

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO
UNESP CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DA SEDAÇÃO POR AZAPERONA, CETAMINA E
MIDAZOLAM NOS PARÂMETROS OFTÁLMICOS SUÍNOS
(*Sus scrofa domesticus*)**

Cinthya de Andrade Gujanwski

Médica Veterinária

2023

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO
UNESP CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DA SEDAÇÃO POR AZAPERONA, CETAMINA E
MIDAZOLAM NOS PARÂMETROS OFTÁLMICOS SUÍNOS
(*Sus scrofa domesticus*)**

Cinthya de Andrade Gujanwski

Médica veterinária

Orientadora: Profa. Dra. Paola Castro Moraes

Coorientador: Dr. Ivan Ricardo Martines Pádua

Prof. Dr. Marcus Antônio Rossi Feliciano

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias.

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

G969e Gujanwski, Cinhya de Andrade
Efeitos da sedação com azaperona, cetamina e midazolam nos parâmetros oftálmicos de suínos *Sus scrofa domesticus* / Cinhya de Andrade Gujanwski. -- Jaboticabal, 2023
56 f. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientadora: Paola Castro Moraes
Coorientador: Ivan Ricardo Martinez Padua

1. Oftalmologia veterinária. 2. Anestesiologia Veterinária. 3. Tonometria ocular. 4. Benzodiazepinas. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

IMPACTO ESPERADO NA SOCIEDADE

O estudo visa o auxílio em pesquisa proporcionando informações relativas a parâmetros oftálmicos basais e após a administração intramuscular ou intranasal de azaperona, cetamina e midazolam em suínos, resultando na seleção do fármaco com menores efeitos secundários oculares.

EXPECTED IMPACT ON SOCIETY

The study aims to aid in research by providing information on baseline ophthalmic parameters and after intramuscular or intranasal administration of azaperone, ketamine and midazolam in pigs, resulting in the selection of the drug with fewer ocular side effects.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EFEITOS DA SEDAÇÃO COM AZAPERONA, CETAMINA E MIDAZOLAM NOS PARÂMETROS OFTÁLMICOS DE SUÍNOS *Sus scrofa domesticus*

AUTORA: CINTHYA DE ANDRADE GUJANWSKI

ORIENTADORA: PAOLA CASTRO MORAES

COORIENTADOR: MARCUS ANTÔNIO ROSSI FELICIANO

COORIENTADOR: IVAN RICARDO MARTINEZ PADUA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências Veterinárias, área: Saúde Animal pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. IVAN RICARDO MARTINEZ PADUA (Participação Virtual)
Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal

Profa. Dra. PAULA FERREIRA DA COSTA (Participação Virtual)
Departamento de Clínica Veterinária / Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto/SP

Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAÚJO VALADÃO (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal

Jaboticabal, 27 de fevereiro de 2023

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Cintha de Andrade Gujanwski - nascida em 04 de dezembro de 1996, na cidade de Ji-paraná, Rondônia. Gradou-se em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário São Lucas no ano de 2019, Ji-paraná/ RO. Atuou como aprimoranda em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais na mesma instituição, no ano de 2020. Em 2021, ingressou como aluna regular do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, nível de mestrado, na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - UNESP - Campus de Jaboticabal, sob orientação da Profa. Dra. Paola Castro Moraes.

EPIGRAFE

“Às vezes é preciso parar e olhar para longe, para podermos enxergar o que está diante de nós.”

John Kennedy

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, meu único e suficiente Salvador, Aquele que me deu garra, força, inteligência, coragem e oportunidade de realizar essa tão sonhada pós-graduação.

Agradeço à minha grande, feliz e companheira família. Aos meus pais Jeferson Gujanwski e Vilma Andrade, por todo apoio e esforço para que eu chegasse até aqui. Faço também menção a minha amada avó “Nica”, que se sacrificou imensamente por mim, ao meu avô Moacir, meu tio Abraão e minha tia Kênia (minha Irmã, Madrinha e terceira Mãe), que foram peças fundamentais no decorrer de toda minha vida, aos meus avós Maria e José Andrade, aos meus irmãos Gleison Junior e Jefferson Gujanwski, tios, tias, primos e primas, obrigada por moldarem quem sou hoje!

Ao meu grande amigo Marcus Vinicius Silveira, que me apoia, me puxa a orelha, me protege e tenta me levar para os “roles” kkk, que me recebeu em Jaboticabal e dividiu sua vida, casa e até cama, nenhuma palavra que eu aqui escreva seria suficiente para mostrar a você o quanto é importante e especial ter alguém assim para chamar de AMIGO, eu te amo demais e sou eternamente grata.

Aos encontros que a vida nos proporciona e os caminhos que são mudados, pela simples e temporária divisão de uma casa e pela presença de uma pessoa, ou pelo simples DESTINO, quero agradecer aqui a Daniela Moura, que além de me abrigar e me suportar em casa, me apresentou a oftalmologia e me passou seus conhecimentos, assim como também a Francimery Fachini, muito obrigada meninas, por me guiarem e me ensinarem nessa área que hoje é minha grande paixão.

As minhas companheiras de setor, minhas M1D e M1E Larissa Marchini e Pamella Casemiro rsrss, e em especial a minha parceira de sufocos, alegrias e conquistas Lais Sargi, muito obrigada! Vocês tornaram e ainda tornam meus dias melhores.

A minha Rommate Pauline Lima, que me suportou por esses dois anos, me fez tia dos filhos dela – Pipoca, Monica, Anakin, Shrek, e me apoiou, me escutou, me

aconselhou e principalmente, me abraçou quando eu só conseguia chorar, sou grata demais e levo você no meu coração.

Ao meu namorado Ascânio Figueira, agradeço pelos sorrisos, por me fazer uma pessoa melhor, por tornar minha vida aqui mais leve e por ser minha família presente (já que o restante está a 2500 km de distância rsrsrs). Sou imensamente grata a Deus por ter uma pessoa tão incrível como você ao meu lado, e espero que nosso destino seja sempre assim, EU e VOCÊ, como vivemos dizendo um ao outro (Eu sou seu fim!), Te amo.

Por fim, agradeço a minha professora e orientadora Paola Castro Moraes, minha grande referência, que me recebeu de coração, me orientou não somente na vida profissional e teve toda paciência do mundo no decorrer desses dois anos, eu te admiro e sou eternamente grata. Ao meu coorientador Ivan Ricardo Martinez Pádua, que me orienta na oftalmologia e me ajuda a ser uma profissional melhor, obrigada, e por fim a minha banca Carlos Araújo Valadão, Paula Ferreira da Costa e Lizandra Amoroso, por todas as contribuições com esse trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS _____	lii
RESUMO _____	lv
ABSTRACT _____	v
LISTA DE ABREVIATURAS _____	vi
1- INTRODUÇÃO _____	1
2-REVISAO DE LITERATURA _____	2
2.1 Anatomofisiologia ocular suína_____	2
2.1.1 Órbita_____	2
2.1.2 Músculos extraoculares_____	2
2.1.3 Filme lacrimal e sistema nasolacrimal _____	2
2.1.4 Pálpebras_____	3
2.1.5 Bulbo ocular e suas estruturas _____	4
2.1.6 Vasculização e inervação do bulbo ocular suíno _____	7
2.2 Parâmetros oftálmicos e fisiológicos suínos_____	8
2.2.1 Teste lacrimal de Schirmer TLS _____	9
2.2.2 Pressão intraocular PIO_____	9
2.2.3 Diâmetro pupilar _____	10
2.2.4 Variáveis fisiológicas_____	10
2.3 Sedações_____	11
2.4 Fármacos - Azaperona, midazolam e cetamina – classes e efeitos farmacológicos _____	12
2.4.1 Azaperona_____	12
2.4.2 Midazolam_____	13
2.4.3 Cetamina_____	13
3. OBJETIVOS GERAIS _____	14
3.1 Objetivos específicos_____	14
4- MATERIAL E MÉTODOS _____	15
4.1 Animais e instalações_____	15
4.2 Delineamento experimental e formação de grupos_____	17
4.3 Variáveis estudadas_____	17
4.3.1 Teste Lacrimal de Schirmer - TLS_____	17
4.3.2 Pressão intraocular - PIO_____	18
4.3.3 Diâmetro pupilar - DP_____	19
4.3.4 Alterações clínicas macroscópicas _____	20
4.3.5 Frequência cardíaca e Frequência respiratória_____	20
4.4 Análise estatística_____	20
5- RESULTADOS _____	21
5.1 Teste Lacrimal de Schirmer_____	21

5.2 Pressão intraocular	21
5.3 Diâmetros pupilares	23
5.4 Alterações clínicas macroscópicas	24
5.4.1 Hiperemia	25
5.5 Correlação com variáveis fisiológicas	26
6- DISCUSSÕES	27
7- CONCLUSÃO	33
8- REFERÊNCIAS	34



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

DECLARAÇÃO

Declaramos que foi autorizada a coleta de dados no trabalho de pesquisa intitulado **"Efeito da suplementação dietética com aminoácidos funcionais (TRIP, TER, MET) para suínos em crescimento com estado subótimo de saúde desafiados com *Salmonella Typhimurium*"**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Luciano Hauschild e Certificado CEUA protocolo nº 2296/21, aprovado em reunião ordinária em 16 de dezembro de 2021. A metodologia não foi alterada e sob coordenação da Prof^a Dr^a Paola Castro Moraes, buscando o aproveitamento de dados, foram obtidos os parâmetros de avaliação oftálmica, antes e após sedação com protocolo previamente testados (protocolo CEUA nº 5435/2020 – sob responsabilidade do Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão). Os procedimentos realizados nesse processo possuíam grau de invasividade 1 (tonometria, teste lacrimal de schirmer e diâmetros pupilares).

Jaboticabal, 06 de julho de 2022.


Prof^a Dr^a Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

EFEITOS DA SEDAÇÃO POR ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR E INTRANASAL DE AZAPERONA, CETAMINA E MIDAZOLAM NOS PARÂMETROS OFTÁLMICOS DE SUÍNOS (*Sus scrofa domesticus*)

RESUMO - Suínos possuem conformação, anatomia e comportamento que dificultam a contenção manual, necessitando do uso de restrições mecânica e/ou agentes químicos. Diversos protocolos anestésicos e vias de administração são testados, objetivando menor tempo para efeito sedativo, menores riscos e efeitos colaterais. A via intranasal é alternativa que demonstra rápida absorção, rápido efeito e fácil administração. O objetivo do estudo foi avaliar, em suínos, após a aplicação dos fármacos azaperona, midazolam e cetamina pelas vias intramuscular e intranasal os efeitos sob o teste lacrimal de Schirmer (TLS), pressão intraocular (PIO), e diâmetro pupilar (DP) e compará-los aos parâmetros fisiológicos de frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória. Utilizaram-se animais adultos, machos, castrados, Landrace x Large White, provenientes do Laboratório de Suinocultura da UNESP Jaboticabal. Conceberam-se dois grupos (n=17), em um estudo pareado. Grupo 1 recebeu os fármacos por via intramuscular (GIM); Grupo 2 pela via intranasal (GIN). As avaliações foram realizadas nos momentos zero (Basal), sob contenção física, e em diferentes momentos após a sedação, nos olhos direito (OD) e esquerdo (OE). Realizou-se para variáveis quantitativas (TLS, PIO e DP), teste de variância Friedman, associado a um modelo linear de efeito misto para parcelas faltando, seguido pelo pós teste de Dunn e para as comparações das variáveis entre os grupos experimentais e entre olhos, o teste de Wilcoxon e de Spearman. O TLS basal obteve como média $20,1 \pm 2,95$ mm/min para OE, e $17,9 \pm 3,74$ mm/min para o OD, observando diminuição significativa em ambos os grupos e olhos, 30 e 60 minutos após a administração dos fármacos sedativos. A PIO basal foi para o GIM $35,1 \pm 7,7$ mmHg para OE e $34,1 \pm 7,2$ mmHg para OD, e para o GIN de $30,7 \pm 6,0$ mmHg para OE e $29,8 \pm 5,5$ mmHg para OD, após a sedação ambos os grupos e olhos obtiveram um declínio significativo, se reestabelecendo aos 120 minutos para o GIN e aos 240 minutos para o GIM. O diâmetro pupilar não apresentou variações significativas para o GIN, mas obteve diferenças para o GIM. O TLS apresentou correlação positiva com a FC em ambos os grupos, e observou-se que a administração intramuscular provocou alterações clínicas como anisocoria e nistagmo. A associação de azaperona, midazolam e cetamina foi eficaz para a espécie, promovendo sedação, permitindo manipulação aos animais e avaliação oftálmica. As vias intramuscular e intranasal tiveram comportamentos semelhantes para as variações dos parâmetros oftálmicos, porém, alguns efeitos colaterais foram observados pela via intramuscular.

PALAVRAS-CHAVE: Benzodiazepínicos, Butirofenonas, Diâmetro pupilar, dissociativos Pressão intraocular, Produção lacrimal, Suídeos.

**EFFECTS OF SEDATION BY INTRAMUSCULAR AND INTRANASAL
ADMINISTRATION OF AZAPERONE, KETAMINE AND MIDAZOLAM ON PIG
OPHTHALMIC PARAMETERS (*Sus scrofa domestica*)**

ABSTRACT - Pigs have conformation, anatomy and behavior that make manual restraint difficult, requiring the use of mechanical restraints and/or chemical agents. Several anesthetic protocols and administration routes are tested, aiming at a shorter time for the sedative effect, lower risks and side effects. The intranasal route is an alternative that demonstrates rapid absorption, rapid effect and easy administration. The objective of the study was to evaluate, in pigs, after the application of the drugs azaperone, midazolam and ketamine by intramuscular and intranasal routes, the effects on the Schirmer tear test (SLT), intraocular pressure (IOP), and pupillary diameter (DP) and compare them to the physiological parameters of heart rate (HR) and respiratory rate. Adult, male, castrated animals, Landrace x Large White, from the Swine Laboratory of UNESP Jaboticabal were used. Two groups (n=17) were conceived in a paired study. Group 1 received drugs intramuscularly (GIM); Group 2 by the intranasal route (GIN). The evaluations were performed at zero moments (Basal), under physical restraint, and at different moments after sedation, in the right (OD) and left (LE) eyes. For quantitative variables (TLS, IOP and DP), Friedman variance test was performed, associated with a linear model of mixed effect for missing plots, followed by Dunn's post test and for comparisons of variables between experimental groups and between eyes, the Wilcoxon and Spearman tests. The basal TLS obtained an average of 20.1 ± 2.95 mm/min for the LE, and 17.9 ± 3.74 mm/min for the OD, observing a significant decrease in both groups and eyes, 30 and 60 minutes after administration of sedative drugs. Baseline IOP was 35.1 ± 7.7 mmHg for the LE and 34.1 ± 7.2 mmHg for the GIM for the GIN, and 30.7 ± 6.0 mmHg for the GIN for the LE and 29.8 ± 5 mmHg for the GIN .5 mmHg for RE, after sedation both groups and eyes showed a significant decline, reestablishing itself at 120 minutes for GIN and at 240 minutes for GIM. Pupillary diameter did not present significant variations for the GIN, but obtained differences for the GIM. TLS showed a positive correlation with HR in both groups, and it was observed that intramuscular administration caused clinical changes such as anisocoria and nystagmus. The association of azaperone, midazolam and ketamine was effective for the species, promoting sedation, allowing animals to be handled and ophthalmic evaluation. The intramuscular and intranasal routes had similar behavior for variations in ophthalmic parameters, however, some side effects were observed with the intramuscular route.

KEYWORDS: Benzodiazepines, Butyrophenones, Pupillary diameter, dissociatives
Intraocular pressure, Tear production, Suids.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio antidiurético
Bat./min	Batimento por minuto
°C	Grau celsius
DP	Diâmetro pupilar
FSH	Hormônio folículo estimulante
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
FCAV	Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
G	Gauge
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GIM	Grupo intramuscular
GIN	Grupo Intranasal
LH	Hormônio luteinizante
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mm	Milímetros
mm ²	Milímetros quadrados
mg/kg	Miligrama por quilo
mm/min	Milímetro por minuto
mov./min	Movimento por minuto
NMDA	N-metil D-Aspartato
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
PIO	Pressão intraocular
PA	Pressão arterial
SNC	Sistema Nervoso Central
TLS	Teste lacrimal de Schirmer
TSH	Hormônio tireoestimulante
µm	Micrometro
µg	Micrograma
%	Porcentagem

1. INTRODUÇÃO

A conformação anatômica e comportamento dos suínos dificultam a contenção manual, necessitando do uso de contenção mecânica (por exemplo cachimbo de corda) e/ou agentes químicos (Martins, 2019).

Protocolos de sedação e suas vias de administração são frequentemente testados na medicina veterinária tendo como objetivo diminuir o tempo para o efeito sedativo, riscos e efeitos colaterais, aumentando a segurança na recuperação do animal após procedimento clínico ou cirúrgico (Oliva, 2008; Marjani; Akbarinejad; Bagheri, 2015).

A administração intranasal de fármacos anestésicos tem se mostrado eficaz, na medicina humana, em crianças com menos de quatro anos de idade, possuindo rápida absorção, rápido efeito e fácil administração (Marjani; Akbarinejad; Bagheri, 2015). A utilização desta via vem sendo realizada em animais e diversos estudos avaliam sua eficácia (Yanmaz et al., 2016; Santos, 2019), incluindo a espécie suína (Hampton et al., 2021).

O suíno é modelo experimental para simular pesquisas biomédicas dos sistemas cardiovascular, tegumentar, urinário, digestório e ocular (Gianotti et al., 2010; Henker et al., 2013). As estruturas anatômicas de olhos suínos são semelhantes às de primatas, por serem filogeneticamente próximos, auxiliando no estudo da fisiologia e fisiopatologia da superfície ocular de humanos (Crespo- Moral et al., 2020).

O suíno vem sendo usado como modelo de estudos para afecções, como retinite pigmentosa, glaucoma e descolamento de retina, assim como para estudar a distribuição transescleral de fármacos (Petters et al., 1997; Hendrickson Hicks, 2002; Ruiz-Ederra et al., 2005; Iandiev et al., 2006; Middleton, 2010; Funke et al., 2017; Choi et al., 2021).

Admite-se que o entendimento dos efeitos de fármacos e protocolos de sedação que possam afetar minimamente a fisiologia ocular dos suínos faz-se necessário, o que justificaria a implementação de investigação relativamente ao tema, pois demonstra importância, não somente para a espécie, como também para os humanos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomofisiologia ocular suína

O olho é classificado como o órgão sensorial mais complexo do corpo dos vertebrados, responsável pela captação e focalização da luz através dos meios refrativos, sendo os fotorreceptores responsáveis em converter a luz em impulsos elétricos, conduzidos pelo sistema visual até o córtex occipital, formando a imagem e estabelecendo o sentido da visão (Slatter, 2005).

2.1.1 Órbita

A órbita é o componente ósseo que protege e acomoda o bulbo ocular, enquanto ao mesmo tempo o separa da cavidade craniana (Caplan; Yu-Speight, 2014). Suínos possuem órbitas abertas e contínuas com a fossa temporal, tendo cerca de 90° de separação entre seus eixos visuais e visão de 260 a 275° (Middleton, 2010).

Dentro da órbita situa-se a fáscia orbital, responsável pelo revestimento das estruturas, sendo composta por três elementos anatômicos: periórbita, bainha do bulbo (cápsula de Tenon) e músculo extraocular. As três lâminas da fáscia orbital são separadas pela gordura orbital, que preenche o espaço morto na órbita e atua como proteção para os olhos (Pippi; Gonçalves, 2007).

2.1.2 Músculos extraoculares

Existem sete músculos extraoculares que sustentam o bulbo ocular e fornecem mobilidade, nas direções de seus respectivos nomes, quatro músculos retos (dorsal, ventral, medial e lateral); um oblíquo superior, que lhe confere o movimento medial e ventralmente (intorção); um oblíquo inferior, que move o globo medial e ventralmente (extorsão) e um músculo retrator do bulbo, que circunda o nervo óptico e confere o movimento de retração do globo (Bicas, 2003; Meekins; Rankin; Samuelson, 2020). Todos os músculos são recobertos, assim como a orbita e seu conteúdo, pelas fáscias periorbital, muscular e bulbar (Caplan; Yu-Speight, 2014).

2.1.3 Filme lacrimal e sistema nasolacrimal

O filme lacrimal é constituído por três camadas, a mais externa, é fina e oleosa e produzida pelas glândulas meibomianas e glândulas sebáceas de Zeis, a camada intermediária que é aquosa, é secretada pela a glândula lacrimal orbitária (61,7%), glândulas acessórias (3,1%) e glândula lacrimal acessória da membrana nictitante (35,2%), e por fim, a camada interna, mucoide, é produzida majoritariamente pelas células caliciformes conjuntivais (Pippi; Gonçalves, 2007).

Entre as suas funções elencam-se a manutenção da uniformidade corneana, fornecimento de substâncias antimicrobianas e remoção de material estranho da superfície ocular. O sistema de drenagem é composto por puncta lacrimal superior e inferior, localizadas na região próxima à comissura medial, nas pálpebras. Essas punctas continuam até um saco lacrimal através de canalículos, onde se unem e formam o ducto nasolacrimal, percorrendo o osso nasal até uma abertura um centímetro antes das narinas (Caplan; Yu-Speight, 2014).

2.1.4 Pálpebras

As pálpebras são invaginações delgadas de pele responsáveis pela proteção, distribuição, produção de parte do filme lacrimal e remoção de detritos. Vertebrados possuem pálpebras superior e inferior que se encontram para formar os cantos lateral e medial e uma terceira pálpebra (membrana nictitante). Externamente são compostas por uma camada de pele, músculo *Orbicularis oculi* subjacente, e na pálpebra superior, o músculo elevador. Internamente por uma camada estromal e tarso recobertos por conjuntiva (Herrera, 2007). Canídeos, equinos, ruminantes e suínos possuem cílios unicamente na pálpebra superior.

A membrana nictitante projeta-se da região do canto medial da órbita anterior. É composta por um tecido cartilaginoso, em forma de T, um estroma em tecido conjuntivo frouxo a denso que suporta um tecido glandular e linfoide, glândula lacrimal acessória e glândula de Harder. A glândula lacrimal acessória circunda grande parte da base da placa cartilaginosa, sendo principalmente mucosa em suínos (Laus et al., 2016).

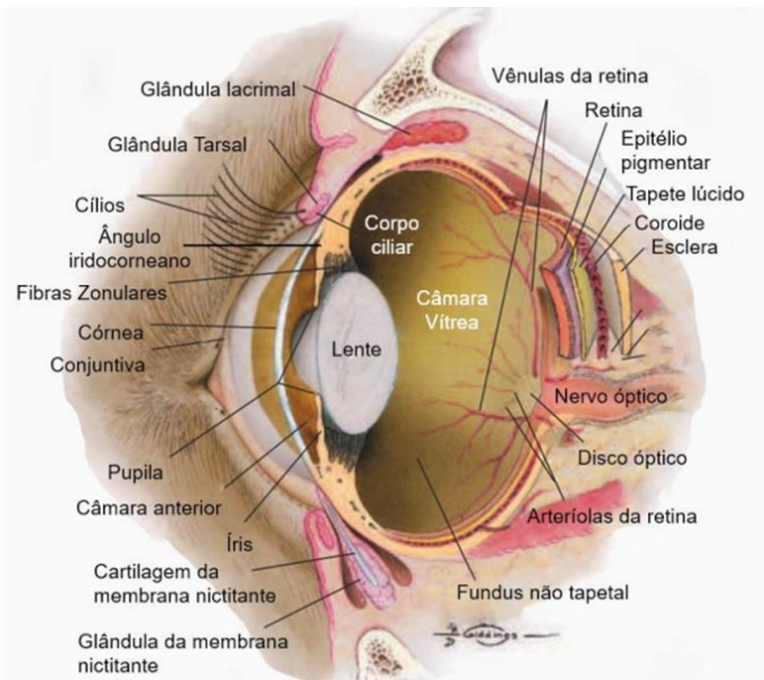
A glândula de Harder possui uma estrutura lobular, e situa-se dentro da periórbita na parede medial da órbita. Sua secreção (lipídica), atua na composição do

filme lacrimal e possui propriedades antibacterianas e imunológicas (Sanchez et al., 2011; Meekins; Rankin; Samuelson, 2020).

2.1.5 Bulbo ocular e suas estruturas

Composto por três túnicas, uma túnica fibrosa, mais externa, que sustenta as demais estruturas, representada pela esclera e córnea, uma túnica vascular, representada pela íris, corpo ciliar e coróide, também classificada como úvea, e uma túnica nervosa, composta pela retina e nervo óptico (Figura 1).

A biometria ocular suína varia em relação a idade, tamanho, e raça avaliada, variando no eixo axial de $20.1 \pm 0.74 \times 23,5 \pm 0,85$ a $25 \text{ mm} \times 24.9 \pm 0.87$ para porcos com média de 90 kg e idade de seis meses a dois anos, sem raça relatada (McMenamin; Steptoe, 1991).



Figuras 1: Imagem ilustrativa das estruturas que compõem o bulbo ocular. Fonte: Miller 2008.

A esclera, responsável pelo tamanho e formato do bulbo ocular, possui uma espessura que varia de 830 a $1250\mu\text{m}$, é pobremente inervada e relativamente uniforme, exceto pelas áreas perineural e perilimbal, em que se torna mais consistente. É dividida em três regiões: episclera, camada média ou esclera e zona

interna (Pippi; Gonçalves, 2007). A esclera dos suínos possui carga de elétrons negativa, provavelmente devido à presença de grupos sulfato e urônicos e glicosaminoglicanos, o pH é de 7.4 (Nicole et al., 2009), bastante semelhante a esclera humana (May; Skorski; Lutjen-Drecoll, 2005).

A córnea, que se une a esclera por uma região de transição denominada limbo, é transparente, oval com sua maior dimensão na horizontal, sendo a área perilimbal, $1.496,9 \pm 60,8 \mu\text{m}$, mais espessa que a área central, $1.131,0 \pm 56,3 \mu\text{m}$ (Crespo- Moral et al., 2020).

A conjuntiva limbal é fortemente pigmentada, contribuindo para um anel de pigmento na borda da córnea. Assim como os demais mamíferos, a córnea suína é composta por quatro camadas: epitélio, estroma, membrana de Descemet e endotélio (Middleton, 2010). O limbo, apresenta a conformação anatômica em paliçadas de Vogt, em que se encontram as células-tronco límbicas (Crespo- Moral et al., 2020). O teor de água da córnea suína é de $71,93 \pm 0,47$ (Sanchez et al., 2011).

O trato uveal é composto pela, íris, corpo ciliar e coroide. A íris é um diafragma muscular que se estende radialmente do corpo ciliar até uma abertura central denominada pupila, cobrindo assim a superfície central do cristalino e separando as câmaras anterior e posterior no segmento anterior do bulbo ocular, é subdividida em duas regiões, uma zona central – radial as margens pupilares e uma zona periférica ciliar. Sua função é controlar a quantidade de luz que entra no segmento posterior, realizada através da constrição e dilatação pupilar. Seu formato é variável de acordo com a espécie, sendo redondo para suínos (Meekins; Rankin; Samuelson, 2020).

O corpo ciliar possui três principais funções: produzir humor aquoso, sustentar a lente/cristalino e drenagem do humor aquoso pelo seio cilioescleral. Sua porção anterior, ou *pars plicata*, é formada por músculos e processos ciliares, sua porção posterior, ou *pars plana*, formada pelos músculos circular, oblíquo e longitudinal, está localizada no segmento posterior do bulbo, em contato com a coroide (Pippi; Gonçalves, 2007).

O corpo ciliar é uma estrutura com farta vascularização e inervação, possuindo abundantes melanócitos. Em suínos, na região nasal, o músculo ciliar, contém fibras

orientadas longitudinalmente, e na região temporal, as fibras musculares são circunferenciais, distintas das fibras longitudinais, ver figura 2 (Sanchez et al., 2011).

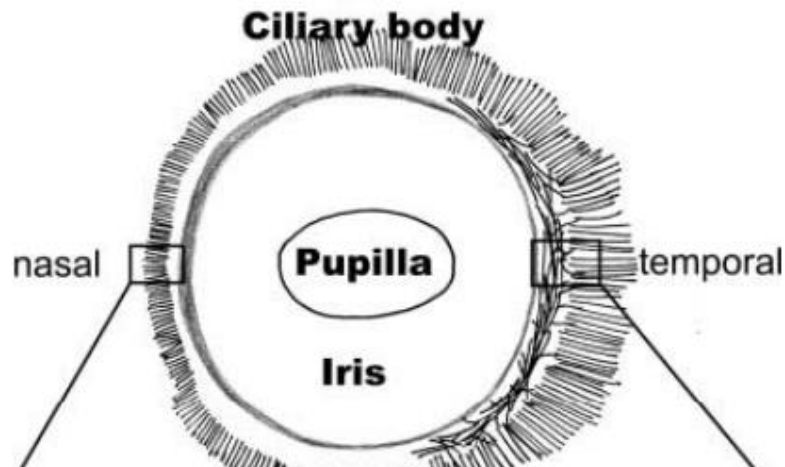


Figura 2: Desenho esquemático da orientação do músculo ciliar com fibras musculares orientadas longitudinalmente na região nasal, e fibras orientadas longitudinal e circunferencialmente no quadrante temporal. Fonte: May; Skorski;

A coroide, ou porção posterior da túnica vascular do bulbo ocular, é composta por vasos sanguíneos e tecido de sustentação pigmentado e é responsável pelo suprimento nutricional da retina. Sua margem anterior une-se ao corpo ciliar por uma área irregular denominada *ora serrata*, quando sua borda é serrilhada e quando não serrilhada (como na maioria dos animais domésticos), e *ora ciliares retinae*. Pode ainda ser subdividida em supracoroide, estroma com grandes vasos, estroma com vasos médios e *tapetum lucidum*, e coriocapilares (Pippi; Gonçalves, 2007).

Compondo a túnica nervosa estão a retina e o nervo óptico, que fazem parte do sistema nervoso central. A retina é subdividida em camada interna e externa. A camada externa ou *pars ceca*, é formada pelo epitélio pigmentar, que se localiza da papila óptica até o corpo ciliar e superfície posterior da íris, este epitélio faz limite com a coroide por meio da membrana basilar – Lâmina de Bruck. A camada interna da retina ou *pars optica*, é a parte neural e sensorial desse órgão, e se estende da junção do corpo ciliar até a papila óptica e continua como nervo óptico (Meekins; Rankin; Samuelson, 2020).

Suínos mantém a estrutura de dez camadas na composição de sua retina. As células de Muller são as mais abundantes células gliais presentes na neuroretina. A

cabeça do nervo óptico é oval, a cor do fundo varia do marrom-avermelhado ao cinza, e não há *tapetum lucidum*. Há uma faixa deprimida de alta densidade de cones situada paralelamente ao eixo horizontal do bulbo ocular, sobre o nervo óptico, que é suficientemente livre de vasos sanguíneos, denominada mácula, semelhante à fóvea de humanos, nesta área a concentração de cones é de 15.000 e 40.000 células/mm² (Kyhn et al., 2007). Não há artéria e veia central da retina em suínos. A circulação retiniana é holangiótica e os vasos principais situam-se superficialmente dentro da retina, irradiando-se do disco óptico central ou áreas próximas (Middleton, 2010; Sanchez et al., 2011).

A lente, responsável pela refração da luz, é uma estrutura transparente biconvexa, suspensa na câmara posterior, atrás da íris, por fibras radiais denominadas zônulas, que se aderem a sua capsula na porção equatorial. Essa estrutura para espécie suína é composta principalmente por três tipos de proteínas denominadas cristalinas que podem ser solúveis ou insolúveis, e sua espessura é de 7,4±0,1 mm (Laus et al., 2016).

O vítreo, maior estrutura do olho, ocupa cerca de 80% do volume ocular para suínos, possui 99% de água, ácido hialurônico e uma fina camada de fibras colágenas e uma matriz de mucopolissacarídeo (1%). Está em contato íntimo com o disco óptico e na superfície posterior da lente se relaciona fracamente com a retina. Não possuindo capacidades regenerativas (Pippi; Gonçalves, 2007; Annaka et al., 2007).

2.1.6 Vascularização e inervação do bulbo ocular suíno

O globo ocular dos suínos recebe a maior parte de seu suprimento sanguíneo através das artérias ciliares posteriores longas e curtas e da artéria coriorretiniana. Os processos ciliares são alimentados pela artéria iridociliar que forma um anel, cujas origens são as artérias ciliares posteriores longas. A íris recebe seu suprimento sanguíneo do círculo arterial iridocílio (Figura 3), advindo das artérias ciliares anteriores. Os capilares são orientados radialmente na direção da pupila, as veias também têm uma morfologia ondulante e drenam para as veias do vórtice pelas veias da *pars plana* (Ninomiya; Inomata, 2006; Sanchez et al., 2011).

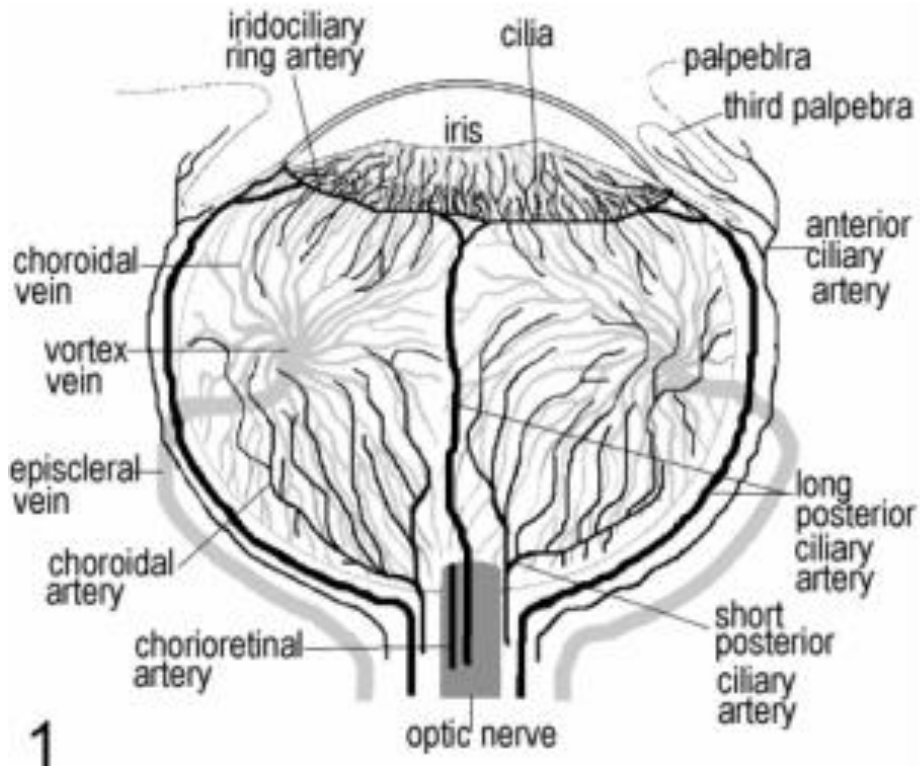


Figura 3: Desenho esquemático da disposição microvascular do olho suíno. Fonte: Ninomiya; Inomata, 2006.

2.2 Parâmetros oftálmicos e fisiológicos suínos

O ciclo ou ritmo circadiano é definido como mudanças cíclicas que se repetem em um intervalo de tempo de 24 horas. Os ritmos diários de atividade e padrão fisiológico dos animais são influenciados e determinados pelas condições de luz ao longo do dia. Os mamíferos respondem ao fotoperíodo por alteração na produção de melatonina, um precursor endócrino que afeta o comportamento (Cruz; Silva, 2011; Dias, Veloso, 2020).

Em suínos, podem ocorrer padrões diferenciados de produção noturna de melatonina de acordo com a idade e flutuação do fotoperíodo (Anderson, 2001), porém, a literatura disponível sobre tal assunto na espécie é relativamente escassa (Ferreira et al., 2016).

O ritmo circadiano torna-se influenciador direto das coletas de informações comportamentais dos indivíduos em estudo. Os períodos de coleta de dados devem

ser realizados ao longo do dia dentro de um mesmo horário, de fotoperíodo semelhante, para que tais flutuações não influenciem os parâmetros observados (Ferreira et al., 2016; Cardoso, 2019).

2.2.1 Produção Lacrimal

O Teste Lacrimal de Schirmer (TLS) mensura a parte aquosa da produção lacrimal em milímetros por minuto. Existem dois tipos de testes descritos em literatura, o TLS I, que resulta da quantidade de lágrima basal e produção reflexa, e o TLS II, que avalia a produção lacrimal após a aplicação tópica de um anestésico, sendo utilizado como valor preditivo nos animais com lesões em córnea e que não toleram o TLS I (Trbolova; Ghaffari, 2012; Featherstone et al., 2021).

A produção de lágrima TLS I em porcos da raça Landrace é de 15,6 mm/min, enquanto a produção de lágrima basal TLS II é 12,4 mm/min. Assim como em outras espécies, a produção lacrimal aumenta com passar do tempo para adultos quando comparados a animais jovens, com média de 12,6 mm/min em suínos com menos de 6 meses de idade, pesando entre 12–15 kg, e 18,7 mm/min em suínos adultos, com idade de 1,5 a 5 anos, pesando entre 120–200 kg (Trbolova; Ghaffari, 2012).

2.2.2 Pressão intraocular

A pressão intra-ocular (PIO) é a relação entre o equilíbrio de formação e drenagem do humor aquoso, que distende o bulbo ocular, lhe conferindo sua forma característica e (Slatter, 1990). Esta pode ser aferida por diversas formas, utilizando equipamentos denominados manômetros ou tonômetros (Featherstone et al., 2021).

A pressão intraocular de suínos é documentada, porém, são poucos os relatos sem a utilização de quaisquer fármaco que auxilie na contenção do animal. Mensurações com o tonômetro de aplanção (TonoPen XL®), sob sedação com cetamina e xilazina em porcos adultos, sem raça, idade e peso relatados, tiveram como média $15,2 \pm 1,8$ mmHg (Ruiz-Ederra et al., 2005). Rosolen; Rigaudiere; Gargasson (2003), obtiveram como média uma PIO em miniporcos Göttingen adultos (15 meses de idade), com 13,8 a 17,8 kg, usando um Tono-Pen XL®, no olho direito de $27,3 \pm 3,45$ mmHg e no olho esquerdo de $26,3 \pm 3,14$ mmHg, os mesmos não foram

sedados, foram contidos delicadamente para leitura segundo os autores, pois foram utilizados técnicos com os quais estavam familiarizados.

Castejon et al. (2010) encontraram em porcos de 20 kg, sem raça e idade informadas, uma PIO de $14,1 \text{ mmHg} \pm 2,2$, utilizando um cateter inserido na câmara anterior do olho conectado a um sensor de pressão piezoelétrico, os animais estavam sob anestesia geral, receberam como medicação pré-anestésica azaperona $2,5 \text{ mg/kg}$ IM, e foram mantidos com infusão contínua de propofol, sendo as medidas coletadas em decúbito dorsal.

2.2.3 Diâmetro pupilar

O diâmetro pupilar caracteriza-se pelo raio de abertura do músculo da íris. Em situações de formatos pupilares redondos os eixos horizontal e vertical possuem valores semelhantes. Sob condições de adaptação ao escuro e em resposta a luz de baixa intensidade, o reflexo pupilar é modulado principalmente pelos bastonetes, já com estímulos visuais mais intensos e em condições de maior adaptação à luz são os cones que modulam a maior parte das contrações pupilares (Gomes, 2017).

O diâmetro pupilar pode sofrer alterações não fisiológicas decorrentes de alterações neurais e uso de medicações cicloplégicas e midriáticas, consequentemente interferindo no ângulo de drenagem do humor aquoso e na PIO. Midríases ou dilatações pupilares podem gerar aumentos da PIO, por diminuição do ângulo de drenagem iridocorneal, por conseguinte, mioses ou constrições pupilares aumentam o ângulo de drenagem, podendo auxiliar em diminuições da PIO (Wu et al., 2015; Kovalcuka et al., 2017). A mensuração pode ser realizada através do sistema de Eye-Tracker binocular ou de forma manual pela paquimetria, utilizando para tal o Calliper de Castroviejo (Gomes, 2017), não sendo encontrado em literatura esses valores para suínos.

2.2.4 Variáveis fisiológicas

O suíno é o modelo experimental de escolha para simular diferentes pesquisas médicas, seja dos sistemas cardiovascular, tegumentar, urinário, digestivo e até ocular (Gianotti et al., 2010; Henker et al., 2013). Com a crescente demanda da espécie para ensaios biomédicos e, portanto, de dados relativos às suas funções fisiológicas, faz-

se necessário o conhecimento dessas variáveis. Gianotti et al. (2010) encontraram para suínos mestiços (*Sus scrofa domestica*) com 90 dias de idade e massa corporal entre 17 e 25kg, despertados, sob condições normais e mínimo estresse os seguintes valores fisiológicos (Tabela 1).

Tabela 1: Parâmetros fisiológicos de suínos mestiços com 90 dias de idade e massa corporal de até 25kg, despertados, sob condições de mínimo estresse.

PARÂMETRO	VALORES MÉDIOS E DESVIO PADRÃO
Frequência Cardíaca (FC)	134 ± 20,67 bpm
Frequência respiratória (FR)	24,5±5,61 mpm
Pressão Arterial Sistólica (PAS)	135,8 ± 16,29 mmHg
Pressão Arterial Diastólica (PAD)	81,6 ± 14,10 mmHg
Pressão Arterial média (PAM)	103,3 ± 12,65 mmHg

BPM - batimentos por minuto; MPM - movimentos por minuto; mmHg – milímetros de mercúrio.

2.3 Sedações

A contenção química de animais muitas vezes faz-se necessária para correta avaliação clínica, realização de exames complementares diagnósticos e/ou procedimentos invasivos, proporcionando segurança ao avaliador e ao animal (Oliva, 2008).

Pacientes agressivos, estressados, ou agitados podem ser melhor avaliados sob efeito de tranquilizantes ou sedativos. Para tal, alguns aspectos devem ser levados em consideração: Espécie e raça; Estado clínico geral e doenças concomitantes; Presença de dor; Posicionamento requerido e necessidade de imobilidade (Oliva, 2008). As vias de aplicação para tais agentes químicos podem ser: via oral (VO), via tópica, vias parenterais – subcutânea (SC), intramuscular (IM), intravenosa (IV) e intranasal (IN) (Oliva, 2008).

A conformação e a anatomia do corpo dos suínos dificultam a contenção manual, necessitando do uso de contenção mecânica, por exemplo, cachimbo de corda e/ou agentes químicos (Martins, 2019). As principais vias de aplicação, na espécie são a via IM, nos músculos semimembrâneo, semitendíneo ou trapézio, e a via IV quando necessária, as veias auriculares – veia central da orelha principalmente, safena lateral ou cefálica são os locais mais comuns para cateterismo ou injeções intravenosas (ULAM veterinary, 2015; Lin, 2015).

A via intranasal por outro lado, tem sido utilizada em humanos, principalmente em crianças com menos de quatro anos de idade, possuindo rápida absorção, rápido efeito e fácil administração. Por tais motivos, a administração em outras espécies vem sendo realizada e diversos estudos avaliam sua eficácia (Marjani; Akbarinejad; Bagheri, 2015; Yanmaz et al., 2016; Santos, 2019; Hampton et al., 2021).

Como preparação pré-sedativa ou anestésica, o Unit for Laboratory Animal Medicine, tem como consenso (2015) as recomendações que suínos saudáveis precisam de 6-12 horas de jejum, para reduzir o risco de regurgitação ou aspiração; o jejum noturno é recomendado para procedimentos no início do dia; deve-se fornecer acesso livre à água; e que aplicação de pomada oftálmica estéril lubrificante nos olhos para evitar o ressecamento da córnea deve ser sempre realizada.

Os principais fármacos citados para uso em suínos são azaperona, cetamina, butorfanol, acepromazina, midazolam e diazepam, além da associação destes (Marqueti, 2008).

2.4 Fármacos - Azaperona, midazolam e cetamina – classes e efeitos farmacológicos

2.4.1 Azaperona

Fármaco sedativo mais comumente empregado em suínos. Possui baixo custo, e pode ser utilizado de forma bastante eficaz como sedativo para pequenos procedimentos, pré-medicação e ansiolítico. Pertencente a classe das butirofenonas e aos tranquilizantes maiores, atuando seletivamente em algumas regiões do sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico e sistema nervoso autônomo (Hodgkinson, 2007).

Seu mecanismo de ação ocorre pela alteração do funcionamento da neurotransmissão dopaminérgica, inibindo a resposta pré e pós-sináptica a dopamina, causando catalepsia (perda da motilidade voluntária, rigidez espástica dos músculos), inibição da estereotipia, alterações endócrinas (hipersecreção de prolactina, diminuição de TSH, ACTH, LH, FSH, e ADH) e hipotermia, inibição emética, diminuição de atividades secretórias e efeito hipnótico sem perda de consciência (Spinosa; Górnaiak, 2014).

Deprimem ainda os centros bulbares cardiovasculares (diminuição da PA) e respiratórios, porém, poucos efeitos são observados sobre a respiração. De forma periférica, exercem efeitos α -adrenolítico, anti-histaminérgico H₁, antisserotoninérgico e anticolinérgico. No sistema cardiovascular, geram hipotensão, taquicardia reflexa e vasodilatação cutânea (Paddleford 2001).

Para suínos o intervalo de dose para azaperona está entre 1 e 8mg/kg, sendo a dose habitual inferior a 2,5 mg/kg. Comumente administrado por injeção intramuscular profunda (Hodgkinson, 2007).

2.4.2 Midazolam

Benzodiazepínico ou tranquilizante menor, age no SNC sob o sistema límbico e reduz a atividade funcional do hipotálamo e córtex. Seu mecanismo de ação atua como agonista dos receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), principal transmissor inibitório do SNC. Por consequência, pode gerar como efeitos o miorelaxamento esquelético, reorganização das respostas fisiológicas à ansiedade, reduzindo assim comportamentos agressivos, hipnose importante, além de evitar convulsões (Hodgkinson, 2007; Spinosa; Górnaiak, 2014).

Como efeito colateral pode gerar ataxia e excitação paradoxal, amnésia e aumento do apetite. Os efeitos cardiopulmonares relatados em doses terapêuticas são desprezíveis, porém, em doses elevadas, por via intravenosa, pode gerar diminuição da frequência respiratória, da pressão sanguínea e da PIO (Tamura et al., 1997; Paddleford 2001). Em suínos o intervalo de dose varia de 0,1 a 0,5 mg/kg, podendo ser administrado por via intramuscular ou intravenosa. Benzodiazepínicos sozinhos não fornecem sedação confiável em suínos adultos (Hodgkinson, 2007).

2.4.3 Cetamina

A cetamina é um dos principais anestésicos injetáveis utilizados na medicina veterinária. Pertencente ao grupo das fenciclidinas, que produzem anestesia dissociativa. Seu mecanismo de ação ainda não é completamente elucidado, mas sabe-se que bloqueiam os receptores muscarínicos dos neurônios centrais, podem potencializar os efeitos inibitórios do GABA, bloqueiam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) – produzindo analgesia e provavelmente interage com os

receptores colinérgicos centrais, atuando assim como antagonista e com receptores opioides (sigma) agindo como agonistas (Spinosa; Górnaiak, 2014).

Promove dissociação, não sendo observada perda de reflexos protetores. Os olhos permanecem abertos, pupilas midriáticas e ausência de relaxamento muscular. É comum observar reações de delírio e alucinações ao despertar. Pode ser associada a benzodiazepínicos, agonista dos receptores α_2 - adrenérgicos, ou fenotiazínicos, com intuito de incrementar relaxamento muscular e diminuir o efeito estimulante cardiovascular (Paddleford 2001; Spinosa; Górnaiak, 2014).

Efeitos cardiopulmonares notados são dose-dependente, podendo gerar diminuição da frequência respiratória e volume-minuto, respiração arritmica/apnêustica, taquicardia, aumento da pressão arterial, pressão da artéria pulmonar, de capilares pulmonares, resistência periférica, pressão intracraniana e intraocular, sendo desaconselhada de forma isolada em pacientes com trauma craniano, glaucoma e como técnicas anestésicas para cirurgias oftálmicas (Paddleford, 2001). No sistema oftálmico, pode produzir midríase e aumento da produção lacrimal (Oliveira et al., 2004).

Pode ser administrada por via intramuscular, intravenosa e via oral, sendo rapidamente absorvida. A dose em suínos varia de 0,05 mg/kg a 22 mg/kg (Geovanini et al., 2008).

3– OBJETIVOS GERAIS

Avaliar os efeitos da sedação com azaperona, midazolam e cetamina nos parâmetros oftálmicos de suínos adultos.

3.1 Objetivos específicos

- Comparar as vias de administração intramuscular e intranasal dos fármacos e seus respectivos efeitos sobre os parâmetros oftálmicos (teste lacrimal de Schirmer, pressão intraocular e diâmetro pupilar) suínos;

- Comparar e estabelecer relação entre as medidas fisiológicas – FC e FR e as alterações de parâmetros oftalmológicos após a administração do protocolo sedativo.

4- MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária (FCAV) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) de Jaboticabal. com protocolo nº5435/2020. Da mesma forma, as normas internacionais da “Association for Research in Vision and Ophthalmology” – ARVO (Nacional Institutes of Health Publication No 85-23: Revised 1985), conforme o código de NÜREMBERG foram seguidas (Goldin; Raymundo, 1997).

4.1 Animais e instalações

Foram selecionados para o estudo 20 suínos machos, jovens adultos (\pm um ano de idade) imunocastrados, mestiços das raças Landrace x Large White, 100 ± 20 Kg de peso, clinicamente saudáveis. O ensaio foi realizado no Laboratório de Estudos em Suinocultura (Labsui) do Departamento de Zootecnia da UNESP Jaboticabal.

Para inclusão no experimento os animais foram considerados hígidos após passarem por exame físico geral, exames complementares (hemograma), e exame oftalmológico, composto por teste dos reflexos, teste lacrimal de Schirmer (tira estéril Ophthalmos®, São Paulo, Brasil) Figura 4a, biomicroscopia com lâmpada em fenda (SL-450 – Nidek Co, Japan) Figura 4b, tonometria de rebote (TonoVet iCare®, Finlândia), Figura 4c, oftalmoscopia binocular e a monocular direta posteriormente à dilatação pupilar com ciclopégico, teste de tingimento pela fluoresceína sódica com tira estéril (Figura 4d), realizados por meio da contenção física dos animais com cachimbo de corda. Três animais foram descartados do estudo por apresentarem alterações oftálmicas – quemose e hiperemia conjuntival (ver Figura 5).

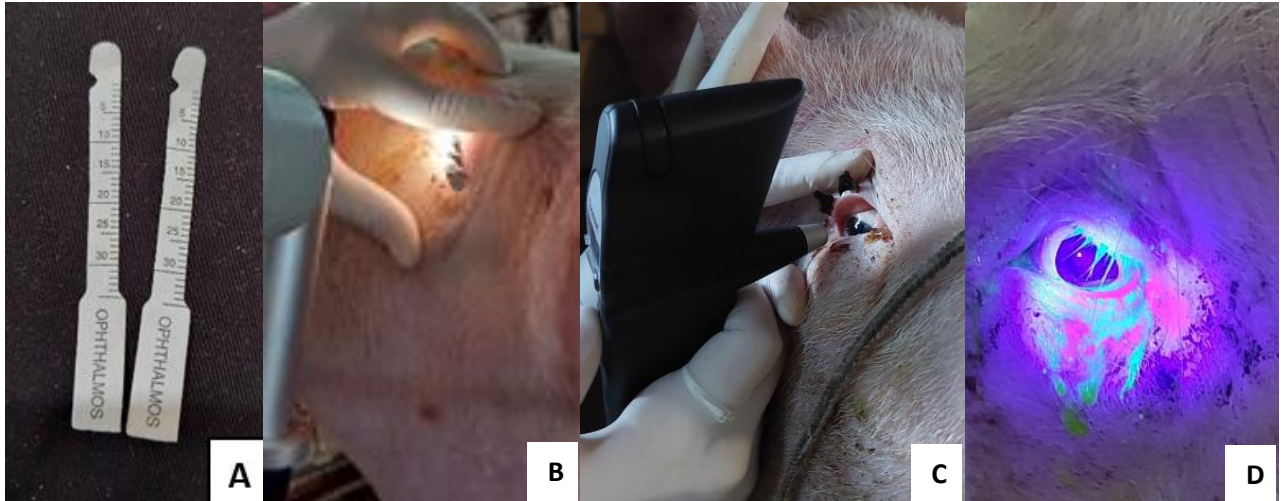


Figura 4: A- Tira estéril milimetrada para teste lacrimal de Schirmer; B- Biomicroscopia com lâmpada de fenda; C- Tonometria de rebote, D- Teste de fluoresceína na espécie suína. Fonte: Setor de Oftalmologia Veterinária FCAV-UNESP, 2022.



Figura 5: Imagem fotográfica colhida de suíno na avaliação oftálmica, evidenciando quemose e hiperemia conjuntival. Fonte: Serviço de Oftalmologia Veterinária FCAV-UNESP, Câmpus de Jaboticabal, SP, Brasil, 2022.

Os animais foram previamente adaptados e mantidos na suinocultura em baias individuais medindo 1,4x1,5 m², com temperatura controlada entre 21 e 27°C, recebendo água (bebedouro tipo nipple) e ração comercial (comedouro tipo calha) *ad libitum*, sendo a dieta a base de milho e soja, contendo 10,96%, 0,66%, 0,500%, 0,230

e 2.525 kcal/kg de proteína bruta, lisina digestível, cálcio, fósforo e energia líquida, respectivamente, seguindo as recomendações da National Research Council (2012).

4.2 Delineamento experimental e formação de grupos

Após jejum alimentar de oito horas, aos mesmos animais (n=17), impôs-se a administração da associação de cetamina na dose de 7 mg/kg, midazolam 0,3 mg/kg e azaperona 3 mg/kg, diferindo somente na forma de aplicação dos fármacos. Os mesmos 17 animais, 34 olhos, compuseram os dois grupos em momentos distintos, em um estudo pareado (n = 17), respeitando o intervalo “WASHOUT” das drogas administradas, estabelecido em mínimo de 72 horas. Grupo intramuscular (GIM) e grupo intranasal (GIN). A contenção para administração em dose única dos fármacos foi realizada por meio da contenção manual com cachimbo de corda, mantido por período máximo de 60 segundos.

A aplicação intramuscular foi realizada atrás da orelha, no terço médio do pescoço (tábua do pescoço), no músculo trapézio, com seringa descartável e agulha 40 x 12G, contendo os três fármacos, após antisepsia com compressa cirúrgica embebida em álcool 70. A administração intranasal foi realizada durante 20 segundos na narina direita, com seringa de 20 ml, contendo os três fármacos, e acoplada à cateter 14G para guiar o fluxo do líquido. A cabeça do animal foi mantida em hiperextensão por 30 segundos.

4.3 Variáveis estudadas

Todos os testes foram realizados em ambos os olhos, pelo mesmo indivíduo entre 6 e 12 horas, com objetivo de minimizar interferências aos valores coletados e variação circadiana. Apresentações clínicas tais como hiperemia conjuntival e ingurgitamento dos vasos ciliares da íris, anisocoria, nistagmo, foram observadas e descritas.

4.3.1 Teste Lacrimal de Schirmer - TLS

Para realização do teste lacrimal de Schirmer (TLS), uma tira de papel filtro milimetrado, estéril, padronizada, com entalhe de 5mm (Teste de Schirmer – Ophthalmos®, São Paulo, Brasil) em uma das extremidades foi introduzida no saco conjuntival (pálpebra inferior), em ambos os olhos. Após um minuto, removeu-se e a distância percorrida pela lágrima (mm/min), por capilaridade, foi avaliada (Ollivier; Plummer;

Barrie, 2007; Sebbag et al., 2022). Os momentos avaliados foram antes da administração dos fármacos - basal, cinco (M5), trinta (M30), sessenta (M60), cento e vinte (M120) e duzentos e quarenta (M240) minutos pós administração dos fármacos, respectivamente (Figura 6). Para a obtenção de valores basais, contenção mecânica com cachimbo de corda, foi utilizada.



Figura 6: Imagem fotográfica colhida de suíno do GIM em decúbito esternal pós-sedação, em realização de teste lacrimal de Schirmer em ambos os olhos. Fonte: Serviço de Oftalmologia Veterinária FCAV-UNESP, Câmpus de Jaboticabal, SP, Brasil, 2022.

4.3.2 Pressão intraocular - PIO

A pressão intraocular foi obtida em ambos os olhos, por meio da aferição com tonômetro de rebote (Tonômetro TONOVET - Icare®, Finlândia), tomando como parâmetro o valor obtido após a média de seis mensurações subsequentes em cada olho (Moreno, 2016). Foram obtidos 3 valores, para uma média mais acurada. Os suínos foram posicionados em decúbito esternal ou em posição quadrupedal. Os momentos de avaliação foram realizados nos tempos M0 (basal), M5, M10, M15, M20, M30, M45, M60, M90, M120 e M240 minutos pós sedação (Figura 7). Para a obtenção de valores basais a PIO foi obtida logo após a contenção mecânica prévia à administração da sedação.



Figura 7: Imagem fotográfica colhida de suíno do GIN em decúbito esternal, da tonometria de rebote sob sedação. Fonte: Serviço de Oftalmologia Veterinária Veterinária FCAV-UNESP, Câmpus de Jaboticabal, SP, Brasil, 2022.

4.3.3 Diâmetro pupilar - DP

O diâmetro pupilar foi expresso em milímetros (mm) e mensurado em ambos os olhos, através de um paquímetro de Castroviejo, aproximando-o a córnea, sem tocá-la, no centro da pupila, ajustando-o de acordo com o tamanho pupilar nos sentidos verticais e horizontais, em sala com condições de luminosidade inalteráveis (Silva et al., 2015). Os tempos de avaliação foram M5, M10, M15, M20, M30, M45, M60 e M90 minutos pós sedação, não sendo realizada o diâmetro basal devido ao risco inerente à córnea do animal (Figura 08).

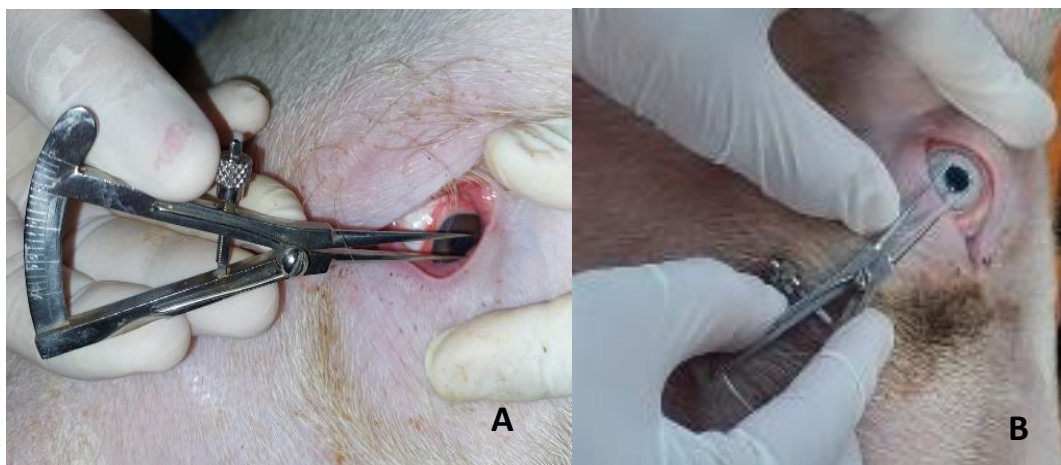


Figura 08: Imagem fotográfica colhida de suíno do GIM, aferição de diâmetro pupilar vertical (A) e horizontal (B) com o paquímetro de Castroviejo. Fonte: Serviço de Oftalmologia Veterinária FCAV-UNESP, Câmpus de Jaboticabal, SP, Brasil, 2022.

4.3.4 Alterações clínicas macroscópicas

Alterações clínicas observadas durante o procedimento sedativo foram avaliadas e descritas, tais como anisocoria, nistagmo, rubeoses íridis e hiperemia conjuntival. A hiperemia conjuntival foi avaliada nos momentos M0 (basal), M5, M10, M15, M20, M30, M45, M60, M90, M120 e M240 minutos pós sedação, sendo considerados de acordo com o descrito por Munger (2002), da seguinte forma: Normal (0): pode aparecer branco a rosa avermelhada sem injeção perilimbal; + 1 (suave): uma cor avermelhada, ruborizada, predominantemente confinada a conjuntiva palpebral com alguma injeção perilimbal localizada principalmente a região superior e ou inferior do olho; +2 (moderado): a conjuntiva palpebral aparece vermelho brilhante com acompanhamento de injeção perilimbal cobrindo 75% da circunferência perilimbal; +3 (grave): tanto a conjuntiva bulbar quanto a palpebral exibem uma cor escura, vermelho carnososa, com injeção perilimbal pronunciada.

4.3.5 Frequência cardíaca e Frequência respiratória

A frequência cardíaca foi avaliada por meio de oximetria de pulso (bat/min) e a frequência respiratória, por observação dos movimentos do gradil costal (mov/min). Os intervalos de tempo de avaliação foram M0 (decúbito), M5, M10, M15, M30, M45, M60, M90, M120, correspondentes aos intervalos de tempo, em minutos, decorridos a partir do decúbito proveniente da administração dos fármacos.

4.4 Análise estatística

Os dados (TLS, PIO e DP), não apresentaram distribuição normal, pelo teste de Shapiro – Wilker. Portanto, para avaliar as possíveis variações ao longo do tempo, dentro de um mesmo grupo, essas variáveis, assim como a congestão conjuntival foram submetidas ao Teste de Friedman, seguido pelo Teste de Dunn ($p < 0,05$). A comparação entre olhos (OE x OD) e entre grupos (GIM x GIN), foi realizada pelo teste de Wilcoxon. A correlação entre os parâmetros oftálmicos e fisiológicos foi estabelecida pelo teste de Spearman para dados não paramétricos com ($p < 0,05$).

5- RESULTADOS

5.1 Teste Lacrimal de Schirmer (TLS)

Os Valores médios e desvio padrão do TLS, coletados no M0, foram de $20,1 \pm 2,95$ mm/min para olho esquerdo e $17,9 \pm 3,74$ mm/min para o olho direito (Tabela 2) sendo realizada uma única vez por animal, portanto, idêntica entre os grupos (GIM e GIN).

Tabela 2: Mensurações obtidas antes e após sedação no Teste Lacrimal de Schirmer para os suínos do grupo intramuscular e intranasal. Jaboticabal, 2022.

SCHIRMER							
GRUPOS		Momentos					
		Basal	M5	M30	M60	M120	M240
GIM	OE	$20,1 \pm 2,95$	$19,6 \pm 7,19$	$2,1 \pm 2,59 \dagger$	$9,1 \pm 7,07 \dagger$	$17,0 \pm 8,99$	$22,4 \pm 6,15$
	OD	$17,9 \pm 3,74$	$18,3 \pm 7,97$	$4,2 \pm 4,825 \dagger$	$7,9 \pm 7,41 \dagger$	$16,9 \pm 8,55$	$22,8 \pm 5,76 \dagger$
GIN	OE	$20,1 \pm 2,95$	$15,8 \pm 5,66$	$6,5 \pm 8,91 \dagger$	$10,3 \pm 9,58 \dagger$	$14,9 \pm 6,52$	$20,8 \pm 6,83$
	OD	$17,9 \pm 3,74$	$16,0 \pm 6,99$	$6,9 \pm 9,50 \dagger$	$8,9 \pm 6,85 \dagger$	$16,1 \pm 5,87$	$20,9 \pm 5,27$

† Aponta diferença do basal dentro de um mesmo grupo, ao longo do tempo pelo teste de Dunn ($p < 0,05$). GIM- Grupo intramuscular; GIN – Grupo Intranasal; OD- olho direito; OE- Olho esquerdo.

Após a administração dos fármacos sedativos, o TLS diminuiu estatisticamente em ambos os grupos e olhos aos momentos de 30 e 60 minutos, para ambos os olhos quando comparado ao parâmetro basal, se reestabelecendo aos 120 minutos. No M240, o GIM apresentou aumento de secreção lacrimal no olho direito, quando comparado ao MO.

5.2 Pressão intraocular (PIO)

Valores médios e desvios padrão da PIO no M0 foi para o GIM de $35,1 \pm 7,7$ mmHg, para o olho esquerdo e $34,1 \pm 7,2$ mmHg, para olho direito; e para o GIN de $30,7 \pm 6,0$ mmHg, para olho esquerdo e $29,8 \pm 5,5$ mmHg, para olho direito, sem diferenças estatísticas entre os grupos (Tabela 3).

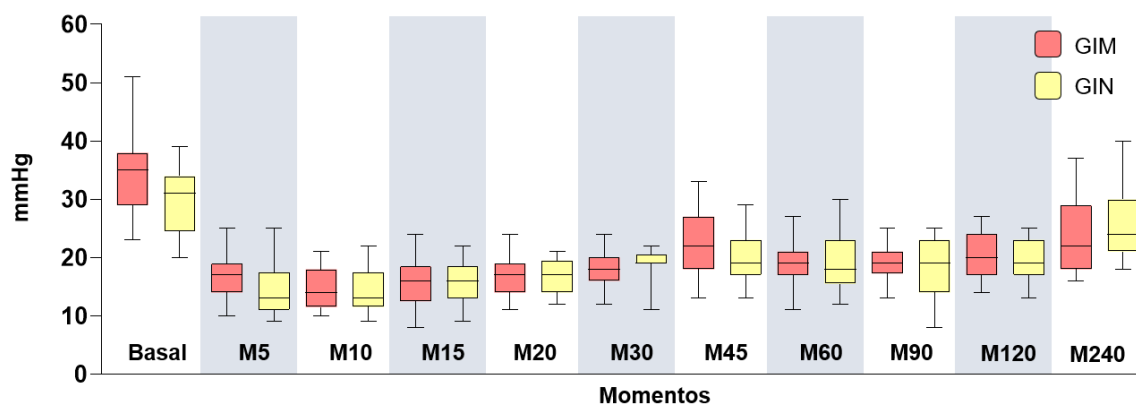
Tabela 3: Valores obtidos antes e após sedação para Pressão intraocular por tonometria de rebote em suínos adultos. Jaboticabal, 2022.

PRESSÃO INTRAOCULAR												
Grupos	Momentos											
	Basal	M5	M10	M15	M20	M30	M45	M60	M90	M120	M240	
GIM	OE	35,1 ± 7,7	16,9 ± 4,3 †	15,3 ± 3,5 †	15,5 ± 4,1 †	16,6 ± 3,6 †	17,8 ± 3,2 †	21,1 ± 4,9 †*	19,6 ± 4,4 †	18,4 ± 5,1 †	20,5 ± 3,1 †△	24,0 ± 7,1 †
	OD	34,1 ± 7,2	17,0 ± 4,1 †	14,7 ± 3,5 †	16,1 ± 4,4 †	16,6 ± 3,1 †	17,9 ± 3,2 †	22,2 ± 5,4 †*	18,9 ± 3,8 †	19,3 ± 3,4 †	20,4 ± 3,8 †	24,2 ± 6,8 †
GIN	OE	30,7 ± 6,0	14,9 ± 4,0 †	14,3 ± 3,4 †	16,1 ± 2,9 †	16,8 ± 3,4 †	18,9 ± 2,7 †	20,1 ± 5,0 †	17,4 ± 4,1 †*	19,7 ± 3,3 †	18,1 ± 4,2 †△	26,3 ± 8,3
	OD	29,8 ± 5,5	14,4 ± 4,2 †	14,2 ± 3,9 †	15,8 ± 3,5 †	16,6 ± 3,0 †	19,0 ± 2,8 †	19,9 ± 4,4 †	19,3 ± 5,3 †*	18,4 ± 4,9 †	19,1 ± 3,6 †	26,1 ± 6,3

† Aponta diferença do basal (ou T5, no caso de diâmetro pupilar), dentro de um mesmo grupo, ao longo do tempo pelo teste de Dunn ($p < 0,05$). * Aponta diferença, dentro de um mesmo grupo, entre OE e OD pelo teste de Wilcoxon ($p < 0,05$); △ Aponta diferença entre grupos pelo teste de Wilcoxon ($p < 0,05$). GIM- Grupo intramuscular; GIN – Grupo Intranasal; OD- olho direito; OE- Olho esquerdo.

A PIO de ambos os grupos, em ambos olhos obtiveram diminuição significativa do parâmetro quando comparado ao M0, do M5 ao M240 para o GIM e do M5 ao M120 pra o GIN (Tabela 3, Gráfico 1).

Gráfico 1: Box –plot da variação da pressão intraocular para os grupos GIM e GIN entre o parâmetro basal e após sedação em suínos adultos, Jaboticabal, 2022.



GIM - grupo intramuscular, GIN- grupo intranasal, mmHg – milímetros de mercúrio.

Relativamente ao GIM, aumento significativo no O.D. quando comparado ao O.E. no M45, foi observado. Já no GIN, o foi observado da mesma forma, no M60, quando comparado o O.D. com o O.E. Na comparação entre os grupos, foi observado no M120, no O.E., aumento significativo no GIM.

5.3 Diâmetro pupilar (DP)

Houve aumento significativo do diâmetro pupilar no GIM, quando comparado ao GIN no M5, em ambos os olhos, apresentando maiores valores ($7,5 \pm 0,8$ mm para OE e $7,6 \pm 0,8$ mm para OD), Tabela 4.

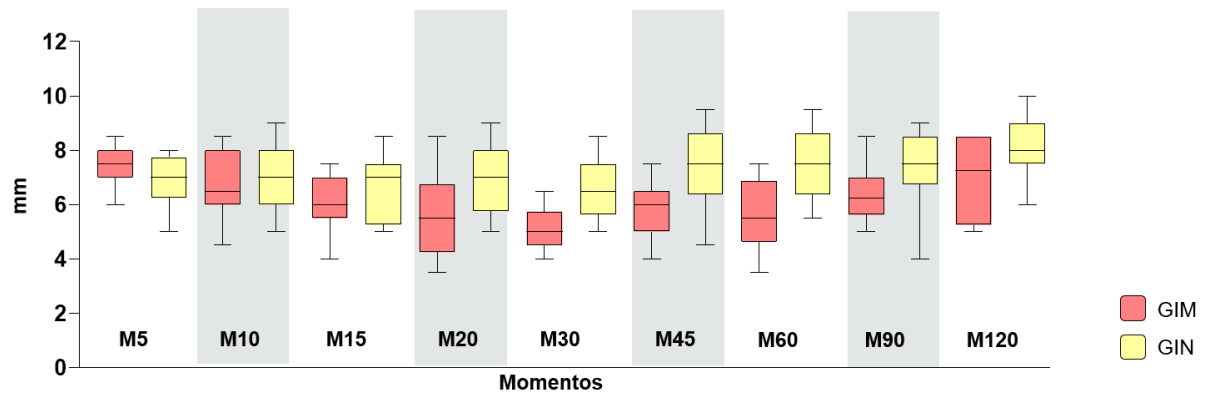
Tabela 4: Valores obtidos após sedação para a variável diâmetro pupilar médio (Horizontal e Vertical) obtidos por mensuração manual com paquímetro de Castroviejo nos suínos após a sedação. Jaboticabal, 2022.

		DIÂMETRO PUPILAR								
Grupos		Momentos								
		M5	M10	M15	M20	M30	M45	M60	M90	M120
GIM	OE	$7,5 \pm 0,8 \Delta$	$6,8 \pm 1,1 \dagger$	$6,1 \pm 1,0 \dagger$	$5,6 \pm 1,5 \dagger \Delta$	$5,1 \pm 0,9 \dagger \Delta$	$5,6 \pm 1,0 \dagger \Delta$	$5,6 \pm 1,3 \dagger \Delta$	$6,4 \pm 0,9 \dagger$	$7,0 \pm 1,8$
	OD	$7,6 \pm 0,8 \Delta$	$6,8 \pm 1,3 \dagger$	$5,9 \pm 1,0 \dagger \Delta$	$5,5 \pm 1,0 \dagger \Delta$	$5,0 \pm 0,8 \dagger \Delta$	$5,5 \pm 1,0 \dagger \Delta$	$5,7 \pm 1,4 \dagger$	$6,5 \pm 1,0 \dagger$	$6,8 \pm 1,6$
GIN	OE	$6,9 \pm 1,0 \Delta$	$6,8 \pm 1,2$	$6,6 \pm 1,2$	$6,9 \pm 1,3 \Delta$	$6,7 \pm 1,2 \Delta$	$7,5 \pm 1,5 \Delta$	$7,5 \pm 1,3 \Delta$	$7,4 \pm 1,5$	$8,1 \pm 1,2$
	OD	$6,9 \pm 1,2 \Delta$	$6,9 \pm 1,3$	$6,7 \pm 1,2 \Delta$	$6,8 \pm 1,3 \Delta$	$6,8 \pm 1,2 \Delta$	$7,4 \pm 1,1 \Delta$	$6,8 \pm 1,3 \Delta$	$7,5 \pm 1,5$	$8,1 \pm 1,2$

† Aponta diferença do T5, dentro de um mesmo grupo, ao longo do tempo pelo teste de Dunn ($p < 0,05$); * Aponta diferença, dentro de um mesmo grupo, entre OE e OD pelo teste de Wilcoxon ($p < 0,05$); Δ Aponta diferença entre grupos pelo teste de Wilcoxon ($p < 0,05$). GIM- grupo intramuscular; GIN – grupo intranasal, OD- olho direito; OE- olho esquerdo.

O GIM apresentou diminuição significativa nos momentos M10 a M90, normalizando o parâmetro no M120, quando comparado ao M5.(Tabela 4, Gráfico 2). No M60, aumento significativo foi observado no GIN quando comparado ao GIM, unicamente no OE.

Gráfico 2: Box –plot da variação do diâmetro pupilar médio para os grupos GIM e GIN entre o parâmetro basal (cinco minutos após sedação) até 120 minutos pós administração, Jaboticabal, 2022.



GIM - grupo intramuscular, GIN- grupo intranasal, mmHg – milímetros de mercúrio.

5.4 Alterações clínicas macroscópicas

Observou-se anisocoria em somente um animal do grupo intramuscular no M20. Nistagmo também foi observado unicamente no GIM, no M5 e M15, em dois animais distintos. *Rubeoses iridis* foi observada em seis animais (Figura 09), três de cada grupo experimental, em ambos os olhos, no M10 e M20 para o GIM e M10 e M15 para o GIN.



Figura 09: Imagem fotográfica colhida de suíno do GIM com Rubeoses iridis após sedação. Fonte: Serviço de Oftalmologia Veterinária FCAV-UNESP, Campus Jaboticabal, São Paulo, Brasil, 2022.

5.4.1 Hiperemia

A hiperemia foi observada em todos os animais de ambos os grupos a partir dos cinco minutos de sedação (Figura 10), tornando-se estatisticamente irrelevante aos 90 minutos e ausente ao momento de 240 minutos com comportamento semelhante entre as duas vias de administração (Tabela 5).

Tabela 5: Congestão conjuntival em suínos adultos após sedação por via intramuscular ou intranasal com azaperona, midazolam e cetamina. Jaboticabal, 2022.

HIPEREMIA CONJUNTIVAL											
Grupos	Tempos										
	Basal	M5	M10	M15	M20	M30	M45	M60	M90	M120	M240
GIM	0 (0-0)	3 (0-3) †	3 (0-3) †	3 (0-3) †	3 (0-3) †	2 (0-3) †	2 (0-3) †	2 (0-3) †	1 (0-3)	1 (0-2)	0 (0-2)
GIN	0 (0-0)	3 (0-3) †	3 (0-3) †	2 (1-3) †	2 (1-3) †	2 (1-3) †	2 (1-3) †	2 (0-3) †	2 (0-2)	1 (0-3)	0 (0-2)

† Aponta diferença do basal por MEDIANA, os valores entre parêntese representam a RANGE (máximo e mínimo para o grupo) pelo teste de Spearman. GIM- grupo intramuscular; GIN – grupo intranasal, OD- olho direito; OE- olho esquerdo.



Figura 10: Imagens fotográficas colhidas de suínos dos GIM e GIN, demonstrando graus de congestão conjuntival. A- Grau +1 de congestão conjuntival, B- Grau +2, C- Grau +3. Fonte: Serviço de Oftalmologia Veterinária FCAV-UNESP, Campus Jaboticabal, São Paulo, Brasil, 2022.

5. 5 Correlação com variáveis fisiológicas

Quando comparadas as variáveis fisiológicas e oftálmicas, a hiperemia correlacionou-se negativamente com a frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR), portanto, quanto maior a congestão, menores as frequências cardíacas e respiratórias. Contrariamente, a produção lacrimal correlacionou-se positivamente com a frequência cardíaca, ou seja, quanto maior a frequência cardíaca maior a produção lacrimal, para ambos os grupos (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6: Correlações entre as variáveis fisiológicas e os parâmetros oftálmicos suínos do GIM após a sedação com azaperona, midazolam e cetamina, Jaboticabal, 2022.

GIM						
Parâmetros	FC		FR		D. pupilar	
	r	P	R	P	R	P
Hiperemia	-0,3607	0,0002	-0,3125	0,0014	NA	NA
PIO	0,1117	0,2058	-0,05936	0,5007	-0,04919	0,6115
Schirmer	0,3473	0,0049	0,06654	0,6014	NA	NA

Correlação de Spearman, $r < 0$ = correlação negativa; $0 < r < 1$ = correlação positiva; significância de $p < 0,05$; FC: frequência cardíaca, FR: Frequência respiratória; Pio: pressão intraocular; NA: não avaliado; GIM: grupo intramuscular.

Tabela 7: Correlações entre as variáveis fisiológicas e os parâmetros oftálmicos suínos do GIN após a sedação com azaperona, midazolam e cetamina, Jaboticabal, 2022.

GIN						
Parâmetros	FC		FR		D. pupilar	
	R	p	R	p	r	P
Hiperemia	-0,3849	<0,0001	-0,2339	0,0205	NA	NA
PIO	-0,1628	0,0908	0,1715	0,0745	-0,1857	0,0499
Schirmer	0,4721	0,0004	0,08978	0,5268	NA	NA

Correlação de Spearman, $r < 0$ = correlação negativa; $0 < r < 1$ = correlação positiva; significância de $p < 0,05$; FC: frequência cardíaca, FR: Frequência respiratória; Pio: pressão intraocular; NA: não avaliado; GIM: grupo intramuscular.

O diâmetro pupilar correlacionou-se negativamente com a pressão intraocular no GIN, onde maiores valores de PIO obtiveram menores diâmetros pupilares.

6- DISCUSSÃO

A espécie suína possui vantagens em experimentos científicos, devido à similitudes com os seres humanos, sendo fisiologicamente semelhante, já tendo sido utilizada como modelo de estudo oftalmológicos para diversas afecções (Petters et al., 1997; Hendrickson; Hicks, 2002; landiev et al, 2006; Middleton, 2010; Funke et al., 2017; Choi et al., 2021). Ruiz-Ederra et al. (2005), validaram o olho suíno como modelo para o glaucoma humano, com base na elevação crônica da pressão intraocular, da mesma forma, comprovaram que a retina desses animais pode ser considerada modelo, com base em sua semelhança.

Suínos são conhecidos por seu comportamento hostil e temperamento agitado (Martins, 2019). Portanto, para correta avaliação ou realização de procedimentos, faz-se necessário a contenção química desses animais. Sedações diversas são testadas visando sempre melhores efeitos anestésicos, menores custos e efeitos colaterais, assim como rapidez e facilidade na administração (Oliva, 2008). As vias intramuscular e intranasal avaliadas no presente estudo demonstraram tais características, produzindo efeito sedativo rápido e duradouro, com a facilidade de administração. Foi observado, pela via intranasal, um efeito sedativo mais rápido, não sendo descritos estes parâmetros no presente estudo, mas sendo observados nos procedimentos adotados. Outras etapas desta pesquisa aprofundaram relativamente ao tema.

A associação de agentes anestésicos busca efeitos aditivos e sinérgicos, reduzindo o consumo dos fármacos, promovendo maior seguridade (Santana, 2021). Marqueti (2008), após uma sequência de pesquisas bibliográficas determinou como os principais fármacos citados para uso em suínos, azaperona, cetamina, butorfanol, acepromazina, midazolam e diazepam, além da associação destes. Seguindo o descrito pelo autor, neste estudo, foi utilizado a associação de azaperona, cetamina e midazolam pelas vias intramuscular e intranasal.

O experimento realizado em múltiplos dias, respeitando sempre os horários estabelecidos (entre 06:00 e 12:00 horas), procurando manter fotoperíodo semelhante. A exposição à luz solar pode interferir no comportamento dos animais e conseqüentemente nos valores de seus parâmetros fisiológicos pelo ritmo circadiano,

outrossim, a literatura disponível sobre tal assunto na espécie suína é relativamente escassa (Ferreira et al., 2016; Cardoso, 2019).

Para seleção, os animais passaram previamente por exame oftálmico completo, seguindo o descrito por Almeida et al. (2008). Os animais foram previamente adaptados e realizaram jejum pré-sedativo conforme recomendações do Unit for Laboratory Animal Medicine (2015).

Quanto aos parâmetros oftálmicos, por ser um estudo pareado, valores do TLS, foram coletados em um único momento e considerada a mesma para ambos os grupos. Valores de $20,1 \pm 2,95$ mm/min para olho esquerdo e $17,9 \pm 3,74$ mm/min para o olho direito, obtidos neste estudo, foram maiores que o relatados a raça Landrace (15,6 mm/min) e semelhante à média de 18,7 mm/min para suínos adultos, com idade de 1,5 a 5 anos, pesando entre 120–200 kg, como descrito por Trbolova; Ghaffari (2012), quem afirmam que o TLS aumenta juntamente com o peso corporal e idade em porcos.

Kanda et al. (2019) encontraram valores basais de TLS 1, para leitoas de três meses de idade, da raça Landrace, $14,7 \pm 3,1$ mm/min para o olho esquerdo e $15,6 \pm 3,1$ mm/min para olho direito, valor inferior ao encontrado nesse experimento. Este fato devido ao serem animais muito jovens em comparação com os animais mais maduros, deste experimento (um ano de idade).

Após a sedação com os fármacos azaperona (3 mg/kg), midazolam (0,3 mg/kg) e cetamina (7 mg/kg) pela via intramuscular ou intranasal, os parâmetros de produção lacrimal e pressão intraocular foram aferidos em diferentes momentos. A produção lacrimal diminuiu consideravelmente para ambos os grupos e olhos, aos trinta minutos e normalizou-se aos cento e vinte minutos.

A cetamina estimula a produção lacrimal por aumentar do metabolismo e fluxo sanguíneo cerebral (Oliveira et al., 2004). Lucera (2020) em coelhos, após administração de cetamina 30mg/kg, associada a acepromazina, diazepam, midazolam, dexmedetomidina ou xilazina, observaram incremento na produção lacrimal, fato que não ocorreu no presente estudo pela provável associação aos fármacos azaperona e midazolam.

Giannetto et al., (2021) para cães saudáveis, no grupo pré-medocado com acepromazina, encontraram decréscimo substancial na produção lacrimal a partir dos vinte minutos pós sedação, que normalizou aos 120 minutos, permanecendo diminuído no grupo pré-medocado com acepromazina e metadona por 480 minutos. Ghaffari et al., (2010) em gatos e Santos et al., (2013) em cães também notaram tal alteração após administração de acepromazina. Weil e Baird (2021) relatam que a acepromazina e azaperona produzem efeitos clínicos muito semelhantes, gerando hipotensão, diminuição do débito cardíaco e diminuição na produção de secreções, sendo ambos antagonistas dopaminérgicos e antimuscarínicos, podendo ser considerado um dos mecanismos de ação que explica a diminuição da produção lacrimal nesse experimento, convergindo com os achados deste estudo.

Com relação à mensuração da pressão intraocular, o tonômetro de rebote (TonoVet®), utilizado no presente estudo, segundo experimentos anteriores (Lewin; Miller, 2017), foi o que mais aproximou-se da PIO verdadeira em suínos, quando comparado à manometria e à tonometria de aplanção (TonoPen Vet®), sendo considerado o aparelho de escolha para a espécie.

A PIO no M0 foi para o grupo intramuscular de $35,1 \pm 7,7$ mmHg para olho esquerdo e $34,1 \pm 7,2$ mmHg para olho direito e para o grupo intranasal de $30,7 \pm 6,0$ mmHg para olho esquerdo e $29,8 \pm 5,5$ mmHg para olho direito, sem diferenças estatísticas entre os grupos e olhos. Tais valores são maiores que os obtidos por Rosolen; Rigaudiere; Gargasson (2003) em suínos de 15 meses, utilizando tonômetro de aplanção (Tono-Pen XL®) com médias para o olho direito de $27,3 \pm 3,45$ mmHg e no olho esquerdo de $26,3 \pm 3,14$ mmHg, sendo a única literatura encontrada para suínos sem nenhuma sedação.

Tais valores também podem ter sofrido interferência da contenção mecânica, realizada com cachimbo de corda para aferição do parâmetro, visto que os animais possuíam comportamento irascível. No estudo de Rosolen; Rigaudiere e Gargasson (2003), a aferição da PIO, foi realizada, segundo os autores, com contenção manual delicada e por técnicos com os quais os animais tinha familiaridade, reduzindo assim o componente estresse e a descarga simpática de noradrenalina.

Seguidamente à administração sedativa, ambos os grupos e olhos obtiveram declínio considerável da PIO. Aos cinco minutos a pressão foi estatisticamente menor que as pressões basais e permaneceu assim até o tempo de 120 minutos para GIN e 240 minutos para GIM. Sob sedação com cetamina e xilazina em porcos adultos, sem raça, idade e peso relatados, Ruiz-Ederra et al. (2005) tiveram como média $15,2 \pm 1.8$ mmHg de PIO para esses animais, média semelhante à de ambos os grupos e olhos do presente estudo após cinco minutos da sedação.

Contrariamente, Tamura et al. (1997), avaliaram a pressão intraocular de cães hípidos, pós tranquilização com acepromazina, midazolam e cetamina por via intravenosa e não notaram alterações nos valores de PIO após cinco minutos da administração, utilizando para tal um tonômetro de aplanção.

A cetamina pode causar aumento da PIO (Featherstone; Heinrich, 2021), porém, as associações anestésicas que envolvem a utilização do fármaco são amplamente empregadas em procedimentos anestésicos na medicina veterinária. Como anestésico indutor para procedimentos oftálmicos, há controvérsias acerca de sua utilização, visto que promove aumento da PIO (Yoshikawa e Murai, 1971). Entretanto, estudos recentes demonstram que tal aumento pode ser evitado, com o uso concomitante de diazepam ou midazolam (Hofmeister et al., 2006; Ghaffari et al., 2010), como no presente experimento, no qual a associação de cetamina, midazolam e azaperona levou ao decréscimo da pressão intraocular.

Fármacos que afetam a via simpática ou parassimpática do sistema nervoso periférico podem estimular ou deprimir a formação e drenagem do humor aquoso, resultando em alterações na taxa de filtração trabecular e PIO, assim como modificações na pressão arterial/ venosa sistêmica, podendo também afetar a taxa de produção e estimulação lacrimal (Almeida et al., 2008). No presente estudo, os efeitos da cetamina (aumento da PA, FC, PIO, e produção lacrimal) foram suprimidos pela associação ao azaperona e midazolam pelas vias intramuscular e intranasal, justificando assim o decréscimo de tais parâmetros.

O diâmetro pupilar foi aferido após a administração dos fármacos, devido ao risco de lesão inerente a córnea dos animais. Não foram encontrados valores basais para a espécie suína em literatura. Somente o GIM apresentou variações para o

tamanho pupilar médio, apresentando menores valores, quando comparado ao parâmetro inicial (cinco minutos após a sedação), a partir dos dez minutos, permanecendo assim até os 120 minutos, quando se reestabeleceu. A cetamina, produz efeitos midriáticos sobre o músculo pupilar (Oliveira et al., 2004), fato não observado nos animais tanto pela via intramuscular, que apresentaram reação oposta, miose, ou pela via intranasal, sem nenhum efeito estatisticamente significativo no parâmetro.

Contrariamente, Kovalcuka et al. (2013), relataram em cães após administração de cetamina, por via intravenosa, aumento de 45% da PIO e aumento do diâmetro pupilar após cinco minutos da administração. Os mesmos autores notaram em um segundo grupo, com administração de diazepam intravenoso que a PIO obteve aumento nos vinte minutos iniciais e o diâmetro pupilar apresentou diminuição após trinta minutos, com consequente diminuição da PIO a partir desse momento, comprovando que o uso de benzodiazepínicos amortiza os efeitos da cetamina,

Similarmente ao observado no presente estudo Stephan et al. (2003), utilizando por via intramuscular em cães, acepromazina e morfina, relataram significativa miose após 10 minutos da administração. Aghababaei et al. (2021), encontraram em cães pré-medicados com medetomidina, dexmedetomidina e suas combinações com acepromazina, diminuição da PIO e do diâmetro pupilar, sendo mais pronunciadas nos grupos com a presença do fenotiazínico. Neste estudo, pela similaridade notada entre os efeitos dos fenotiazínicos e butirofenonas, sugere-se que a miose ocasionada no GIM advenha dos efeitos farmacológicos da azaperona. O grupo intranasal diferiu do grupo intramuscular por não apresentar alteração no diâmetro pupilar.

Alterações clínicas como hiperemia conjuntival, anisocoria, nistagmo e ingurgitamento dos vasos ciliares da íris foram notadas nos olhos dos animais do presente estudo. Nunes, Cavalcante; Franco (2011), associaram ao estado cataléptico causado pela cetamina em humanos pré-medicados com midazolam a presença de nistagmo, Kararmaz et al. (2004), também associaram ao uso de cetamina oral em crianças o surgimento de tal alteração, neste experimento, dois animais do grupo intramuscular apresentaram nistagmo horizontal. . A aplicação intranasal mostrou vantagens frente a estes fatos.

Quanto à presença de anisocoria, um animal pertencente ao GIM exibiu aumento do diâmetro pupilar de somente um olho, Lora (2010), também notou em uma criança após sedação com cetamina e midazolam a presença de midríase unilateral. Alterações assimétricas do diâmetro pupilar são fenômenos ocasionais durante anestesia, normalmente não correlacionadas a algum grau de significância, podendo estar associada à hipóxia, hipercapnia, estresse ou uso de determinados fármacos (Klein; Kosanin, 1982; Silva, 1987).

A hiperemia conjuntival ocorreu em todos os pacientes e olhos e o ingurgitamento de vasos ciliares da íris foi observado em seis pacientes de ambos os grupos. Alterações na pressão arterial sistêmica, ocasionadas por agentes anestésicos, refletem na PIO devido a alterações transitórias no volume sanguíneo da coroide, que conseqüentemente podem ativar mecanismos fisiopatológicos compensatórios, para homeostase (Cunningham; Barry, 1986; Almeida et al., 2008) sendo a dilatação vascular um deles.

A hiperemia/congestão conjuntival correlacionou-se negativamente a FC e FR, para ambos os grupos, ou seja, quanto maior a congestão, mais baixos valores de batimentos cardíacos e movimentos respiratórios foram encontrados, indicando possível dificuldade circulatória e aumento do retorno venoso. Não foram encontrados em literatura a comparação de tais parâmetros em nenhuma espécie.

Quanto o parâmetro de produção lacrimal, houve correlação com a frequência cardíaca de modo positivo, exibindo menores valores para o teste de Schirmer quando apresentavam menores valores de FC, o que pode ser explicado pela presença da inervação do sistema nervoso autônomo, de forma eferente pelo nervo vago, em ambos os órgãos, e a interferência de fármacos anestésicos na mesma via de inervação (Almeida et al., 2008).

Ainda, admite-se que, a diminuição da FC possa reduzir a pressão arterial, suscitando a diminuição do influxo de sangue para a glândula lacrimal e, conseqüentemente, reduzindo a produção lacrimal (PEETERS et al., 1988; HENKE 27 et al., 2005). Sugere-se que a aferição da PA possa esclarecer melhor esse mecanismo de ação. A diminuição da produção lacrimal após a administração dos

fármacos, reforça a necessidade do uso de lubrificantes oftálmicos durante procedimentos sedativos para a espécie suína.

7- CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos e segundo as injunções do meio em que a pesquisa fora concebida, há como admitir que: a associação de azaperona, midazolam e cetamina foi eficaz para a espécie suína, possibilitando sedação e permitindo a realização de manipulação aos animais e avaliação oftálmica. As vias intranasal e intramuscular tiveram comportamento semelhante, gerando diminuição significativa da produção lacrimal e pressão intraocular e congestão conjuntival. Pela via intramuscular alguns efeitos colaterais foram notados, anisocoria e nistagmo. A sedação com azaperona 3mg/kg, midazolam 0,3mg/kg e cetamina 7 mg/kg é segura para realização de manejo dos suínos e pode ser recomendada para procedimentos de avaliação ou cirurgias oftálmicas. O uso de pomadas ou gel lubrificantes durante o protocolo sedativo faz-se necessário.

8- REFERÊNCIAS

- ABREU, M.L.T.; CANTARELLI, V.S. Desempenho e comportamento de suínos em fase de terminação submetidos a diferentes programas de luz. *Produção Animal e Ambiente. Rev. bras. saúde prod. Anim*, v.17, n. 2, 2016.
- AGHABABAEI, A.; RONAGH, A.; MOSALLANEJAD, B.; BANIADAM, A. Effects of Medetomidine, Dexmedetomidine and their combination with Acepromazine on the intraocular pressure (IOP), tear secretion and pupil diameter in dogs. *Vet Med Sci.*, v.7(4), p.1090-1095, 2021.
- ALMEIDA, D.E.; NISHIMORI, C.T; ORIÁ, A.P.; PAULA, D.P.; NUNES, N.; LAUS, J.L. Effects of nitrous oxide on IOP and pupillary diameter in dogs anesthetized with varying concentrations of desflurane. *Veterinary Ophthalmology*, v.11, p. 170-176, 2008.
- ANDERSON, H. Plasma melatonin levels in relation to the light-dark cycle and parental background in domestic pigs. *Acta Veterinária Scandinavica*, v.42, p.287-294, 2001.
- ANNAKA, M.; OKAMOTO, M.; MATSUURA, T.; HARA, Y.; SASAKI, S. Dynamic Light Scattering Study of Salt Effect on Phase Behavior of Pig Vitreous Body and Its Microscopic Implication. *The Journal of Physical Chemistry*, v.111(29), p. 8411–8418, 2007.
- ARTIGAS, C.; REDONDO, J.I.; LÓPEZ-MURCIA, M.M. Effects of intravenous administration of dexmedetomidine on intraocular pressure and pupil size in clinically normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*, v.15, p. 79-82, 2012.
- BICAS, H.E.A. Ocular motility: foundations. *Arq. Bras. Oftalmol.*, v. 66 (5), 2003.
- BROOKS, D.E.; ARELLANO, E.; KUBILIS, P.S.; KOMAROMY, A.M. Histomorphometry of the porcine scleral lamina cribrosa surface. *Veterinary ophthalmology*, V1, p.129-135, 1998.
- CAPLAN, E. R.; YU-SPEIGHT, A. Cirurgia do olho. In: Fossum, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 817-911, 2014.
- CARDOSO, F. A. Estudo quantitativo de etogramas para suínos em crescimento e terminação. 69 p. **Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)**. Universidade Federal do Pampa, 2019.
- CASTEJON, N. H.; C. CHIQUET; O. SAVY; J.-P. BAGUET; H. KHAYI; R. TAMISIER; L. BOURDON; J.-P. ROMANET. Effect of Acute Increase in Blood Pressure on Intraocular Pressure in Pigs and Humans. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* March, V.51, p.1599-1605, 2010.
- CHOI, KE.; ANH, V.T.Q.; KIM, J.T. YUN, C.; CHA, S.; AHN. J.; GOO, Y.S.; KIM, S.W. An experimental pig model with outer retinal degeneration induced by temporary

intravitreal loading of N-methyl-N-nitrosourea during vitrectomy. **Sci Rep.** v.11, p.258 (2021).

CRESPO-MORAL, M.; GARCÍA-POSADAS, L., LÓPEZ-GARCÍA, A., DIEBOLD, Y. Histological and immunohistochemical characterization of the porcine ocular surface. **PLoS One.** 2020.

CRUZ, R.; SILVA, S.F. Indicadores de parâmetros de controle de treinamento e ciclo circadiano. **Revista Acta Brasileira do Movimento Humano**, v. 1, n. 1, p. 33-41, 2011.

CUNNINGHAM, A.J.; BARRY, P. Review article: Intraocular pressure – physiology and implications for anaesthetic management. **Canadian Anaesthetics Society Journal**, v. 33, p. 195–208, 1986.

DIAS, J. C. O.; VELOSO, C. M. Seasonality in mammalian reproduction: a review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 10, 2020.

EROL, M.; EROL, H.; ATALAN, G.; DOĞAN, Z.; YÖNEZ, M. K.; MELEK, Ş. Effects of systemically used midazolam, ketamine and isoflurane anesthetic agents on intraocular pressure and tear production in rabbits. **Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi**, Vol.7 No.1 pp.21-25, 2018.

FEATHERSTONE, J. H.; HEINRICH, C.L. The Eye Examination and Diagnostic Procedures, in: **Veterinary ophthalmology**, 6ed. Gelatt, K.N., p.564 – 661, 2021.

FERREIRA, R.A.; FASSANI, E.J.; ROCHA, L.F.; OLIVEIRA, R.F.; RIBEIRO, B.P.V.B; GELATT, K. N.; BEN-SHLOMO, G.; GILGER, B. C.; HENDRIX, D. V.; KERN, T. J.; PLUMMER, C. E. **Veterinary ophthalmology**. 6th ed. John Wiley & Sons, 2021.

FUNKE, S., BEUTGEN, V.M., BECHTER, L., SCHMELTER, C., ZURAWSKI, V., PERUMAL, N., PFEIFFER, N., GRUS, F.H. An In-Depth View of the Porcine Trabecular Meshwork Proteome. **Int J Mol Sci.** 2019.

GELATT, K.; GELATT, J.; PLUMMER, C. **Veterinary Ophthalmic Surgery**, 2ed. Elsevier; 2021.

GEOVANINI, G.R; PINNA, F.R.; PRADO, F.A.P; TAMAKI, W.T.; MARQUES, E. Padronização da anestesia em suínos para procedimentos cirúrgicos cardiovasculares experimentais. Artigos Científicos • **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 58 (4), 2008.

GHAFFARI, M.S.; REZAEI, M.A.; MIRANI, A.H.; KHORAMI, N. The effects of ketamine-midazolam anesthesia on intraocular pressure in clinically normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.13, p.91–93, 2010.

GIANNETTO, C.; MACRÌ, F.; FALCONE, A.; GIUDICE, E.; CRUPI, R.; CICERO, L.; CASSATA, G.; STAFFIERI, F.; DI PIETRO, S. Evaluation of Tear Production as Measured by Schirmer Test I in Dogs after Acepromazine and Acepromazine–Methadone Premedication. **Animals**, v.11, 3015, 2021.

GIANOTTI, G.C.; BEHEREGARAY, W.K.; BIANCHI, S.P.; MOMBACH, V.S.; CARREGARO, A.B.; CONTESINI, E.A. Swine in biomedical research: normal physiological values. **Acta Scientiae Veterinariae**. V.38; p. 133-137. 2010.

GOLDIN, J.R.; RAYMUNDO, M.M. Pesquisa em saúde e direito dos animais. **Porto Alegre HCPA**, 1997.

GOLDMAN, B.D.; DARROW, J.M. The pineal gland and mammalian photoperiodism. **Neuroendocrinology**., 1983.

GOMES, R.A.S. Medição do diâmetro pupilar binocular na pseudofaquia em função da distância ao objeto. **Dissertação de mestrado**. Universidade da beira interior. Covilhã, 2017.

HAMPTON, C.E; TAKAWIRA, C.; ROSS, J.M.; LIU, C. Sedation Characteristics of Intranasal Alfaxalone in Adult Yucatan Swine. Journal of the **American Association for Laboratory Animal Science**, V. 60, n. 2, pp. 184-187, 2021.

HENDRICKSON, A.; HICKS, D. Distribution and density of medium- and short-wavelength selective cones in the domestic pig retina. **Exp Eye Res.**, v.74(4), p.435-44, 2002.

HENKE, J.; ASTNER, S.; BRILL, T.; EISSNER, B.; BUSCH, R.; ERHARDT, W. Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.32, p.261–270, 2005.

HENKER, R.; SCHOLZ, M.; GAFFLING, S.; ASANO, N.; HAMPEL, U.; GARREIS, F.; PAULSEN, F. Morphological Features of the Porcine Lacrimal Gland and Its Compatibility for Human Lacrimal Gland Xenografting. **PLoS ONE**, v. 8(9), 2013.

HERRERA, D. **Oftalmologia clínica em animais de companhia**. Med Vet. 1 Ed, 316p.

HODGKINSON, O. Practical sedation and anaesthesia in pigs. **In Practice**, v.29(1), p.34–39, 2007.

HOFMEISTER, E.H.; MOSUNIC, C.B.; TORRES, B.T.; RALPH, A.G.; MOORE, P.A.; READ, M.R. Effects of ketamine, diazepam, and their combination on intraocular pressures in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, p.1136–1139, 2006.

IANDIEV, I.; UCKERMANN, O.; PANNICKE, T.; WURM, A.; TENCKHOFF, S.; PIETSCH, U.C.; REICHENBACH, A.; WIEDEMANN, P.; BRINGMANN, A.;

UHLMANN, S. Glial cell reactivity in a porcine model of retinal detachment. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**,v.47(5), p.2161-71, 2006.

KANDA, T.; KAJIYAMA, A.; MORIMITSU, W.; NISHINO, Y.; OISHI, Y.; SHIMIZU, Y.; FURUKAWA, T. Effect of medetomidine on tear flow measured by Schirmer tear test I in normal pigs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 81(4), p.538–540, 2019.

KARARMAZ, A.; KAYA, S.; TURHANOGKU, S.; OZYILMAZ, M.A. Oral ketamine premedication can prevent emergence agitation in children after desflurane anaesthesia. **Pediatric Anesthesia**, v.14, p.477-82, 2004.

KLEIN, D.; KOSANIN, A. Anisocoria and ipsilateral exophthalmus during enflurane anesthesia. **Anesthesiology**, v. 57, p. 237-238, 1982.

KOSTIC, C.; ARSENIJEVIC, Y. Animal modelling for inherited central vision loss. **J Pathol.**, v.238(2), p.300-10, 2016.

KOVALCUKA, L.; BIRGELE, E.; BANDERE, D.; WILLIAMS, D.L. The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye. **Vet Ophthalmol.**, v.16(1), p.29-34, 2013.

KOVALČUKA, L.; ŠARPIO, L.; MĀLNIECE, A. Schirmer tear test and strip meniscometry in healthy cats. **Open Vet J.**, v.11(4), p.695-699, 2021.

KYHN, M.V.; KIILGAARD, J.F.; LOPEZ, A.G.; SCHERFIG, E. The multifocal electroretinogram (mfERG) in the pig. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 85(4), p.438-44, 2007.

LAUS, J.L. Fundamentos da Patologia oftálmica **in Patologia veterinária**. 2Ed. 2016.

LEWIN, A.C.; MILLER, P.E. Calibration of the TonoVet and Tono-Pen Vet tonometers in the porcine eye. **Vet Ophthalmol.** v.20(6), p.571-573, 2017.

LIN, et al. Anestesiologia E Analgesia Em Veterinária. Roca, 2 ed. v2 cap 38, 2015.

LUCERA, T.M.C. Efeitos de associações anestésicas baseadas em fármacos dissociativos sobre parâmetros oculares de coelhos. 60p. Dissertação de mestrado – Universidade de Franca, Franca SP, 2020.

LORA, C. Midriasis unilateral posterior a la anestesia: reporte de un caso. **Revista Colombiana de Anestesiología**, V.38, p.102-109, 2010.

MARJANI, M.; AKBARINEJAD,V; BAGHERI, M. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine-midazolam combination in cats. **Veterinary Anaesthesia and analgesia**, V.42, n.2, 2015.

MARQUETI, P.S. Anestesia de suínos com azaperona, midazolam e propofol em associação com tramadol ou não. **Dissertação de mestrado** - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP Jaboticabal, p.122, 2008.

MARTINS, D. **Métodos de contenção em diferentes espécies animais**. Disponível em <http://www.abcs.org.br>. Acesso em 22/10/2022.

MAY, C. A., SKORSKI, L. M.; LUTJEN-DRECOLL, E. Innervation of the porcine ciliary muscle and outflow region. **Journal of Anatomy**, 206(3), 231–236, 2005.

MAYORDOMO-FEBRER, A.; RUBIO, M.; MARTÍNEZ-GASSENT, M.; LÓPEZ-MURCIA, M. Effects of morphine-alfaxalone-midazolam premedication, alfaxalone induction and sevoflurane maintenance on intraocular pressure and tear production in dogs. **B.V.A. journals**, v. 180, 2017.

MCMENAMIN, P.G.; STEPTOE, J. Normal anatomy of the aqueous humor outflow system in the domestic pig eye. **J. Anat.**, v. 178, 65–77, 1991.

MEEKINS, J.M.; RANKIN, A.J.; SAMUELSON, D.A. Ophthalmic anatomy. In: **Veterinary Ophthalmology**, Sixth ed. ed. KN Gellat, Wiley-Blackwell, 2020.

MEEKINS; RANKIN; SAMUELSON In: **Veterinary Ophthalmic Surgery** 2nd ed. Elsevier; 2020.

MIDDLETON, S. Porcine ophthalmology. *Veterinary Clinics of North American: Food Animal Practice* 26: 557–572, 2010.

MILLER, P.E. Structure and function of the eye. In: MEGGS D.J., MILLER P.E. OFRI R. Slatter's **Fundamentals of veterinary ophthalmology**. 4 ed, China: Saunders Elsevier, 2008. p 496.

MORENO, T. M. Pressão intraocular média obtida por três diferentes avaliadores utilizando os tonômetros de rebote e de aplanção em equinos. **Dissertação de mestrado**- Universidade federal do rio grande do Sul, 2016.

MUNGER, R. J. Veterinary ophthalmology in laboratory animal studies. **Veterinary**

NICOLI, S.; FERRARI, G.; QUARTA, M.; MACALUSO, C.; SANTI, P. In vitro transcleral iontophoresis of high molecular weight neutral compounds. **Eur J Pharm Sci**. 2009 Mar 2;36(4-5):486-92.

NINOMIYA, H., INOMATA, T. Microvascular anatomy of the pig eye: scanning electron microscopy of vascular corrosion casts. **J Vet Med Sci**. 2006.

NUNES, R.R.; CAVALCANTE, S.L.; FRANCO, S.B. Efeitos da Sedação Produzida pela Associação Midazolam e Cetamina S(+) sobre as Variáveis Eletroencefalográficas. **Rev Bras Anesthesiol.**, v.61, p. 304-310 , 2011.

OLIVA, S.V.N.L. Contenção química em cães e gatos. 1ed. Recife: Nupeea, 2008, v. 1, p. 127-140. Contenção química de cães e gatos. In: **Francisco Leydson Formiga Feitosa**.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GARCIA, J. B. S. Cetamina e analgesia preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 54(5), 2004.

Ophthalmology, Oxford, v. 5, n. 2, p. 167-175, 2002.

PADDLEFORD, R. R. Manual de anestesia em pequenos animais. 2. ed. São Paulo: Roca, p. 423, 2001.

PETTERS, R.M.; ALEXANDER, C.A.; WELLS, K.D.; COLLINS, E.B.; SOMMER, J.R.; BLANTON, M.R.; ROJAS, G.; HAO, Y.; FLOWERS, W.L.; BANIN, E.; CIDECIYAN, A.V.; JACOBSON, S.G.; WONG, F. Genetically engineered large animal model for studying cone photoreceptor survival and degeneration in retinitis pigmentosa. **Nat Biotechnol**. V.15(10), p.965-70, 1997.

PEETERS, M. E.; GIL, D.; TESKE, E.; EYZENBACH, V.; BROM, W. E. V. D.; LUMEL, J.T.; DE VRIES, H. W. Four methods for general anaesthesia in the rabbit: a comparative study. *Laboratory Animals*, v. 22, p.355-360, 1988.

PIPPI, N.L.; GONÇALVES, G.F. Anatomofisiologia ocular in: **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e em gatos**. José Luiz Laus – São Paulo: ROCA, 2007.

ROSOLEN, S.G.; RIGAUDIERE, F.; LE GARGASSON, J.F. Recommendations for a toxicological screening ERG procedure in laboratory animals. **Documenta Ophthalmologica**, v.110, p.57–66, 2005.

RUIZ-EDERRA J, GARCÍA M, HERNÁNDEZ M, URCOLA H, HERNÁNDEZBARBÁCHANO E, ARAIZ J, VECINO E (2005) The pig eye as a novel model of glaucoma. **Exp Eye Res** 81:561–569.

SAMUELSON, D.A. Ophthalmic anatomy. In: GELATT, K.N.; GILGER B.C.; KERN, T.J. **Veterinary ophthalmology**. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013. pp.39-40, 46-76.

SANCHEZ, I.; USSA, F.; MARTIN, R.; BUENO, I.F. The parameters of the porcine eyeball. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** (2011) 249:475–482.

SANTANA, I.N. Efeitos do propofol associado ou não à xilazina ou dexmedetomidina na indução da anestesia em suínos pré-medicados com cetamina e midazolam e mantidos com isofluorano. **Dissertação de mestrado** – Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita filho, p.70, 2021.

SANTOS, BIANCA LUCENA DOS. Dexmedetomidina intranasal em gatos: efeitos sistêmicos e tempo de ação da dose de 10 mcg/kg. **Dissertação de mestrado**-Universidade Federal da Paraíba. - Areia, 2019.

SANTOS, P.H.A.; PONTES, K.C.S.; RIOS, R.P.P.B.S.; Silva, G.M.M.; Borges, A.P.B.; FAVARATO, L.S.C. Comparison of pupil diameter and tear production in dogs treated with acepromazine, tramadol and their combination. **Clinical and Surgical Animal Medicine Rev. Ceres** p.60, v.2, 2013.

SEBBAG L, SILVA APS, SANTOS ÁPB, RAPOSO ACS, ORIÁ AP. An eye on the Shih Tzu dog: Ophthalmic examination findings and ocular surface diagnostics. *Vet Ophthalmol.* 2022; 00:1-13.

SILVA, M. C. S. A. J. Anisocory during general anesthesia. Report of three cases. **Rev Bras Anest.**, v. 37, p. 409-411, 1987.

SILVA, RENATA MARIA MONÇÃO DA; FRANCISCO DE ASSIS DÓREA NETO; V.F. BARBOSA; NEWTON NUNES. Pressão intraocular, pressão arterial média e diâmetro pupilar em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) submetidos ao bloqueio retrobulbar com diferentes protocolos anestésicos. **Ciência Animal Brasileira** 16(4):630-638, 2015.

SLATTER, D. Córnea e Esclera. In: **SLATTER, D. Fundamentos em Oftalmologia Veterinária**. 1ª edição. São Paulo: Roca, 1990.

SLATTER, D. Córnea e Esclera. In: **SLATTER, D. Fundamentos em Oftalmologia Veterinária**. 3ª edição. São Paulo: Roca, 2005. p. 283-338.

SPARROW, J.R.; HICKS, D.; HAMEL, C.P. The retinal pigment epithelium in health and disease. **Curr Mol Med.** 2010 Dec;10(9):802-23.

SPINOZA, H.S.; GÓRNIK, S.L. **Farmacologia Aplicada À Medicina Veterinária - 5ª Edição**, 2011.

STEPHAN, D.D; VESTRE, W.A.; STILES, J.; KROHNE, S. Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. **Vet Ophthalmol.**, v.6(1), p.73-76, 2003.

TAMURA, E.Y.; BARROS, P.S.M.; FANTONI, D.T., CORTOPASSI, S.R.G. Efeitos da associação da acepromazina, midazolam e quetamina sobre a pressão intra-ocular em cães. **Rev. bras. ciênc. vet.**, v.4, n.1, 19-23, jan./abr. 1997.

TRBOLOVA, A., & GHAFARI, M. S. (2011). Reference values for Schirmer tear tests I and II in clinically normal pigs. **Veterinary Ophthalmology**, 15(3), 180–182.

Unit for Laboratory Animal Medicine ULAM. **Guidelines on Anesthesia and Analgesia in Swine**. 2015. Disponível em: <https://az.research.umich.edu/>. Acesso em 21/10/2022.

WEIL, A. B.; BAIRD, A. N. Anesthetic and pain management. *Sheep, Goat, and Cervid Medicine*, 461–478, 2021.

WOLFRAN, L. Efeitos oftálmicos da dexmedetomidina, metadona e dexmedetomidina-metadona em gatos saudáveis e sua reversão com atipamezole. **Tese de doutorado** – Universidade Federal do Paraná, 53p., 2021.

WU Q, LI SW, CHEN Y, LU B, WANG WQ, FANG J. Angle parameter changes of phacoemulsification and combined phacotrabeculectomy for acute primary angle closure. **Int J Ophthalmol**. 2015.

YANMAZ, L. E., DOGAN, E., OKUR, S., OKUMUS, Z., & ERSOZ, U. Comparison of the effects of intranasal and intramuscular administrations of zolazepam–tiletamine combination on intraocular pressure in cats. **Veterinary Ophthalmology**, p. 115-118, 2016.

YOSHIKAWA, K., MURAI, Y. The effect of ketamine on intraocular pressure in children. **Anesth Analg** 50: 199-202, 1971.