

Efeitos da associação da acepromazina, midazolam e quetamina sobre a pressão intra-ocular em cães

Effects of the association of acepromazine, midazolam and ketamine on intraocular pressure in dogs

Eunice Yuriko Tamura¹, Paulo Sergio de Moraes Barros², Denise Tabacchi Fantoni²,
Sílvia Renata Gaido Cortopassi³

Resumo

Neste estudo avaliou-se, comparativamente, a ação das associações acepromazina/midazolam/quetamina e acepromazina/quetamina sobre a pressão intra-ocular. Para tanto foram utilizados 30 cães de diferentes raças e idades, com peso variando entre 7 e 15 kg. Os animais foram distribuídos, aleatoriamente, em dois grupos; os do grupo I receberam a associação de acepromazina/midazolam/quetamina e os do grupo II acepromazina/quetamina. Foram avaliadas a frequência cardíaca; a pressão arterial sistólica, média e diastólica e a pressão intra-ocular antes da medicação pré-anestésica (MPA); 5 min. após a MPA; 1 min. após a indução; 1 min. após a intubação e aos 3 min. após a administração de halotano. Através da análise estatística dos resultados concluiu-se que a quetamina em doses usuais e precedida de acepromazina ou de acepromazina/midazolam não promove alteração sobre a pressão intra-ocular podendo ser recomendada como agente indutor da anestesia em cães submetidos às cirurgias intra-oculares.

Palavras chave: pressão intra-ocular; acepromazina; midazolam; quetamina; cães

Introdução

Nas cirurgias oftalmológicas é de fundamental importância o controle da pressão intra-ocular (PIO), sobretudo nos procedimentos intra-oculares. A manutenção dos valores da PIO, dentro dos limites fisiológicos de uma dada espécie, contribui para o sucesso do ato operatório e para que as complicações pós-operatórias sejam minimizadas. Assim sendo, o anestesiológico deve conhecer a farmacologia e a fisiologia ocular para que seja capaz de relacionar os anestésicos mais adequados para os procedimentos oftalmológicos (Duncalf e Foldes, 1973).

De acordo com a revisão de Murphy (1985), a PIO é definida como a pressão exercida pelo conteúdo dos olhos

sobre a parede que os contém. Esta pressão é determinada pelo volume de vários componentes internos do olho, como humor aquoso e sangue (os quais exercem uma pressão para fora), por uma conformidade intrínseca e por forças compressivas externas (que exercem uma pressão para dentro).

As influências mais importantes sobre a PIO são o movimento do humor aquoso, as alterações do volume sangüíneo da coróide, a pressão venosa central e o tônus muscular extra-ocular. Assim sendo, o aumento da pressão venosa ou a redução da área de drenagem aumentam a resistência à saída do humor aquoso causando o aumento da PIO. O volume sangüíneo da coróide pode sofrer alterações decorrentes do aumento súbito da pressão arterial sistêmica. A tosse (reflexa à intubação), vômito e manobra de Valsalva freqüentemente observados durante a anestesia, promovem o aumento da pressão venosa central com conseqüente elevação da PIO (Donlon, 1993).

Muitos fármacos utilizados no período pré-operatório são capazes de modificar a PIO através de diferentes ações que interferem nos seus determinantes fisiológicos. As drogas midriáticas, por exemplo, relaxam os músculos ciliares, fecham o ângulo iridocoroidal e conseqüentemente podem aumentar a PIO, enquanto a maioria dos agentes anestésicos a reduzem. Geralmente relaxam o tônus da musculatura extra-ocular, deprimem o sistema nervoso central, melhoram a saída do humor aquoso e reduzem as pressões venosas e arteriais (Donlon, 1993). Estudos prévios mostram que os barbitúricos, os analgésicos narcóticos e os anestésicos inalatórios voláteis reduzem a PIO com possível exceção da quetamina (Stone e Prijot, 1955; Kornblueth et al., 1959; Yoshikawa e Murai, 1971; Couch et al., 1979; Fragen e Hauch, 1931). Foi demonstrado também que os bloqueadores neuromusculares adespolarizantes pouco interferem com a PIO (Kornblueth et al., 1959; Mehta, 1962; Ivankovich e Lowe, 1969). Já a succinilcolina, agente despolarizante, promove incrementos substanciais da PIO (Mirakhor et al., 1987).

¹ Bolsista de Iniciação Científica da FAPESP

² Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, USP, Av. Prof. Lúcio M. Rodrigues, Trav. 4, 05508-900 São Paulo, SP, Brasil

³ Pós-graduanda do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária da USP

A quetamina apresenta características indesejáveis como indutor anestésico para cirurgias oftálmicas, mas é muito utilizada como agente para exames oftálmicos em crianças e em pacientes de alto risco devido ao fato de não ser depressor do sistema cardiovascular (Yoshikawa e Murai, 1971; Peuler et al., 1975). É um agente anestésico dissociativo, estimula a frequência cardíaca, tem ação vasoconstritora periférica, não altera significativamente a frequência respiratória e reduz o volume urinário em cães (Massone, 1994). Em contraste com a ação de outros agentes indutores intravenosos, a quetamina provoca uma ascensão na pressão sangüínea arterial, sendo esta alteração independente da via de administração (Hall e Clarke, 1991). Yoshikawa e Murai (1971) relataram o aumento significativo da PIO após sua administração pela via intramuscular em crianças. Dados posteriores (Peuler et al., 1975) demonstraram que a quetamina, administrada após a medicação pré-anestésica de diazepam e meperidina, não afeta a PIO no homem.

Assim sendo, para que a quetamina possa ser incorporada com segurança nas técnicas anestésicas para procedimentos oftálmicos, faz-se necessário a utilização de agentes pré-anestésicos que reduzam o tônus muscular e potencializem o efeito do agente dissociativo, tornando desnecessário o uso de doses elevadas.

Em cães, a quetamina quando associada à xilazina não promove aumento da PIO. Em relação à acepromazina, ou sua associação com a quetamina, há escassez de informações no que tange aos seus efeitos sobre a mesma. No entanto, a hipotensão que advém da vasodilatação, seu principal efeito sobre o sistema cardiovascular (Farver et al., 1986; Hall e Clarke, 1991), permite pressupor que a acepromazina não atua de forma deletéria sobre a PIO.

O midazolam apresenta uma ação hipno-indutora anestésica, não altera significativamente a frequência cardíaca, eleva discretamente a frequência respiratória e a pressão arterial média enquanto a pressão venosa se mantém dentro dos limites fisiológicos (Massone, 1994). Quando comparado ao tiopental e ao diazepam, constata-se que a redução da PIO segue o mesmo grau que estes dois agentes (Fragen e Hauch, 1981).

A mensuração da PIO em cães pode ser realizada por meio de tonômetro de aplanção, que mede a força necessária para aplanar uma área constante da superfície central da córnea. Na avaliação comparativa entre diferentes tonômetros (Mackay-Marg, Tono-pen e Challenger), o Tono-pen apresenta algumas vantagens sobre os outros, como o pequeno tamanho, a portabilidade e a versatilidade em oftalmologia veterinária (Priehs et al., 1990).

Através deste experimento objetivou-se avaliar a ação de diferentes associações anestésicas na PIO de cães, com o intuito de se obter uma técnica isenta de efeitos adversos para a realização de cirurgias oftálmicas. Além disso verificou-se a ação da quetamina sobre a PIO, já

que esta droga é largamente utilizada nos procedimentos anestésicos de rotina pois apresenta características desejáveis em procedimentos de curta duração e também atua de forma segura sobre o sistema cardiovascular.

Material e Métodos

Foram utilizados 30 cães adultos de diferentes raças, peso de $11,8 \pm 4,8$ kg, provenientes da rotina do Hospital Veterinário e do canil geral da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Instituiu-se previamente jejum hídrico de 4 h e alimentar de 12 h. Após exame minucioso foram descartados os animais, portadores de qualquer anomalia, que comprometessem o andamento do experimento.

Os animais foram distribuídos em grupo I e grupo II. Todos os animais receberam 0,1 mg/kg de peso vivo (PV) de acepromazina (Acepran® a 0,2% - Univet S.A.) pela via intravenosa (IV). Decorridos 15 min. da aplicação da acepromazina, administrou-se a combinação de midazolam (Dormonid® - Roche Produtos) na dose de 0,5 mg/kg de PV e quetamina (Francotar® - Virbac) na dose de 5 mg/kg de PV associados na mesma seringa por via IV nos animais do grupo I. A indução anestésica foi realizada apenas com quetamina, na mesma dose indicada, nos animais do grupo II. A seguir foi realizada a intubação endotraqueal dos animais de ambos os grupos, quando foram mantidos em anestesia com halotano (Halotano® - Hoescht do Brasil) em 100% de oxigênio, com respiração espontânea. A concentração do halotano administrada foi aquela necessária para manter os animais em plano de anestesia cirúrgica.

No decorrer do experimento foram avaliados os seguintes parâmetros: PIO, pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC).

Estas variáveis foram avaliadas da seguinte maneira:

PIO: foi mensurada com tonômetro de aplanção (Tono-pen - BIORAD - Califórnia, USA). Após anestesia da córnea com colírio anestésico (Anestalcon® - Alcon Lab. do Brasil Ltda.), a ponteira foi colocada sobre a superfície da córnea e três medidas da PIO foram coletadas para cada momento.

PA: foi avaliada através de mensuração indireta com a utilização de monitor de PA não invasivo (Dixtal - DX 2710); o manguito foi colocado no membro anterior, com o animal em decúbito lateral, obtendo-se desta forma a PAS, a PAM e a PAD.

FC: no animal não anestesiado foi avaliada mediante auscultação por estetoscópio na área cardíaca compreendida entre o 3° e 5° espaços intercostais do lado esquerdo. Uma vez anestesiado a FC foi analisada através de monitor cardíaco (ECG 40 - FUNBEC).

Todos estes parâmetros foram avaliados nos seguintes tempos: antes da medicação pré-anestésica (MPA); 5 min. após a MPA; 1 min. após a indução; 1 min. após a intubação e aos 3 min. após a administração de halotano.

Posteriormente, os resultados dos dois grupos foram submetidos à análise estatística através de provas paramétricas - análise de variância seguida do teste de Tukey entre os valores obtidos nos diferentes momentos de avaliação do mesmo grupo e análise comparativa através do teste T de Student entre os valores obtidos no mesmo momento entre os dois grupos. O grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Os resultados estão apresentados na Tabela.

A partir da análise estatística, observou-se elevação dos valores da FC nos animais do grupo II no 1º min. após a indução em relação aos valores anteriores, sendo esta diferença considerada estatisticamente significativa ($p < 0,01$). A comparação entre os grupos I e II apresentou valores inferiores e estatisticamente significativos nos animais do grupo II 1 min. após a intubação ($p < 0,05$).

A análise dos resultados da PAS dos animais do grupo I demonstrou uma diminuição aos 3 min. após administração de halotano quando comparada aos valores basais ($p < 0,01$). Já no grupo II, esta redução foi mais intensa, principalmente quando foram confrontados os valores obtidos aos 3 min. da anestesia inalatória com os demais (respectivamente $p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,01$ e $p < 0,05$). Na comparação entre os grupos verificaram-se valores inferiores da PAS nos animais do grupo II aos 3 min. após a administração de halotano, porém esta foi considerada não muito significante.

Os valores de PAM dos animais do grupo I diminuíram aos 3 min. após administração de halotano em relação aos valores basais ($p < 0,01$). Os valores dos animais do grupo II reduziram-se aos 3 min. após administração de halotano, diminuição esta que foi significativa quando comparada a todos os demais momentos de observação (res-

pectivamente $p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$ e $p < 0,01$).

Em relação à PAD, observou-se diminuição estatisticamente significativa aos 3 min. após administração de halotano, quando confrontada com os valores basais dos animais do grupo I ($p < 0,05$). No grupo II constatou-se que esta mesma redução foi significativa também em relação aos 5 min. da administração da MPA, assim como ao 1º min. após a intubação ($p < 0,05$).

Em relação à PIO não foi constatada nenhuma alteração significativa na avaliação entre momentos do mesmo grupo nem entre os grupos.

Discussão

As associações anestésicas que envolvem a utilização de quetamina são largamente 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). Assim sendo, buscou-se avaliar se a administração de medicação pré-anestésica atenua os efeitos da quetamina sobre a PIO.

A medição da PIO em pequenos animais pode ser realizada por duas metodologias diferentes. A primeira envolve o emprego do método de indentação no qual se utiliza o tonômetro de Schiötz que fornece valores de PIO pouco confiáveis no cão. O segundo método utiliza o tonômetro de aplanção, o qual fornece valores bastante precisos. Neste experimento empregou-se o tonômetro de aplanção.

Em relação aos valores da PIO no cão, a literatura consultada mostra acentuada variação: 14-28 mmHg de acordo com Severin (1976); 16 a 30 mmHg conforme Startup (1969) e $21,4 \pm 2,1$ mmHg segundo Souri (1970) entre outros. Neste estudo verificamos nos animais dos grupos

Tabela - Valores médios e desvios padrões da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, média e diastólica e pressão intra-ocular de cães tratados com acepromazina, midazolam e quetamina (grupo I) e acepromazina e quetamina (grupo II), em diferentes momentos de avaliação

Parâmetros	Grupos	Valores basais	5 min. após-MPA	1 min. indução	1 min. intubação	3 min. após-halotano
FC (bat/min)	I	115,6 ± 21	115,6 ± 20,87	124,7 ± 17,3	125 ± 19,9	126,1 ± 22
	II	126,6 ± 23,9	113,4 ± 26,4	145,4 ± 27,7	119,8 ± 25,6	133,7 ± 21,3
PAS (mmHg)	I	138,7 ± 17,9	121,1 ± 16,4	122,7 ± 24,3	123,1 ± 22,3	112,5 ± 23,6
	II	134,8 ± 18,2	122,3 ± 20,0	113,5 ± 21,6	118,4 ± 18,6	93,5 ± 29,1
PAM (mmHg)	I	104,7 ± 15,4	85,5 ± 18,9	94,3 ± 23,2	94,0 ± 19,5	79,1 ± 24,6
	II	95,9 ± 19,8	92,5 ± 19,3	89,1 ± 19,8	89,8 ± 16,5	63,3 ± 27,8
PAD (mmHg)	I	83,7 ± 14,0	63,8 ± 22,2	74,6 ± 23,4	75,3 ± 17,2	60,0 ± 21,4
	II	78,0 ± 18,0	74,8 ± 23,8	73,4 ± 19,3	74,5 ± 17,3	51,4 ± 27,4
PIO(mmHg)	I	16,5 ± 7,0	16,3 ± 5,5	16,0 ± 8,4	17,5 ± 11,4	14,7 ± 6,6
	II	14,7 ± 3,1	15,7 ± 4,9	15,8 ± 5,5	15,4 ± 5,1	12,2 ± 3,9

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; PIO: pressão intra-ocular; bat/min.: batimentos por minuto; MPA: medicação pré-anestésica; mmHg: milímetros de mercúrio

I e II valores de PIO de $16,5 \pm 7$ e $14,7 \pm 3,1$ mmHg respectivamente, sendo estes dados obtidos antes da administração de qualquer agente. Estes resultados são similares aos da literatura.

Através da literatura consultada, pode-se observar que os valores da PIO, obtidos após a administração de agentes dissociativos, são bastante variáveis. Yoshikawa e Murai (1971) avaliando os efeitos da administração de quetamina (5 mg/kg IV) como agente único em crianças, observaram aumento significativo da PIO nos 30 min. subsequentes à sua administração. Badrinath et al. (1986) estudando os efeitos da quetamina (2 mg/kg) e do atracúrio sobre a PIO verificaram aumentos significativos apenas após a intubação. Peuler et al. (1975) ao avaliarem os efeitos da quetamina no homem após a pré-medicação com diazepam e meperidina não observaram aumentos na PIO. O mesmo ocorreu com o presente estudo, onde não foi possível comprovar qualquer alteração da mesma.

Algumas controvérsias quanto aos efeitos da quetamina sobre a PIO podem estar relacionadas com as diferentes medicações pré-anestésicas e com o uso de diferentes instrumentos para se medir a PIO (McGoldrick, 1993). Yoshikawa e Murai (1971) e Peuler et al. (1975) por exemplo, usaram tonômetro de indentação, observando aumento ou diminuição da PIO após a quetamina. Já Badrinath et al. (1986) utilizaram o tonômetro de aplanção. No entanto, se a variação da PIO, nos trabalhos onde se empregou o tonômetro de Schiötz, deve-se apenas ao método de avaliação, a pressão não teria aumentado e diminuído nos estudos de Yoshikawa e Murai (1971) e Peuler et al. (1975) respectivamente. A diferença provavelmente reside no emprego da medicação pré-anestésica. Peuler et al. (1975) empregaram meperidina e diazepam antes da quetamina, verificando diminuição da PIO em relação aos valores basais, à semelhança do que ocorreu com o emprego da acepromazina, ou acepromazina e midazolam no presente estudo. Já Yoshikawa e Murai (1971) não utilizaram MPA e verificaram aumentos significativos da PIO após a quetamina. McGoldrick (1993) alega que mesmo não sendo confirmado o efeito da quetamina sobre a PIO, a presença de nistagmo e blefarospasmo após seu uso restringem sua utilização em procedimentos oftalmológicos. No entanto, pode-se verificar que o tratamento prévio com a acepromazina, isoladamente ou associada ao midazolam, preveniu esses eventos.

A estimulação do sistema nervoso simpático é tida como uma das prováveis causas dos efeitos da quetamina sobre a PIO. Deste modo a elevação da PA que poderia ser um dos eventos do aumento da PIO, não foi observada no presente estudo. Isto deveu-se provavelmente à somatória dos seguintes efeitos: utilização de baixas doses do agente dissociativo e ação hipotensora do fenotiazínico.

A laringoscopia e a intubação endotraqueal são as práticas relacionadas à anestesia que aumentam, de modo significativo, a PIO (Murphy, 1985; Donlon, 1993). Neste estudo, a associação das drogas na MPA de ambos os grupos promoveu efeito benéfico no que tange a evitar a acentuada estimulação adrenérgica verificada na intubação.

Farver et al. (1986) estudando as ações da acepromazina isoladamente e associada à quetamina em cães, não observaram qualquer alteração da FC, o que também foi verificado no presente estudo. É importante salientar que a inclusão do último momento de avaliação foi para a obtenção de dados adicionais dos agentes utilizados na indução e não verificação dos efeitos do halotano, uma vez que aos 3 min. de inalação, ainda não é possível observar os efeitos deste agente volátil (Steffey, 1996).

A partir deste estudo, concluiu-se que a quetamina na dose utilizada, precedida da acepromazina isoladamente, assim como associada ao midazolam, pode ser utilizada com segurança em quaisquer procedimentos oftálmicos visto não promover nenhuma alteração sobre a PIO.

Abstract

Effects of the association of acepromazine, midazolam and ketamine on intraocular pressure in dogs

In this study we evaluated comparatively the effects of two different associations (acepromazine/midazolam/ketamine and acepromazine/ketamine) on the intraocular pressure in dogs. Thirty dogs of different breeds, weight ranging between 7 and 15 kg were randomly assigned to two groups: animals of group I received the association of acepromazine/midazolam/ketamine and animals of group II acepromazine/ketamine. Heart rate, arterial pressure and intraocular pressure were evaluated before the pre-anesthetic medication, 5 min after the pre-anesthetic medication, 1 min after induction, 1 min after endotracheal intubation and 3 min after the beginning of the inhalatory anesthesia. Statistical analysis showed that the use of ketamine in dogs premedicated with acepromazine or with association of acepromazine and midazolam did not promote any significant change in intraocular pressure values. So we can concluded that ketamine is useful and safe in ophthalmologic procedures.

Key words: intraocular pressure; acepromazine; midazolam; ketamine; dogs

Agradecimentos

A todos os funcionários do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, principalmente a Cledson Lélis dos Santos, pela colaboração e dedicação. À FAPESP pela credibilidade a nós concedida, incentivando mais uma vez o desenvolvimento da pesquisa.

Referências bibliográficas

- Badrinath SK, Vazeery A, McCarthy RJ, Ivankovich AD 1986. The effect of different methods of inducing anesthesia on intraocular pressure. *Anesthesiology* 65: 431-435.
- Couch JA, Eltringham RJ, Magauran DM 1979. The effect of thiopentone and fazadinium on intraocular pressure. *Anaesthesia* 34: 586-591.
- Donlon JV 1993. Anestesia para cirurgia oftálmica e otorrinolaringológica, p. 2001-2023. In RD Miller, *Anestesia*, 3ª ed., Manole, São Paulo.
- Duncalf D, Foldes FF 1973. Effect of anesthetic drugs and muscle relaxants on intraocular pressure. *Internl Ophthalmol Clin* 13: 21-33.
- Farver B, Haskins SC, Patz JD 1986. Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of ketamine in the dog. *Am J Vet Res* 47(3): 631-635.
- Fragen RJ, Hauch T 1981. The effect of midazolam maleate and diazepam on intraocular pressure in adults. *Arzneimittelforsch* 1: 2273-2275.
- Hall LW, Clarke KW 1991. *Veterinary anaesthesia*, 8ed., Bailliere Tindall, London, 394 pp.
- Ivankovich AD, Lowe MJ 1969. Influence of methoxyfluorane and neuroleptanaesthesia on intraocular pressure in man. *Anesth Analg* 48: 933-938.
- Kornblueth W, Aldjemoff L, Magoraf F, Gabbay A 1959. Influence of general anesthesia on intraocular pressure in man. *Arch Ophthalmol* 61: 84-87.
- Massone F 1994. *Anestesiologia veterinária - Farmacologia e técnicas*. 2ª ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 252 pp.
- McGoldrick KE 1993. Anestesia e o olho, p.1265-1286. In PG Barash, BF Cullen, RK Stoelting (eds.) *Tratado de anestesiologia clínica*. Manole, São Paulo.
- Mehta M 1962. General anesthesia on intraocular surgery. *Br J Clin Pract* 16: 339-344.
- Mirakhur RK, Elliott P, Shepherd WFI, Archer DB 1988. Intraocular pressure changes during induction of anaesthesia and tracheal intubation. *Anaesthesia* 43: 54-57.
- Murphy DF 1985. Review article: Anesthesia and intraocular pressure. *Anesth Analg* 64: 520-530.
- Peuler M, Glass DD, Arens JF 1975. Ketamine and intraocular pressure. *Anesthesiology* 43: 575-578.
- Priebs DR, Gum GG, Whitley D, Moore LE 1990. Evaluation of three applanation tonometers in dogs. *Am J Vet Res* 51: 10-47.
- Severin GA 1990. *Veterinary Ophthalmology Notes*, 2.ed. Fort Collins, CO. Apud D Slater 1976. *Fundamentals of veterinary ophthalmology*, 2 ed., WB Saunders Company, California, 106 pp.
- Souri EN 1970. Use of the tonomot applanation tonometer in small animal ophthalmology. *Vet Med Small Animal Clinics* 65: 469.
- Startup FG 1990. Diseases of the canine eye, p.106, Ballière Tindall, London. Apud D Slater 1969. *Fundamentals of veterinary ophthalmology*, 2 ed., WB Saunders Company, California.
- Stefey EP 1996. Inhalation anesthetics, p.297-329. In JC Thurmon, WJ Tranquilli, GJ Benson 1996. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia*. 3 ed., Lea & Febiger, Baltimore.
- Stone HH, Prijot EL 1955. The effect of a barbiturate and paraldehyde on aqueous humor dynamics in rabbits. *Arch Ophthalmol* 54: 834-840.
- Yoshikawa K, Murai Y 1971. The effect of ketamine on intraocular pressure in children. *Anesth Analg* 50: 199-202.