplanção^d. Apenas valores inferiores a 5% de desvio padrão foram considerados para análise estatística. Em todas as ocasiões, ambos os parâmetros foram aferidos nos olhos esquerdo e direito, sempre às 11 horas da manhã. Posteriormente, os animais foram alocados em um dos três grupos (10 gatos/cada). No primeiro grupo, os gatos receberam 0.05mg kg⁻¹ de acepromazina^e (GA), no segundo grupo, 3mg kg⁻¹ de tramadol^f (GT), e no terceiro grupo, a associação de 0.05mg kg⁻¹ de acepromazina e 3mg kg⁻¹ de tramadol (GAT) administrados pela via intramuscular. Após 15, 30, 60 e 120 minutos dos tratamentos, o DP e a PIO foram novamente aferidos.

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Diferenças entre olho direito e esquerdo não foram observadas pelo teste T pareado, assim sendo a média obtida entre ambos os olhos foi considerada para a análise estatística. Para ambos os parâmetros, DP e PIO, as comparações entre os períodos estudados foram realizadas pela análise de variância de via única para medidas repetidas, seguida pelo teste de múltiplas comparações de Tukey. Análise de variância de via dupla, seguida pelo teste de múltiplas comparações de Bonferroni^g foram

utilizados para comparações entre os grupos. Em todas as ocasiões, valores de $P < 0.05$ foram considerados significativos. Os resultados obtidos foram apresentados na forma de média $\pm$ erro padrão da média.

RESULTADOS

Diâmetro pupilar

Os valores do DP não diferiram significativamente entre os grupos avaliados durante o período basal ($P=0.58$). Nas comparações entre os períodos avaliados, observou-se que no GA, apesar do DP ter se elevado 0.90mm nos primeiros 15 minutos de avaliação, essa diferença não foi significativa ($P=0.16$) (Figura 1, Tabela 1). Posteriormente, observou-se decréscimo significativo ($P=0.02$) até o 120º minuto de avaliação; entretanto nesse último período de avaliação, os valores de DP não diferiram significativamente do valor basal ($P=0.89$) (Figura 1A, Tabela 1). Em relação ao período basal, os valores do DP no GT aumentaram significativamente do 15º minuto ($P < 0.05$) até o final do experimento ($P < 0.001$), no entanto, houve redução significativa dos valores de DP observados no GT a partir do 30º até o 120º minuto ($P=0.01$). No GAT, o DP do período basal se elevou significativamente apenas do 30º ao 120º minuto de avaliação, sem diferença significativa entre esses dois períodos ($P=0.71$) (Figura 1A, Tabela 1). Nas comparações entre os grupos, observou-se que apesar de aos 15 minutos, o DP do GT e do GAT apresentarem valores mais elevados que o GA, essa diferença não foi significativa ($P > 0.05$) (Figura 1A, Tabela 1). Porém, do 15º ao 120º minuto de avaliação, os valores do DP do GT e do GAT permaneceram significativamente mais altos que aqueles do GA ($P < 0.05$) (Figura 1A, Tabela 1).

Pressão intraocular

Os valores da PIO não diferiram significativamente entre os grupos avaliados durante o período basal ($P=0.91$). Comparando os períodos avaliados, observou-se que no GA ($P=0.11$)

e no GAT ($P=0.13$) esse parâmetro não se alterou (Figura 1B, Tabela 1). No GT, apesar da PIO ter se elevado em 1.95mmHg nos primeiros 15 minutos de avaliação, essa diferença não foi significativa em relação ao basal ($P=0.05$) e aos demais períodos ($P>0.05$) (Figura 1B, Tabela 1). Comparando os grupos, observou-se que apesar do GT apresentar valores mais elevados de PIO, respectivamente, aos 30 e aos 60 minutos, comparativamente ao GA (2.15; 2.20mmHg) e ao GAT (3.35; 3.00mmHg), tais diferenças não foram estatisticamente significativas ($P>0.05$) (Figura 1B, Tabela 1).

DISCUSSÃO

Considerando que a dose recomendada do tramadol e da acepromazina em gatos variam entre 2 a 6mg kg⁻¹ e 0.05 a 0.1 mg kg⁻¹, respectivamente, optou-se neste estudo, pela administração de doses próximas ao limite inferior, com o objetivo de minimizar os efeitos adversos de ambos os fármacos (CASSU et al., 2005).

O presente estudo demonstrou que 3mg kg⁻¹ de tramadol é capaz de aumentar os valores de DP do basal em até 29.38%. Neste estudo, observou-se midríase após 15 minutos da administração de tramadol, sustentando-se até o final do experimento. Diferentemente, em humanos as mudanças no DP são observadas somente após 120 minutos da administração de tramadol (KNAGGS et al., 2004; MATOUSKOVA et al., 2011; STOOPS et al., 2013); enquanto em cães tratados com diferentes doses de tramadol, o DP não alterou significativamente durante 60 minutos de avaliação (SANTOS et al., 2013; RUIZ et al., 2015). Em humanos, a resposta pupilar ao tramadol é influenciada pelo genótipo CYP2D6, responsável por codificar a síntese de isoenzimas capazes de metabolizar o tramadol em seu metabólito ativo (M1) (MATOUSKOVA et al., 2011). Portanto, indivíduos que não expressam esse genótipo tendem a desenvolver midríase quando tratados com tramadol, enquanto aqueles que expressam o gene CYP2D6 manifestam miose (PEREZ et al., 2016). A respeito da

farmacocinética do tramadol, acredita-se que gatos tenham alguma deficiência na produção de enzimas P450 responsáveis pela demetilação deste fármaco, podendo contribuir para o aumento da meia vida e do tempo de depuração do tramadol nessa espécie (PYPENDOP & ILKIW, 2008). Como resultado da glucorunidação prejudicada nesta espécie, a isoforma M1 tende a persistir por períodos mais longos na circulação sanguínea de gatos do que na de cães (CAGNARDI et al., 2011). Ademais, a taxa de formação de M1 por microsossomos hepáticos em gatos é 3.9 vezes mais rápida que a observada em cães (PEREZ et al., 2016). A redução significativa dos valores de DP observada do meio até final do experimento sugere que o tramadol é capaz de sustentar midríase em gatos por até 120 minutos. Contudo, mais estudos são necessários para investigar possíveis correlações entre dados farmacocinéticos e alterações do DP após a administração de tramadol em gatos.

Alguns mecanismos podem sugerir uma ordem para explicar a midríase induzida pelo tramadol nos gatos deste estudo. A midríase induzida por opióides em gatos pode ser proveniente parcialmente de mecanismos periféricos e em grande parte mediados centralmente (SHARP, 1991). SHARP (1991) observou que mecanismos de controle neuronal isolados de componentes pupilares e receptores μ -opióides estão mais envolvidos em mediar midríase opióide-induzida no gato. Por outro lado, compostos que causam o bloqueio da receptação de noradrenalina como o tramadol são conhecidos por estimular a dilatação da pupila de forma indireta através de receptores α -adrenérgicos e pelo aumento do tônus simpático (MATOUSKOVA et al., 2011). Contudo, a forma em que opióides atuam produzindo midríase ou miose diretamente pelos neurônios pupilo-constritores ou indiretamente através de mecanismos excitatórios, não foram determinados em gatos até o momento.

Em cães tem sido reportado, que a acepromazina isolada ou em associação a hidromorfona ou tramadol causa miose significativa em cães (STEPHAN et al., 2003; SANTOS et al., 2013). Neste estudo, apesar do DP no GA ter aumentado 0.90mm nos primeiros 15

minutos de avaliação, seguido por redução significativa no último momento de avaliação, tal parâmetro não difere significativamente quando comparado aos valores basais. Diferentemente do que foi reportado em cães (SANTOS et al., 2013), a associação acepromazina/tramadol induziu midríase significativa nos gatos deste estudo. Tal achado sugere que o tramadol tenha um papel mais importante no DP do que a acepromazina.

Relativamente a PIO, os três protocolos testados no presente estudo não alteraram esse parâmetro durante os 120 minutos de avaliação. Do mesmo modo, tal parâmetro não alterou durante os 60 minutos de avaliação em cães tratados com 4 e 6mm kg⁻¹ de tramadol (RUIZ et al., 2015). CHU et al. (2014) demonstraram que camundongos tratados com doses baixas de acepromazina mantém valores de PIO semelhantes ao grupo controle por 120 minutos. No entanto, os mesmos pesquisadores reportaram a diminuição da PIO quando se administram doses elevadas deste fármaco em camundongos (CHU et al., 2014). No presente estudo, a acepromazina isolada ou em associação ao tramadol não alterou os valores de PIO durante o experimento. Outros estudos conduzidos em cães reportam que a associação de acepromazina com butorfanol ou hidromorfona não são capazes de induzir alterações na PIO antes, e durante a anestesia inalatória (TAMURA et al., 2002; STEPHAN et al., 2003), por outro lado, a combinação de acepromazina com petidina pode aumentar a PIO em alguns momentos durante o procedimento anestésico (TAMURA et al., 2002).

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que o tramadol isolado ou em associação à acepromazina não altera a PIO, portanto, esta pode ser considerada uma associação pré-anestésica satisfatória para cirurgias oftálmicas em gatos. Ademais, a midríase produzida pelo tramadol de forma isolada ou em associação à acepromazina pode ser bem-vinda em gatos com

uveíte. Contudo, tais protocolos devem ser evitados em gatos com glaucoma, uma vez que midríase pré-existente pode se agravar.

FONTES DE AQUISIÇÃO

a - Medidor Multifunção ITPM-600, Instrutemp, Brasil.

b - Anestalcon[®], Alcon, Brasil.

c - Paquímetro Inox 150mm Digital, Lee Tools, Brasil.

d - Tono-Pen[®] XL, Medtronic Solan, EUA.

e - Acepran[®] 0.2%, Vetnil, Brasil.

f - Cloridrato de Tramadol 50mg mL⁻¹, União Química, Brasil.

g - Prisma 7.0[®], Graphpad Software Inc. San Diego, EUA.

COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT) em 02 de Setembro de 2016 (protocolo # 23108.165541/2016-55).

REFERÊNCIAS

CAGNARDI, P. et al. Pharmacokinetics, intra operative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. **Research in Veterinary Science**, v.90, p.503-509, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528810002511>>. Acesso em: 20 jan. 2017. doi:10.1016/j.rvsc.2010.07.015.

CASSU, R.N. et al. Avaliação do efeito sedativo e da dose de indução anestésica do propofol sob diferentes medicações pré-anestésicas em gatos. **Revista Clínica Veterinária**, v.58, p.68-

76, 2005. Disponível em: <<http://www.revistaclinicaveterinaria.com.br/edicao/2005/setembro-outubro.html>>. Acesso em: 23 jan. 2017.

CLARK, J.S. et al. Evaluation of topical nalbuphine or oral tramadol as analgesics for corneal pain in dogs: a pilot study. **Veterinary Ophthalmology**, v.14, n.6, p.358-364, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-5224.2011.00883.x/abstract>>. Acesso em: 23 maio 2017. doi: 10.1111/j.1463-5224.2011.00883.x.

CHU, E.R. et al. Intraocular pressure measurement in acepromazine-sedated mice. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, v.42, p.395-397, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ceo.12157/full>>. Acesso em: 20 jan. 2017. doi: 10.1111/ceo.12157.

GELATT, K.N. Anesthesia for ophthalmic surgery. In: GELATT, K.N.; GELATT, J.P. **Veterinary Ophthalmic Surgery**. 3.ed. Oxford: Saunders Elsevier, 2011. Chap. 3, p.37-49.

KNAGGS, R.D. et al. The pupillary effects of intravenous morphine, codeine, and tramadol in volunteers. **Anesthesia & Analgesia**, v.99, p.108-112, 2004. Disponível em: <<http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/pages/articleviewer.aspx?year=2004&issue=07000&article=00023&type=abstract>>. Acesso em: 07 jan. 2017. doi: 10.1213/01.ANE.0000116924.16535.BA.

MALMASI, A.; GHAFARI, M.S. 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. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X15583343?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed>. Acesso em: 13 jan. 2017. doi: 10.1177/1098612X15583343.

MATOUSKOVA, O. et al. Pupillometry in healthy volunteers as a biomarker of tramadol efficacy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 36, p.513-517, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729116>>. Acesso em: 20 jan. 2017. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01203.x.

MAYORDOMO-FEBER et al. Effects of morphine-alfaloxone-midazolam premedication, alfaloxone induction and sevoflurane maintenance on intraocular pressure and tear production in dogs. **Veterinary Record**, 2017, prelo. Disponível em: <<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/early/2017/01/06/vr.104040.full>>. Acesso em: 20 jan. 2017. doi: 10.1136/vr.104040.

PEREZ, T.E. et al. Tramadol metabolismo to O-desmethyltramadol (M1) and N-desmethyltramadol (M2) by dog liver microsomes: species comparison and identification of responsible canine cytochrome P-450 (CYPs). **Drug Metabolism and Disposition**, v.44, n.12, p.1963-1972, 2016. Disponível em: <<http://dmd.aspetjournals.org/content/early/2016/10/06/dmd.116.071902>>. Acesso em: 20 jan. 2017. doi: 10.1124/dmd.116.071902.

PYPENDOP, B.H.; ILKIW, J.E. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, p.52-59, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177319>>. Acesso em: 20 jan. 2017. doi: 10.1111/j.1365-2885.2007.00921.x.

RUIZ, T. et al. Effects of tramadol on tear production, intraocular pressure, and pupil size in dogs: clinical study. **Ciência Rural**, v. 45, n.4, p.724-729, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782015000400724&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 21 jan. 2017. doi: 10.1590/0103-8478cr20140826.

SANTOS, P.H.A. et al. Comparison of pupil diameter and tear production in dogs treated with acepromazine, tramadol and their combination. **Revista Ceres**, v.60, n.2, p.166-172, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rceres/v60n2/v60n2a04.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

SHARP, 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. Disponível em: <<http://jpet.aspetjournals.org/content/256/3/845.long>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

STEAGALL, P.V.M. et al. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.10, p.24-31, 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6WJC-4PK8BB9-1-1&_cdi=6875&_user=10&_pii=S1098%20612X07001313&_orig=browse&_coverDate=%2002/29/2008&_sk=999899998&view=c&wchp=dGLbVzW-zSkWb&md5=3147618ea27aa6a67d9f19c243f62f43&ie=/sdarticle.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2017. doi: 10.1016/j.jfms.2007.06.009.

STEPHAN, D.D. et al. Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.6, p.73-76, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1463-5224.2003.00273.x/full>>. Acesso em: 20 jan. 2017. doi: 10.1046/j.1463-5224.2003.00273.x.

STOOPS, W.W. et al. Miotic and subject-rate deffects of therapeutic doses of tapentadol, tramadol, and hydromorphone in ocasional opioid users. **Psychopharmacology**, v.228, p.255-262, 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00213-013-3031-y>>. Acesso em: 20 jan. 2017. doi: 10.1007/s00213-013-3031-y.

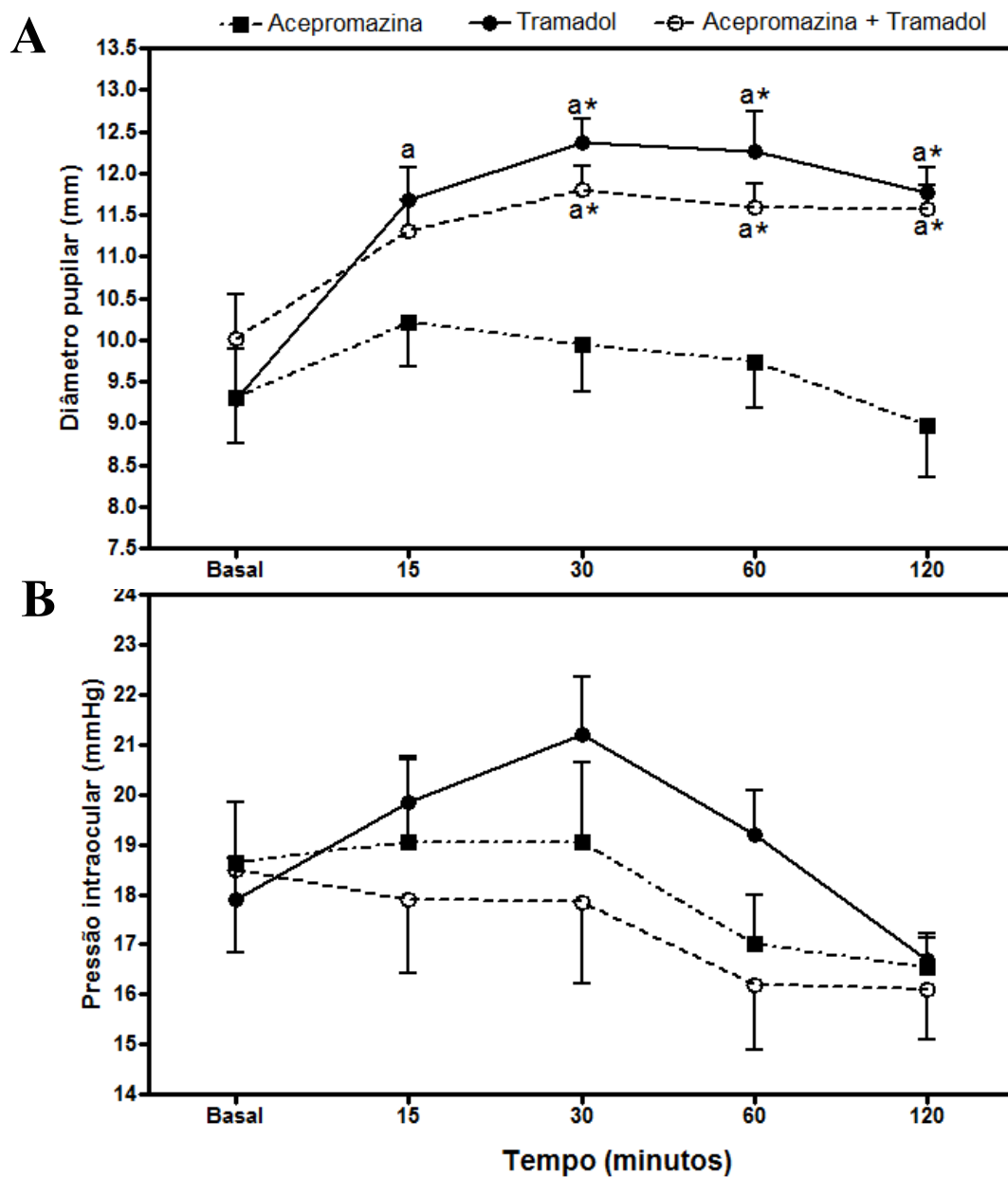
TAMURA E.Y. et al. Effects of two preanesthetic regimens for ophthalmic surgery on intraocular pressure and cardiovascular measurements in dogs. **Veterinary Therapeutics**, v.3, n.1, p.81-87, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050831>>. Acesso em: 25, Jan. 2017.

Tabela 1 - Valores de média $\pm$ erro padrão do diâmetro pupilar (mm) e da pressão intraocular (mmHg), antes (basal) e decorridos, 15, 30, 60 e 120 minutos da aplicação intramuscular de acepromazina, tramadol e da associação acepromazina e tramadol em gatos saudáveis.

Variáveis	Basal	15 minutos	30 minutos	60 minutos	120 minutos
Diâmetro Pupilar					
Acepromazina	9.31 $\pm$ 0.55	10.21 $\pm$ 0.52	9.94 $\pm$ 0.56	9.74 $\pm$ 0.55	8.97 $\pm$ 0.61
Tramadol	9.29 $\pm$ 0.60	11.67 $\pm$ 0.39aA	12.37 $\pm$ 0.27aA	12.27 $\pm$ 0.47aA	11.76 $\pm$ 0.31aA
Acepromazina/tramadol	10.02 $\pm$ 0.52	11.31 $\pm$ 0.37	11.80 $\pm$ 0.27aA	11.59 $\pm$ 0.29aA	11.57 $\pm$ 0.28aA
Pressão Intraocular					
Acepromazina	18.65 $\pm$ 1.18	19.05 $\pm$ 1.71	19.05 $\pm$ 1.59	17.00 $\pm$ 1.00	16.55 $\pm$ 0.66
Tramadol	17.90 $\pm$ 0.82	19.85 $\pm$ 0.85	21.20 $\pm$ 1.14	19.20 $\pm$ 0.87	16.70 $\pm$ 0.42
Acepromazina/tramadol	18.50 $\pm$ 1.67	17.90 $\pm$ 1.48	17.85 $\pm$ 1.63	16.20 $\pm$ 1.32	16.10 $\pm$ 1.00

Letras minúsculas diferem significativamente do período basal de cada grupo ($P < 0.05$). Letras maiúsculas diferem significativamente do grupo acepromazina ($P < 0.05$).

Figura 1 - Valores de média $\pm$ erro padrão do diâmetro pupilar (mm) (A) e da pressão intraocular (mmHg) (B), antes (basal) e decorridos, 15, 30, 60 e 120 minutos da aplicação intramuscular de acepromazina, tramadol e da associação acepromazina e tramadol em gatos saudáveis.



Letra “a” difere significativamente em relação ao basal de cada grupo ($P < 0.05$). *Difere significativamente do grupo acepromazina ($P < 0.05$)