

Efeitos do tramadol sobre a produção lacrimal, a pressão intraocular e o diâmetro pupilar de cães: estudo clínico

Effects of tramadol on tear production, intraocular pressure, and pupil size in dogs: clinical study

Thaís Ruiz^I Thalita Priscila da Silva Peres^{II} Wilma Neres da Silva Campos^I
Eveline da Cruz Boa Sorte^{II} Alexandre Pinto Ribeiro^{III}

RESUMO

Objetivou-se estudar os efeitos da administração sistêmica do tramadol sobre a produção lacrimal, a pressão intraocular (PIO) e o diâmetro pupilar (DP) em cães saudáveis. Os cães foram aleatoriamente tratados com 4mg kg⁻¹ (n=11) e 6mg kg⁻¹ (n=11) de cloridrato de tramadol por via intramuscular. A produção lacrimal (Teste da lágrima de Schirmer; TLS-1), a PIO (tonometria de aplanação) e o DP (paquimetria eletrônica) foram mensurados antes, 30 e 60min após a aplicação do tramadol. Os dados obtidos foram avaliados pelo teste de análise de variância para medidas repetidas (P<0,05). Os parâmetros avaliados antes, aos 30 e aos 60min, em cães tratados, respectivamente, com 4 e 6mg kg⁻¹, foram de: (TLS-1) 22,50±3,38, 21,14±3,94 e 21,09±2,99mm min⁻¹; e 23,05±3,73, 22,64±3,76 e 22,82±3,25mm min⁻¹. (PIO) 18,14±2,68, 17,68±2,59 e 18,23±3,84mmHg; e 19,05±2,27, 18,91±2,74 e 17,64±2,34mmHg. (DP) 6,71±0,65, 7,22±1,42 e 6,90±1,39mm; e 6,25±1,08, 6,80±1,27 e 6,49±0,90mm. Não houve diferença significativa entre os tempos e doses estudadas para quaisquer variáveis. Nas condições deste estudo, o tramadol não alterou a produção lacrimal, a PIO e o DP de cães, podendo ser utilizado como analgésico pré-operatório em cirurgias intraoculares e no controle da dor oriunda de qualquer etiologia em pacientes acometidos por uveíte, glaucoma e ceratoconjuntivite seca.

Palavras-chave: opioide, analgésico, miose, ceratoconjuntivite seca.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the effects of tramadol on tear production, intraocular pressure (IOP) and pupil diameter (PD) in healthy dogs. Dogs were randomly assigned to receive 4mg kg⁻¹ (n=11) and 6mg kg⁻¹ (n=11) of tramadol hydrochloride intramuscularly. Tear production (Schirmer tear test, STT-1), IOP (applanation tonometry) and the PD (electronic pachymetry)

were assessed before, 30 and 60 minutes after administration of tramadol. Data were compared by analysis of variance for repeated measures (P<0.05). Parameters evaluated before, at 30 and 60min, in dogs treated with 4 and 6mg kg⁻¹, were respectively: (STT-1) 22.50±3.38, 21.14±3.94 and 21.09±2.99mm min⁻¹; and 23.05±3.73, 22.64±3.76 and 22.82±3.25mm min⁻¹. (IOP) 18.14±2.68, 17.68±2.59 and 18.23±3.84mmHg; and 19.05±2.27, 18.91±2.74 and 17.64±2.34mmHg. (PD) 6.71±0.65, 7.22±1.42 and 6.90±1.39mm; and 6.25±1.08, 6.80±1.27 and 6.49±0.90mm. All parameters evaluated did not change significantly among time points and dose regimen. Based on the conditions under which the experiments were conducted, tramadol did not affect tear production, IOP and PD in dogs, and could be used as a preoperative analgesic for intraocular surgery and pain control for any cause in patients affected by uveitis, glaucoma and keratoconjunctivitis sicca.

Key words: opioid, analgesic, miosis, keratoconjunctivitis sicca.

INTRODUÇÃO

O tramadol (4, fenilpiperidina) é um analgésico de ação central, o qual estruturalmente está relacionado à morfina e à codeína. O agente produz antinocicepção por dois mecanismos de ação diferentes e independentes, mas sinérgicos: age como agonista opioide μ e inibe a recaptação neuronal de norepinefrina e serotonina (RAFFA et al., 1992).

Em cães, o tramadol reduz a concentração alveolar mínima do sevoflurano sem induzir efeitos deletérios cardiocirculatórios (ITAMI et al., 2012), além de produzir analgesia satisfatória

^IPrograma de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Agronomia, Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEVZ), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brasil.

^{II}Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária, FAMEVZ, UFMT, Cuiabá, MT, Brasil.

^{III}Departamento de Clínica Médica Veterinária, FAMEVZ, UFMT, Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, 78060-900, Boa Esperança, Cuiabá, MT, Brasil. E-mail: alexandre.aleribs@gmail.com. Autor para correspondência.

no pós-operatório de cirurgias de castração e de mandibulectomia (ALMEIDA et al., 2010; MARTINS, 2010; MASTROCINQUE et al., 2012). Experimentalmente, o fármaco também eleva o limiar nociceptivo em cães e comparativamente à morfina e ao remifentanil, é menos imunossupressor (KUKANICH & PAPICH, 2011).

Nos pacientes acometidos por glaucoma e uveíte, alterações farmacológicas na pressão intraocular (PIO) e no diâmetro pupilar (DP) podem induzir efeitos colaterais danosos ao bulbo ocular. No glaucoma, midríase farmacológica promove estreitamento do ângulo iridocorneal, impedindo a drenagem de humor aquoso, sustentando a PIO já elevada (DULAURENT et al., 2012). Nas uveítes, redução da PIO ou do DP auxiliam na sustentação da atalamia (câmara anterior rasa), favorecendo a formação de sinéquias, reduzindo consequentemente a drenagem de humor aquoso e predispondo a instalação de glaucoma secundário (RIBEIRO et al., 2007). Ademais, fármacos capazes de reduzir o DP no período pré-operatório de cães submetidos à facectomias são contra-indicados, devido à dificuldade ao acesso à lente opacificada (LAUS et al., 2009). Sabe-se que a morfina e a hidromorfona reduzem o DP de forma significativa em cães (LEE & WANG, 1975; STEPHAN et al., 2003), mas a hidromorfonona não altera a PIO (STEPHAN et al., 2003).

A ceratoconjuntivite seca (CCS) pode ser causada por deficiências qualitativas ou quantitativas do filme pré-corneal. Sua deficiência é mais corriqueira em cães e promove sinais de desconforto e danos à superfície ocular (RIBEIRO et al., 2008; WILLIAMS, 2008). A principal causa da CCS é imunomediada, mas a administração de fármacos anti-inflamatórios, sulfonamidas, atropina e anestésicos voláteis reduzem ou até mesmo interrompem a produção lacrimal de maneira irreversível (RIBEIRO et al., 2008). Admite-se que agentes opioides possam reduzir a produção lacrimal transitoriamente em cães saudáveis (SANCHEZ et al., 2006; MOUNEY et al., 2011).

Um estudo realizado em cães sugeriu que a administração sistêmica de tramadol poderia ser mais eficiente no controle da dor corneal, comparativamente à nalbufina (CLARK et al., 2011). Demonstrou-se que a administração de 2mg kg⁻¹ de tramadol não alterou a produção lacrimal e o DP de cães saudáveis (SANTOS et al., 2013). Porém, os possíveis efeitos do tramadol sobre a PIO nunca foram relatados. Considerando-se que, em Medicina Veterinária, sua posologia varia de um até 10mg kg⁻¹, (MCMILLAN et al., 2008; KUKANICH & PAPICH, 2004), objetivou-se estudar os efeitos sistêmicos do

tramadol, administrado em diferentes doses, sobre a PIO, a produção lacrimal e o DP de cães saudáveis.

MATERIAL E MÉTODOS

Selecionaram-se para a pesquisa vinte e dois cães saudáveis (12 machos e 10 fêmeas), não-castrados, com idade média de 2,04±1,32 anos, peso médio de 9,10±8,34kg e raças variadas (sem raça definida 7, Poodle 7, Fox paulista 2, Buldog francês 1, Yorkshire Terrier 1, Schnauzer 1, Lhasa apso 1, Labrador 1 e Dálmata 1).

Foram incluídos cães sem alteração no exame físico (auscultação cardiopulmonar, temperatura retal, tempo de preenchimento capilar), laboratorial (hemograma completo, dosagem sérica da alaninoaminotransferase e creatinina) e oftálmico (teste da lágrima de Schirmer, reflexos pupilares direto e consensual, biomicroscopia em lâmpada de fenda, tonometria de aplanção digital, oftalmoscopia indireta e teste de tingimento com fluoresceína).

Dois grupos distintos, com 11 animais em cada, foram aleatoriamente formados. O primeiro grupo recebeu 4mg kg⁻¹ e o segundo, 6mg kg⁻¹ de cloridrato de tramadol (Tramal®, Cristália São Carlos, 50mg mL⁻¹) por via intramuscular.

A produção lacrimal, a PIO e o DP foram mensurados imediatamente antes, 30 e 60 minutos após a administração do tramadol. A produção lacrimal foi avaliada utilizando-se o teste da lágrima de Schirmer-1 (TLS-1), no qual uma tira milimetrada de papel especial foi inserida no fórnice conjuntival ventral durante um minuto, sem a instilação de colírio anestésico (Teste de Schirmer, Ophthalmos, São Paulo, Brasil). Ato contínuo, a PIO foi aferida por tonometria de aplanção digital (Tono-pen® XL, Medtronic Solan, Filadélfia, Estados Unidos), considerando-se apenas os valores apresentados pelo aparelho com desvio padrão igual a 5%, sem o uso de colírio anestésico. Posteriormente, mensurou-se o DP, posicionando a abertura de um paquímetro digital (Paquímetro digital, Lee tools®, Xangay, China), com precisão de 0,03mm sobre a córnea, com a cabeça apontando para o teto da sala. Todas as avaliações foram realizadas entre as 8 e 16 horas pelo mesmo examinador, em um estudo cego, em uma sala com luminosidade entre 558-561 lux e temperatura entre 21-22°C (THDL-400, Instrutherm®, São Paulo, Brasil). A presença ou ausência de possíveis efeitos adversos como sialorreia, êmese, sedação ou convulsões, também foram averiguados.

Verificou-se a normalidade dos dados pelo teste de *Kolmogorov Smirnov* (P>0,10).

Posteriormente, a média entre olhos direito e esquerdo de cada cão para todos os parâmetros (TLS-1, PIO, DP) foram avaliadas ao teste de análise de variância para medidas repetidas (PRISM 4.0®, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA), considerando significativo $P < 0,05$.

RESULTADOS

Todos os dados apresentaram distribuição normal ($P > 0,10$) e os resultados encontram-se expressos em média \pm desvio padrão. Não houve diferença significativa entre os tempos e as doses estudadas relativamente ao TLS-1 ($P = 0,17$), a PIO ($P = 0,57$) e ao DP ($P = 0,36$). Não foi observada qualquer reação adversa ao fármaco.

Os resultados de todos os parâmetros avaliados encontram-se descritos na tabela 1.

DISCUSSÃO

Considerando que em cães a posologia do tramadol varia de um a 10 mg kg^{-1} (MCMILLAN et al., 2008; KUKANICH & PAPICH, 2011), optou-se, na presente pesquisa, pela escolha de duas doses intermediárias (4 e 6 mg kg^{-1}).

Na cirurgia de catarata, protocolos anestésicos e analgésicos que não alterem a PIO e o DP são imprescindíveis (GROSS & GIULIANO, 2007). No presente estudo, ambas as doses de tramadol não alteraram o DP de cães saudáveis, decorridos 30 e 60 minutos de sua administração. Em estudo similar, no qual apenas 2 mg kg^{-1} de tramadol foi utilizado em cães, também não se observou alteração nesse parâmetro

Tabela 1 - Valores^a do teste da lágrima de Schirmer-1 (TLS-1), da pressão intraocular (PIO) e do diâmetro pupilar (DP), antes e decorridos 30 e 60 minutos da administração intramuscular de 4 e 6 mg kg^{-1} de tramadol.

Tempo	Tramadol 4 mg kg^{-1}	Tramadol 6 mg kg^{-1}
	TLS-1 (mm/minuto)	TLS-1 (mm/minuto)
Antes	22,50 \pm 3,38	23,05 \pm 3,73
30 minutos	21,14 \pm 3,94	22,64 \pm 3,76
60 minutos	21,09 \pm 2,99	22,82 \pm 3,25
	PIO (mmHg)	PIO (mmHg)
Antes	18,14 \pm 2,68	19,05 \pm 2,27
30 minutos	17,68 \pm 2,59	18,91 \pm 2,74
60 minutos	18,23 \pm 3,84	17,64 \pm 2,34
	DP (mm)	DP (mm)
Antes	6,71 \pm 0,65	6,25 \pm 1,08
30 minutos	7,22 \pm 1,42	6,80 \pm 1,27
60 minutos	6,90 \pm 1,39	6,49 \pm 0,90

^aANOVA para medidas repetidas ($P > 0,05$).

em 20, 40 e 60 minutos após a administração do fármaco (SANTOS et al., 2013). Já em humanos, o tramadol também não alterou o DP 30 e 60 minutos após sua administração intravenosa; sendo que miose significativa foi observada, decorridos 150 minutos de sua administração (KNAGGS et al., 2004). Em outro estudo, também conduzido em humanos, o tramadol induziu miose em 69,6% e midríase em 30,4% dos indivíduos avaliados, após duas horas de sua administração. Tais efeitos podem ser atribuídos a alterações na expressão do gene CYP2D6, responsável pela formação do metabólito ativo, o O-desmetiltramadol. Esse metabólito primário interage com o receptor μ em uma ligação 200 vezes mais potente que a do próprio tramadol (MATOUSKOVA et al., 2011).

Em nossa pesquisa, os períodos de avaliação se basearam, respectivamente, no pico de maior concentração plasmática do O-desmetiltramadol (30 minutos), em sua meia vida (60 minutos), quando administrado pela via intravenosa em cães (MCMILLAN et al., 2008), e ao tempo que comumente é empregado no preparo de pacientes para indução anestésica e início de cirurgias intraoculares. Considerando que as alterações no DP observadas em seres humanos, geralmente, se iniciaram decorridos 120 minutos da administração do fármaco (KNAGGS et al., 2004; MATOUSKOVA et al., 2011; STOOPS et al., 2013), admite-se que outros estudos com avaliações mais longas possam demonstrar alterações no DP de cães submetidos ao uso do tramadol.

Relativamente à produção lacrimal, as doses de 4 e 6 mg kg^{-1} não alteraram a produção lacrimal em nenhum dos períodos avaliados (30 e 60 minutos). Resultados similares foram observados nos mesmos períodos após a administração isolada de 2 mg kg^{-1} de tramadol em cães (SANTOS et al., 2013). Todavia, SANTOS et al. (2013) constataram que a combinação tramadol/acepromazina reduziu significativamente a produção lacrimal. Admite-se que o uso isolado do butorfanol produz leve diminuição na produção lacrimal de cães e que, apenas quando combinado à xilazina, o agente é capaz de reduzir significativamente os valores do TLS-1 nessa espécie (DODAM et al., 1998). Em outro estudo realizado em cães, observou-se que a produção lacrimal diminuiu significativamente após a administração intramuscular de 1 mg kg^{-1} de morfina, quando comparada aos valores basais e ao grupo placebo (MOUNEY et al., 2011). Frente aos resultados aqui apresentados, sugere-se que cães portadores de ceratoconjuntivite seca sejam tratados/pré-medicados com tramadol ao invés de morfina ou butorfanol em casos de cirurgia ou no tratamento da dor.

Embora variações entre diferentes raças possam ocorrer, admite-se que os valores basais relativos à produção lacrimal, da PIO e do DP são similares àqueles descritos na literatura veterinária e não interferiram na interpretação dos resultados (RIBEIRO et al., 2008; DULAURENT et al., 2012; SANTOS et al., 2013).

Considerando que os efeitos da anestesia tópica em cães duram em média 20 minutos após a primeira instilação e que a aplicação continuada pode elevar o tempo de ação, optou-se, na presente pesquisa, por não utilizar colírio anestésico para aferição da PIO (DOUET et al., 2013). Dessa forma, valores do TLS-1 puderam ser aferidos, ao invés do TLS-2, o qual é bem menos utilizado na rotina clínica (RIBEIRO et al., 2008). Admite-se que a ausência de colírio anestésico não prejudicou a aferição da PIO, pois reportou-se não haver diferença significativa entre os valores desse parâmetro em cães submetidos ou não à anestesia tópica (KIM et al., 2013).

Não há relatos na literatura sobre os efeitos isolados de diferentes opioides sobre a PIO de cães. Apesar de reduzir a PIO, a morfina tem como potencial efeito adverso a êmese, ato que incita o aumento da PIO (GROSS & GIULIANO, 2007). Em coelhos, a instilação ocular de morfina ($100\mu\text{g } 30\mu\text{L}^{-1}$) reduz significativamente a PIO por até 6 horas, sendo sua ação mediada pela liberação endógena de óxido nítrico e monóxido de carbono (STAGNI et al., 2010). Os resultados aqui apresentados permitem sugerir que as doses de 4 e 6mg kg^{-1} de tramadol não alteram os valores de PIO de cães saudáveis no intervalo de 30 e 60 minutos após sua administração.

Os principais efeitos adversos do tramadol em cães são sialorreia, êmese, sedação, convulsões (GRUBB, 2010). Apesar da sua fraca interação com o receptor opioide μ , que confere a redução de efeitos colaterais, no homem, reportaram alta incidência (30 a 50%) de náusea e vômito com o uso desse analgésico (SUDHEER et al., 2007; JIA et al., 2010), sobretudo após administração intravenosa e em doses elevadas (MCMILLAN et al., 2008). PAOLOZZI et al. (2011) também observaram uma alta taxa de vômito em cães após o uso do tramadol a 4mg kg^{-1} pela via intravenosa, em comparação com o grupo de 2mg kg^{-1} . Acredita-se que tal efeito possa estar relacionado ao incremento da dose, conforme relatado por KUKANICK & PAPICH (2004). Entretanto, no presente estudo, acredita-se que esse efeito adverso não foi observado, em decorrência da via de administração ter sido a intramuscular ao invés da intravenosa.

CONCLUSÃO

Nas condições deste estudo, o tramadol não alterou a produção lacrimal, a pressão intraocular e o diâmetro pupilar de cães, podendo ser utilizado como analgésico pré-operatório em cirurgias intraoculares e no controle da dor oriunda de qualquer etiologia, em pacientes acometidos por uveíte, glaucoma ou ceratoconjuntivite seca.

COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

A pesquisa teve aprovação do Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) (protocolo nº 23708.029693/12-7).

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, R.M. et al. Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchiectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.37, n.6, p.542-549, 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2995.2010.00563.x/abstract>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1111/j.1467-2995.2010.00563.x.
- CLARK, J.S. et al. Evaluation of topical nalbuphine or oral tramadol as analgesics for corneal pain in dogs: a pilot study. **Veterinary Ophthalmology**, v.14, n.6, p.358-364, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-5224.2011.00883.x/abstract>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1111/j.1463-5224.2011.00883.x.
- DODAM, J.R. et al. Effects of intramuscular sedative and opioid combinations on tear production in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.1, n.1, p.57-59, 1998. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1463-5224.1998.00005.x/abstract>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1046/j.1463-5224.1998.00005.x.
- DOUET, J.Y. et al. Degree and duration of corneal anesthesia after topical application of 0.4% oxybuprocaine hydrochloride ophthalmic solution in ophthalmically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.74, n.10, p.1321-1326, 2013. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.74.10.1321?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.2460/ajvr.74.10.1321.
- DULAURENT, T. et al. Effect of mydriasis induced by topical instillations of 0.5% tropicamide on the anterior segment in normotensive dogs using ultrasound biomicroscopy. **Veterinary Ophthalmology**, v.15, Sup.1, p.8-13, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463224.2011.00898.x/abstract?jsessionid=602D3C50D2DE28315A46593CA83D8491.f02t02>>. Acesso em: 09 jul. 2014. doi: 10.1111/j.1463-5224.2011.00898.x.
- GROSS, M.E.; GIULIANO, E. Ocular patients. In: TRANQUILLI, W.J et al. **Lumb & Jones veterinary anesthesia and analgesia**. 4.ed. Filadélfia: Wiley-Blackwell, 2007. p.943-954.

- GRUBB, T. What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain? **Topics in Companion Animal Medicine**, v.25, n.1, p.10-19, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1938973609000774>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1053/j.tcam.2009.10.001.
- ITAMI, T. et al. Cardiovascular effects of tramadol in dogs anesthetized with sevoflurane. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.73, n.12, p.1603-1609, 2012. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/73/12/73_11-0227/_article>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1292/jvms.11-0227.
- JIA, D.L. et al. A small-dose naloxone infusion alleviates nausea and sedation without impacting analgesia via intravenous tramadol. **Chinese Medical Journal**, v.123, p.1695-1698, 2010. Disponível em: <http://www.cmj.org/ch/reader/view_abstract.aspx?volume=123&issue=13&start_page=169>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.13.015.
- KIM, J. et al. Effect of topical anesthesia on evaluation of corneal sensitivity and intraocular pressure in rats and dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.16, n.1, p.43-46, 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-5224.2012.01020.x/abstract?jsessionid=B0C86308318A3CBFB4FC9A0754E9B1E2.f01t01>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1111/j.1463-5224.2012.01020.x.
- KNAGGS, R.D. et al. The pupillary effects of intravenous morphine, codeine, and tramadol in volunteers. **Anesthesia & Analgesia**, v.99, p.108-112, 2004. Disponível em: <<http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/pages/articleviewer.aspx?year=2004&issue=07000&article=00023&type=abstract>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1213/01.ANE.0000116924.16535.BA.
- KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**, v.72, n.2, p.256-262, 2011. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.72.2.256?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.2460/ajvr.72.2.256.
- KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.27, n.4, p.239-246, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2004.00578.x/abstract>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00578.x.
- LAUS, J.L. et al. Afecções da lente: manejo cirúrgico. In: _____. **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e em gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p.133-149.
- LEE, H.K.; WANG, S.C. Mechanism of morphine-induced miosis in the dog. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.2, p.415-431, 1975. Disponível em: <<http://jpet.aspetjournals.org/content/192/2/415.long>>. Acesso em: 07 maio 2014.
- MARTINS, T.L. et al. Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. **American Journal of Veterinary Research**, v.71, n.9, p.1019-1026, 2010. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.71.9.1019?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.2460/ajvr.71.9.1019.
- MASTROCINQUE, S. et al. Comparison of epidural and systemic tramadol for analgesia following ovariohysterectomy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.48, p.310-319, 2012. Disponível em: <<http://www.jaaha.org/content/48/5/310.full.pdf+html>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5795.
- MATOUSKOVA, O. et al. Pupillometry in healthy volunteers as a biomarker of tramadol efficacy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.36, n.4, p.513-517, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.2010.01203.x/abstract>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01203.x.
- McMILLAN, C.J. et al. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.72, n.4, p.325-331, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2442675/pdf/cjvr72_pg325.pdf>. Acesso em: 07 maio 2014.
- MOONEY, M.C. et al. Effects of acepromazine maleate or morphine on tear production before, during, and after sevoflurane anesthesia in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.72, n.11, p.1427-1423, 2011. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.72.11.1427?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.2460/ajvr.72.11.1427.
- PAOLOZZI, R.J. et al. Diferentes doses de tramadol em cães: ações analgésicas, sedativas e sobre o sistema cardiorrespiratório. **Ciência Rural**, v.41, n.8, p.1417-1423, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v41n8/a8211cr3932.pdf>. Acesso em: 09 jul. 2014. doi: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782011000800019>>.
- RAFFA, R.B. et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.260, n.1, p.275285, 1992. Disponível em: <<http://jpet.aspetjournals.org/content/260/1/275.long>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 0022-3565/92/2601.0275\$03.00/O.
- RIBEIRO, A.P. et al. Qualitative and quantitative tear film abnormalities in dogs. **Ciência Rural**, v.38, n.2, p.568-575, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v38n2/a48v38n2.pdf>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1590/S0103-84782008000200048.
- RIBEIRO, A.P. et al. Síndrome glaucomatosa em cães – parte 2. **Ciência Rural**, v.37, n.6, p.1828-1835, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v37n6/a54v37n6.pdf>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1590/S0103-84782007000600054.
- SANCHEZ, R.F. et al. Effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol on Schirmer tear test I readings in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.9, n.1, p.33-37, 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-5224.2005.00432.x/abstract>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1111/j.1463-5224.2005.00432.x.
- SANTOS, P.H.A. et al. Comparison of pupil diameter and tear production in dogs treated with acepromazine, tramadol and their combination. **Revista Ceres**, v.60, n.2, p.166-172, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_

arttext&pid=S0034-737X2013000200004>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1590/S0034-737X2013000200004.

STAGNI, E. et al. Morphine-induced ocular hypotension is modulated by nitric oxide and carbon monoxide: role of mu3 receptors. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v.26, n.1, p.31-35, 2010. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jop.2009.0081>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1089/jop.2009.0081.

STEPHAN, D.D. et al. Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.6, n.1, p.73-76, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1463-5224.2003.00273.x/abstract>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1046/j.1463-5224.2003.00273.x.

STOOPS, W.W. et al. Miotic and subject-rated effects of therapeutic doses of tapentadol, tramadol, and hydromorphone in occasional opioid users. **Psychopharmacology**, v.228, n.2, p.255-262, 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-013-3031-y>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: m10.1007/s00213-013-3031-y.

SUDHEER, P.S. et al. Comparison of the analgesic efficacy and respiratory effects of morphine, tramadol and codeine after craniotomy. **Anaesthesia**, v.62, n.6, p.555-560, 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2007.05038.x/abstract>>. Acesso em: 07 maio 2014. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05038.x.

WILLIAMS, D. Immunopathogenesis of keratoconjunctivitis sicca in the dog. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.38, n.2, p.251-268, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561607001477>>. Acesso em: 09 jul. 2014. doi: 10.1016/j.cvsm.2007.12.002.