

INFLUENCIA DE HIPNALGÉSICOS NA PRESSÃO INTRA-OCULAR DO COELHO

JORGE ALBERTO FONSECA CALDEIRA — S. PAULO

(Continuação do n.º 3)

A dose de 10 mg/kg, administrada na veia, não provocou alteração significativa da PIO. Com a dose de 15 mg/kg, houve elevação tensional significativa, apenas no tempo 20 minutos; nos demais tempos, instalou-se hipotensão significativa. Com a dose de 20 mg/kg, houve hipotensão que se prolongou por todo o período de observação. Com a administração local, houve elevação significativa da PIO nos tempos 20 e 120 minutos, diminuição significativa nos tempos 60 e 80 minutos e não houve alteração significativa nos demais tempos.

Grupo IV — Experiências realizadas com a petidina.

Os animais receberam a droga de acordo com o mesmo modelo de programação.

Os valores da PIO, em mm Hg, estão na Tabela IV — A. Os valores diferenciais em relação ao grupo controle, no mesmo tempo, se acham na Tabela IV — B. As Tabelas IV — C, IV — D, IV — E e IV — F apresentam a análise de variância para cada dose, baseada nos valores diferenciais. O Gráfico 4 exibe as curvas calculadas nos valores diferenciais em relação ao grupo controle. O Quadro geral ⁹⁷ (pág. 29) mostra os resultados do teste de contraste, realizado pelo método de Tukey.

* Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no concurso para Docência-Livre de Clínica Oftalmológica.
51 - Junho - 1965

TABELA IV — A

Valores da pressão intra-ocular (em mm Hg) de coelhos que receberam petidina por administração venosa ou local

Dose	Ólho	T e m p o							
		0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100min.	120 min.	140 min.
10 mg/kg (adm. nistração venosa)	1	18,86	5,87	6,46	12,23	13,35	15,88	13,35	14,57
	2	18,86	7,10	7,79	13,35	14,57	15,88	15,88	15,88
	3	14,57	14,57	13,35	11,20	8,54	9,36	9,36	9,36
	4	14,57	15,88	12,23	10,24	9,36	11,20	9,36	11,20
	5	17,30	15,88	12,23	10,24	11,20	10,24	14,57	15,88
	6	18,86	14,57	13,35	11,20	10,24	11,20	15,88	15,88
	Total	103,03	73,87	65,41	68,46	67,26	73,76	78,40	82,77
Média	17,17	12,31	10,90	11,41	11,21	12,29	13,06	13,79	
15 mg/kg (adm. nistração venosa)	1	15,88	9,36	13,35	13,35	14,57	13,35	10,24	12,23
	2	17,30	9,36	14,57	13,35	14,57	14,57	12,23	14,57
	3	20,55	8,54	12,23	14,57	14,57	14,57	15,88	15,88
	4	20,55	9,36	11,20	12,23	14,57	14,57	17,30	17,30
	5	18,86	12,23	20,55	20,55	20,55	15,88	17,30	17,30
	6	20,55	10,24	15,88	18,86	17,30	17,30	18,86	17,30
	Total	113,69	59,09	87,78	92,91	96,13	90,24	91,81	94,58
Média	17,17	12,31	10,90	11,41	11,21	12,29	13,06	13,79	
20 mg/kg (adm. nistração venosa)	1	14,57	3,96	3,96	7,10	9,36	11,20	13,35	13,35
	2	14,57	3,96	4,85	7,79	11,20	12,23	13,35	14,57
	3	17,30	3,96	7,10	4,85	6,46	8,54	12,23	13,35
	4	17,30	4,85	7,10	5,87	7,10	10,24	12,23	13,35
	5	20,55	7,10	8,54	5,87	5,87	8,54	12,23	14,57
	6	20,55	7,10	8,54	6,46	7,10	9,36	11,20	14,57
	Total	104,84	30,93	40,09	37,94	47,09	60,11	74,59	83,76
Média	17,47	5,15	6,68	6,32	7,84	10,01	12,43	13,96	
11 gotas em c/ólho (solução a 5%)	1	12,23	12,23	12,23	12,23	13,35	14,57	13,35	13,35
	2	12,23	13,35	12,23	12,23	13,35	14,57	13,35	12,23
	3	12,23	13,35	12,23	11,20	12,23	11,20	10,24	10,24
	4	12,23	13,35	12,23	11,20	11,20	13,35	11,20	11,20
	5	14,57	13,35	13,35	13,35	14,57	15,88	13,35	13,35
	6	14,57	14,57	13,35	15,88	14,57	14,57	14,57	13,35
	Total	78,06	80,20	75,62	76,09	79,27	84,14	76,06	73,72
Média	13,01	13,36	12,60	12,68	13,21	14,02	12,67	12,28	

TABELA IV — B

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) de coelhos que receberam petidina por administração venosa ou local

Dose	Ôlho	T e m p o							
		0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100min.	120 min.	140 min.
10 mg/kg (administração venosa)	1	- 0,01	-11,35	-10,39	- 5,18	- 3,70	- 1,10	- 2,97	- 2,01
	2	- 0,01	-10,12	- 9,06	- 4,06	- 2,48	- 1,10	- 0,44	- 0,70
	3	- 4,30	- 2,65	- 3,50	- 6,21	- 8,51	- 7,62	- 6,96	- 7,22
	4	- 4,30	- 1,34	- 4,62	- 7,17	- 7,69	- 5,78	- 6,96	- 5,38
	5	- 1,57	- 1,34	- 4,62	- 7,17	- 5,85	- 6,74	- 1,75	- 0,70
	6	- 0,01	- 2,65	- 3,50	- 6,21	- 6,81	- 5,78	- 0,44	- 0,70
	Total	-10,20	-29,45	-35,69	-36,00	-35,04	-28,12	-29,52	-16,71
Média	- 1,70	- 4,90	- 5,94	- 6,00	- 5,84	- 4,68	- 3,25	- 27,8	
15 mg/kg (administração venosa)	1	- 2,99	- 7,86	- 3,50	- 4,06	- 2,48	- 3,63	- 6,08	- 4,35
	2	- 1,57	- 7,86	- 2,28	- 4,06	- 2,48	- 2,41	- 4,09	- 2,01
	3	+ 1,68	- 8,68	- 4,62	- 2,84	- 2,48	- 2,41	- 0,44	- 0,70
	4	+ 1,68	- 7,86	- 5,65	- 5,18	- 2,48	- 2,41	+ 0,98	+ 0,72
	5	- 0,01	- 4,99	+ 3,70	+ 3,14	+ 3,50	- 1,10	+ 0,98	+ 0,72
	6	+ 1,68	- 6,98	- 0,97	+ 1,45	+ 0,25	+ 0,32	+ 2,54	+ 0,72
	Total	+ 0,47	-44,23	-13,32	-11,55	- 6,17	-11,64	- 6,11	- 4,90
Média	+ 0,07	- 7,37	- 2,22	- 1,92	- 1,02	- 1,94	- 1,01	- 0,81	
20 mg/kg (administração venosa)	1	- 4,30	-13,26	-12,89	-10,31	- 7,69	- 5,78	- 2,97	- 3,23
	2	- 4,30	-13,26	-12,00	-10,31	- 5,85	- 4,75	- 2,97	- 3,23
	3	- 1,57	-13,26	- 9,75	-12,56	-10,59	- 8,44	- 4,09	- 3,23
	4	- 1,57	-12,37	- 9,75	-11,54	- 9,95	- 6,74	- 4,09	- 3,23
	5	+ 1,68	-10,12	- 8,31	-11,54	-11,18	- 8,44	- 4,09	- 2,01
	6	+ 1,68	-10,12	- 8,31	-10,95	- 9,95	- 7,62	- 5,12	- 2,01
	Total	- 8,38	-72,39	-61,01	-67,21	-55,21	-41,77	-23,33	-15,72
Média	- 1,39	-12,06	-10,16	-11,20	- 9,20	- 6,96	- 3,88	- 2,62	
II gotas em c/ôlho (solução a 5%)	1	- 6,64	- 4,99	- 4,62	- 5,18	- 3,70	- 2,41	- 2,97	- 3,23
	2	- 6,64	- 3,87	- 4,62	- 5,18	- 3,70	- 2,41	- 2,97	- 4,35
	3	- 6,64	- 3,87	- 4,62	- 6,21	- 4,82	- 5,78	- 6,08	- 6,34
	4	- 6,64	- 3,87	- 4,62	- 6,21	- 5,85	- 3,63	- 5,12	- 5,38
	5	- 4,30	- 3,87	- 3,50	- 4,06	- 2,48	- 1,02	- 2,97	- 3,23
	6	- 4,30	- 2,65	- 3,50	- 1,53	- 2,48	- 2,41	- 1,75	- 3,23
	Total	-35,16	-23,12	-25,48	-28,37	-23,03	-17,66	-21,86	-25,75
Média	- 5,86	- 3,85	- 4,24	- 4,72	- 3,83	- 2,94	- 3,64	- 4,29	

TABELA IV — C

Análise de variância de dados da Tabela IV — B referentes à administração intravenosa de 10 mg/kg de petidina

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	111,50	7	15,92	1,94
Entre olhos	46,28	5	9,25	1,13
Resíduo	286,32	35	8,18	
Total	444,11	47	9,44	

TABELA IV — D

Análise de variância de dados da Tabela IV — B referentes à administração intravenosa de 15 mg/kg de petidina

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	219,19	7	31,31	10,33 *
Entre olhos	152,37	5	30,47	10,05 *
Resíduo	106,02	35	3,02	
Total	477,59	47	10,16	

* Significante para 5%.

TABELA IV—E

Análise de variância de dados da Tabela IV—B referentes à administração intravenosa de 20 mg/kg de petidina

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	709,06	7	101,29	18,02 *
Entre olhos	11,23	5	2,24	0,39
Resíduo	196,68	35	5,61	
Total	916,98	47	19,51	

* Significante para 5%.

TABELA IV—F

Análise de variância de dados da Tabela IV—B referentes à administração local de II gotas de solução de petidina a 5%

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	31,08	7	4,44	6,66 *
Entre olhos	47,50	5	9,50	14,25 *
Resíduo	23,32	35	0,66	
Total	101,91	47	2,16	

* Significante para 5%.

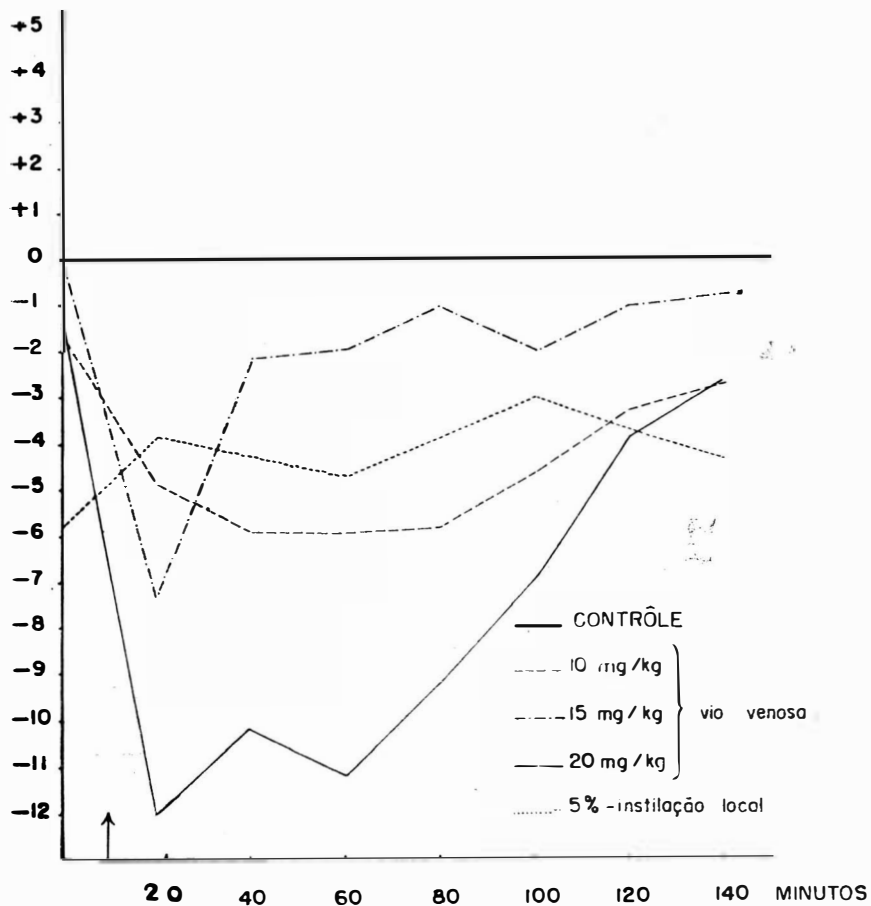


GRÁFICO 4. Efeito da petidina, administrada por via venosa ou localmente, na pressão intra-ocular do coelho. Na ordenada, diferenças entre as médias das pressões obtidas, nos animais que receberam a droga e nos do grupo controle; na abcissa, tempo em minutos. A seta indica o momento da administração da droga.

A administração intravenosa de petidina, na dose de 10 mg/kg, não provocou alteração significativa da PIO. Na dose de 15 mg/kg, instalou-se hipotensão significativa nos tempos 20 e 40 minutos, enquanto, nos demais, a tensão não se modificou de modo significativo. Com a dose de 20 mg/kg, hipotensão significativa foi verificada nas cinco primeiras medidas, enquanto nas duas últimas a PIO não se alterou significativamente. Com a administração local, houve elevação significativa durante todo o período de observação.

Grupo V — Experiências realizadas com a dextromoramida.

Os animais receberam a droga de acordo com o mesmo modelo de programação.

A Tabela V—A exibe os valores da PIO em mm Hg. Os valores diferenciais em relação ao grupo controle, no mesmo tempo, encontram-se na Tabela V—B. As tabelas V—C, V—D e V—E apresentam a análise de variância para cada dose, baseada nos valores diferenciais. O Gráfico 5 mostra as curvas calcadas nos valores diferenciais em relação ao grupo controle. O Quadro geral 97 (pág. ~~20~~) apresenta os resultados do teste de contraste, realizado pelo método de Tukey.

TABELA V — A

Valores da pressão intraocular (em mm Hg) de coelhos que receberam dextromoramida por administração venosa ou local

Dose	Ôlho	T e m p o							
		0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100min.	120 min.	140 min.
0,10 mg/kg (administração venosa)	1	18,86	17,30	14,57	14,57	15,88	15,88	14,57	15,88
	2	18,86	17,30	14,57	14,57	14,57	15,88	15,88	15,88
	3	12,23	12,23	12,23	12,23	12,23	12,23	11,20	12,23
	4	12,23	13,35	12,23	12,23	12,23	11,20	11,20	11,20
	5	17,30	14,57	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	15,88
	6	14,57	11,20	15,88	14,57	14,57	15,88	15,88	14,57
	Total	107,08	98,23	90,82	96,34	94,58	110,44	104,35	107,97
Média	15,67	14,37	14,46	14,24	14,46	14,72	14,33	14,27	
0,25 mg/kg (administração venosa)	1	15,88	15,88	15,88	17,30	15,88	17,30	15,88	17,30
	2	17,30	14,57	15,88	18,86	17,30	18,86	15,88	17,30
	3	22,38	17,30	17,30	17,30	17,30	20,55	20,55	20,55
	4	22,38	17,30	17,30	17,30	17,30	20,55	18,86	20,55
	5	14,57	15,88	12,23	12,23	12,23	15,88	15,88	14,57
	6	14,57	17,30	12,23	13,35	14,57	17,30	17,30	17,30
	Total	94,05	85,95	86,78	85,47	86,78	88,37	86,03	85,64
Média	17,84	16,37	15,13	16,05	15,76	18,40	17,39	17,99	
II gotas em c/ôlho (solução a 0,69%)	1	17,30	17,30	15,88	13,35	15,88	15,88	17,30	17,30
	2	17,30	20,55	15,88	13,35	15,88	15,88	17,30	17,30
	3	20,55	22,38	17,30	17,30	18,86	18,86	18,86	20,55
	4	20,55	22,38	17,30	15,88	17,30	20,55	17,30	18,86
	5	22,38	22,38	18,86	18,86	17,30	17,30	18,86	20,55
	6	22,38	22,38	18,86	18,86	18,86	20,55	20,55	17,30
	Total	120,46	127,37	104,08	97,60	104,08	109,02	110,17	111,86
Média	20,07	21,22	17,34	16,26	17,34	18,17	18,36	18,64	

TABELA V — B

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) de coelhos que receberam dextromoramide por administração venosa ou local

Dose	Ôlho	T e m p o							
		0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100min.	120 min.	140 min.
0,10 mg/kg (administração venosa)	1	- 0,01	+ 0,08	- 2,28	- 2,84	- 1,17	- 1,10	- 1,75	- 0,70
	2	- 0,01	+ 0,08	- 2,28	- 2,84	- 2,48	- 1,10	- 0,44	- 0,70
	3	- 6,64	- 4,99	- 4,62	- 5,18	- 4,82	- 4,75	- 5,12	- 4,35
	4	- 6,64	- 3,87	- 4,62	- 5,18	- 4,82	- 5,78	- 5,12	- 5,38
	5	- 1,57	- 2,65	+ 0,45	- 0,11	+ 0,25	+ 0,32	+ 0,98	- 0,70
	6	- 4,30	- 6,02	- 0,97	- 2,84	- 2,48	- 1,10	- 0,44	- 2,01
	Total	-19,17	-17,37	-14,32	-18,99	-15,52	-13,51	-11,89	-13,84
Média	- 3,18	- 2,89	- 2,38	- 3,16	- 2,58	- 2,25	- 1,98	- 2,30	
0,25 mg/kg administração venosa)	1	- 2,99	- 1,34	- 0,97	- 0,11	- 1,17	+ 0,32	- 0,44	+ 0,72
	2	- 1,57	- 2,65	- 0,97	+ 1,45	+ 0,25	+ 1,88	- 0,44	+ 0,72
	3	+ 3,52	+ 0,08	+ 0,45	- 0,11	+ 0,25	+ 3,57	+ 4,23	+ 3,97
	4	+ 3,52	+ 0,08	+ 0,45	- 0,11	+ 0,25	+ 3,57	+ 2,54	+ 3,97
	5	- 4,30	- 1,34	- 4,62	- 5,18	- 4,82	- 1,10	- 0,44	- 2,01
	6	- 4,30	+ 0,08	- 4,62	- 4,06	- 2,48	+ 0,32	+ 0,98	+ 0,72
	Total	- 6,12	- 5,09	-10,28	- 8,12	- 7,72	+ 8,56	+ 6,43	+ 8,09
Média	- 1,02	- 0,84	- 1,71	- 1,35	- 1,28	+ 1,42	+ 1,07	+ 1,34	
II gotas em c/ôlho (solução 0,69%)	1	- 1,57	+ 0,08	- 0,97	- 4,06	- 1,17	- 1,10	+ 0,98	+ 0,72
	2	- 1,57	+ 3,33	- 0,97	- 4,06	- 1,17	- 1,10	+ 0,98	+ 0,72
	3	+ 1,68	+ 5,16	+ 0,45	- 0,11	+ 1,81	+ 1,88	+ 2,54	+ 3,97
	4	+ 1,68	+ 5,16	+ 0,45	- 1,53	+ 0,25	+ 3,57	+ 0,98	+ 2,28
	5	+ 3,51	+ 5,16	+ 2,01	+ 1,45	+ 0,25	+ 0,32	+ 2,54	+ 3,97
	6	+ 3,51	+ 5,16	+ 2,01	+ 1,45	+ 1,81	+ 3,57	+ 4,23	+ 0,72
	Total	+ 7,24	+24,05	+ 2,98	- 6,86	+ 1,78	+ 7,14	+12,25	+12,38
Média	+ 1,20	+ 4,00	+ 0,49	- 1,14	+ 0,29	+ 1,19	+ 2,04	+ 2,06	

TABELA V—C

Análise de variância de dados da Tabela V—B referentes à administração intravenosa de 0,10 mg/kg de dextromoramida

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	8,37	7	1,19	0,81
Entre olhos	171,39	5	34,27	23,41 *
Resíduo	51,24	35	1,46	
Total	231,01	47	4,91	

* Significante para 5%.

TABELA V—D

Análise de variância de dados da Tabela V—B referentes à administração intravenosa de 0,25 mg/kg de dextromoramida

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	74,87	7	10,69	5,45 *
Entre olhos	150,93	5	30,18	15,40 *
Resíduo	68,57	35	1,95	
Total	294,37	47	6,26	

* Significante para 5%.

TABELA V—E

Análise de variância de dados da Tabela V—B referentes à administração local de II gôtas de solução de dextromoramida a 0,69%

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	96,61	7	13,80	11,15 *
Entre olhos	98,25	5	19,65	15,87 *
Resíduo	43,32	35	1,23	
Total	238,19	47	5,06	

* Significante para 5%.

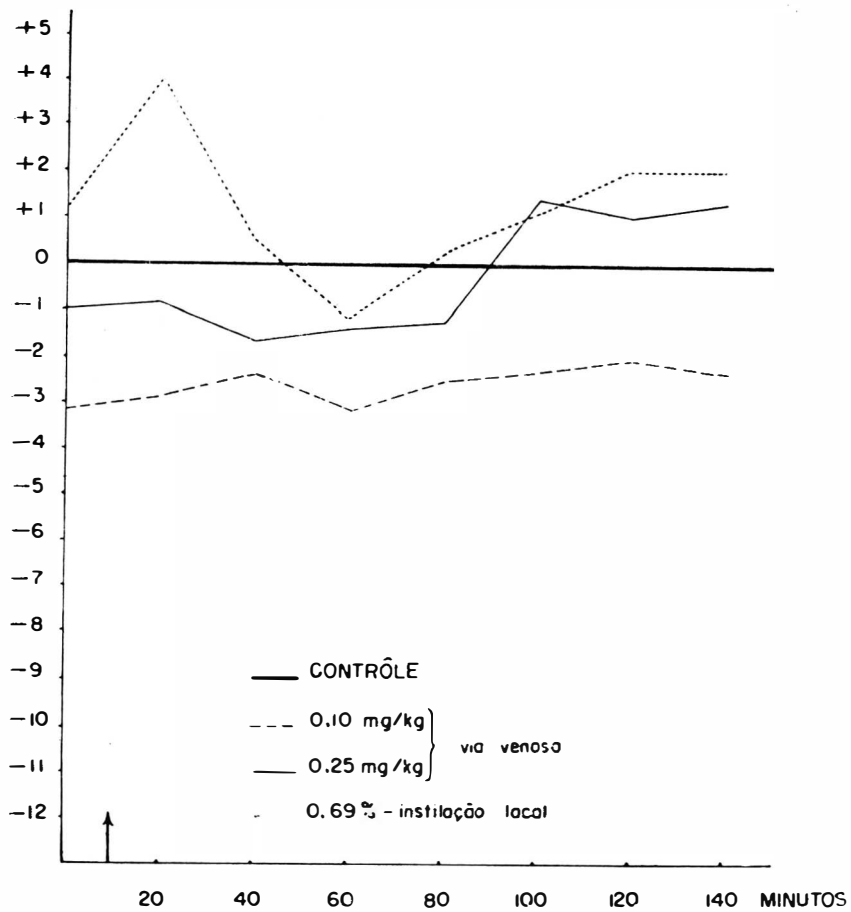


GRÁFICO 5. Efeito da dextromoramida, administrada por via venosa ou localmente, na pressão intra-ocular do coelho. Na ordenada, diferenças entre as médias das pressões obtidas, nos animais que receberam a droga e nos do grupo contrôle; na abcissa, tempo em minutos. A seta indica o momento da administração da droga.

A dose de 0,10 mg/kg, administrada na veia, não alterou significativamente a PIO, durante todo o período de observação. Com a dose de 0,25 mg/kg, houve elevação significativa da PIO, nas três últimas medidas; em tôdas as anteriores, a PIO não se modificara de modo significativo. A administração local provocou elevação significativa na primeira e última medidas, hipotensão significativa nos tempos 60 e 80 minutos, não havendo alteração significativa nos demais tempos.

Grupo VI — Experiências realizadas com o Fentanyl.

Os animais receberam a droga de acôrdo com o mesmo modêlo de programação.

Na Tabela VI—A, estão os valores da PIO em mm Hg e, na Tabela VI—B, os valores diferenciais em relação ao grupo contrôle, no mesmo tempo. As tabelas VI—C, VI—D e VI—E apresentam a análise de variância para cada dose, baseada nos valores diferenciais. O Gráfico 6 mostra as curvas calcadas nos valores diferenciais em relação ao grupo contrôle. Os resultados do teste de contraste, realizado pelo método de Tukey, encontram-se no Quadro geral (pág. 20). 97

TABELA VI — A

Valores da pressão intra-ocular (em mm Hg) de coelhos que receberam Fentanyl por administração venosa ou local

		T e m p o							
Dose	Ólho	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100min.	120 min.	140 min.
0,02 mg/kg (administração venosa)	1	20,55	18,86	17,30	18,86	17,30	20,55	18,86	18,86
	2	20,55	18,86	15,88	17,30	20,55	18,86	20,55	18,86
	3	14,57	14,57	13,35	13,35	13,35	13,35	18,86	17,30
	4	14,57	14,57	13,35	13,35	13,35	13,35	17,30	17,30
	5	17,30	13,35	13,35	15,88	15,88	13,35	17,30	14,57
	6	15,88	15,88	13,35	13,35	15,88	13,35	14,57	14,57
		Total	103,42	96,09	86,58	02,09	96,31	92,81	107,44
	Média	17,23	16,01	14,43	15,34	16,05	15,46	17,99	16,91
0,05 mg/kg (administração venosa)	1	15,88	13,35	13,35	13,35	15,88	15,88	15,88	17,30
	2	17,30	15,88	17,30	14,57	14,57	14,57	14,57	15,88
	3	20,55	20,55	20,55	20,55	20,55	20,55	20,55	20,55
	4	20,55	20,55	18,86	18,86	20,55	20,55	20,55	20,55
	5	20,55	20,55	20,55	18,86	20,55	20,55	20,55	20,55
	6	20,55	20,55	18,86	18,86	20,55	20,55	20,55	20,55
		Total	115,38	111,43	109,47	105,05	112,65	112,65	112,65
	Média	19,23	18,57	18,24	17,50	18,77	18,77	18,77	19,23
II gotas em c/ olho (solução a 0,005%)	1	20,55	17,30	17,30	17,30	17,30	18,86	20,55	18,86
	2	20,55	20,55	20,55	18,86	20,55	20,55	20,55	18,86
	3	20,55	22,38	18,86	20,55	20,55	20,55	20,55	20,55
	4	20,55	18,86	17,30	17,30	20,55	20,55	20,55	20,55
	5	20,55	18,86	17,30	17,30	17,30	17,30	20,55	20,55
	6	20,55	20,55	18,86	20,55	18,86	20,55	18,86	20,55
		Total	123,30	118,50	110,17	111,86	115,11	118,36	121,61
	Média	20,55	19,75	18,36	18,64	19,18	19,72	20,26	19,98

TABELA VI — B

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo de controle) de coelhos que receberam Fentanyl por administração venosa ou local

Dose	Olho	T e m p o							
		0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100min.	120 min.	140 min.
0,02 mg/kg (administração venosa)	1	+ 1,68	+ 1,64	+ 0,45	+ 1,45	+ 0,25	+ 3,57	+ 2,54	+ 2,28
	2	+ 1,68	+ 1,64	- 0,97	- 0,11	+ 3,50	+ 1,88	+ 4,23	+ 2,28
	3	- 4,30	- 2,65	- 3,50	- 4,06	- 3,70	- 3,63	+ 2,54	+ 0,72
	4	- 4,30	- 2,65	- 3,50	- 4,06	- 3,70	- 3,63	+ 0,98	+ 0,72
	5	- 1,57	- 3,87	- 3,50	- 1,53	- 1,17	- 3,63	+ 0,98	- 2,01
	6	- 2,99	- 1,34	- 3,50	- 4,06	- 1,17	- 3,63	- 1,75	- 2,01
	Total	- 9,80	- 7,23	-14,52	-12,37	- 5,99	- 9,07	+ 9,52	+ 1,98
Média	1,63	- 1,20	- 2,42	- 2,06	- 0,99	- 1,51	+ 1,58	+ 0,33	
0,05 mg/kg (administração venosa)	1	- 2,99	- 3,87	- 3,50	- 4,06	- 1,17	- 1,10	- 0,44	- 0,72
	2	- 1,57	- 1,34	+ 0,45	- 2,84	- 2,48	- 2,41	- 1,75	- 0,70
	3	+ 1,68	+ 3,33	+ 3,70	+ 3,14	+ 3,50	+ 3,57	+ 4,23	+ 3,97
	4	+ 1,68	+ 3,33	+ 2,01	+ 1,45	+ 3,50	+ 3,57	+ 4,23	+ 3,97
	5	+ 1,68	+ 3,33	+ 3,70	+ 1,45	+ 3,50	+ 3,57	+ 4,23	+ 3,97
	6	+ 1,68	+ 3,33	+ 2,01	+ 1,45	+ 3,50	+ 3,57	+ 4,23	+ 3,97
	Total	+ 2,16	+ 8,11	+ 8,37	+ 0,59	+10,35	+10,77	+14,73	+15,90
Média	+ 0,36	+ 1,35	+ 1,39	+ 0,09	+ 1,72	+ 1,79	+ 2,45	+ 2,65	
II gotas em c/ olho (solução a 0,005%)	1	+ 1,68	+ 0,08	+ 0,45	- 0,11	+ 0,25	+ 1,88	+ 4,23	+ 2,28
	2	+ 1,68	+ 3,33	+ 3,70	+ 1,45	+ 3,50	+ 3,57	+ 4,23	+ 2,28
	3	+ 1,68	+ 5,16	+ 2,01	+ 3,14	+ 3,50	+ 3,57	+ 4,23	+ 3,97
	4	+ 1,68	+ 1,64	+ 0,45	- 0,11	+ 3,50	+ 3,57	+ 4,23	+ 3,97
	5	+ 1,68	+ 1,64	+ 0,45	- 0,11	+ 0,25	+ 0,32	+ 4,23	+ 3,97
	6	+ 1,68	+ 3,33	+ 2,01	+ 3,14	+ 1,81	+ 3,57	+ 2,54	+ 3,97
	Total	+10,08	+15,18	+ 9,07	+ 7,40	+12,81	+16,48	+23,69	+20,44
Média	+ 1,68	+ 2,53	+ 1,51	+ 1,23	+ 2,13	+ 2,74	+ 3,94	+ 3,40	

TABELA VI—C

Análise de variância de dados da Tabela VI—B referentes à administração intravenosa de 0,02 mg/kg de Fentanyl

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	73,84	7	10,54	6,27 *
Entre olhos	181,34	5	36,26	21,57 *
Resíduo	58,83	35	1,68	
Total	314,02	47	6,68	

* Significante para 5%.

TABELA VI—D

Análise de variância de dados da Tabela VI—B referentes à administração intravenosa de 0,05 mg/kg de Fentanyl

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	33,98	7	4,85	6,90 *
Entre olhos	262,48	5	52,49	74,68 *
Resíduo	24,60	35	0,70	
Total	321,07	47	6,83	

* Significante para 5%.

TABELA VI—E

Análise de variância de dados da Tabela VI—B referentes à administração local de II gotas de solução de Fentanyl a 0,005%

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre tempos	37,72	7	5,38	4,97 *
Entre olhos	27,64	5	5,52	5,10 *
Resíduo	37,87	35	1,08	
Total	103,24	47	2,19	

* Significante para 5%.

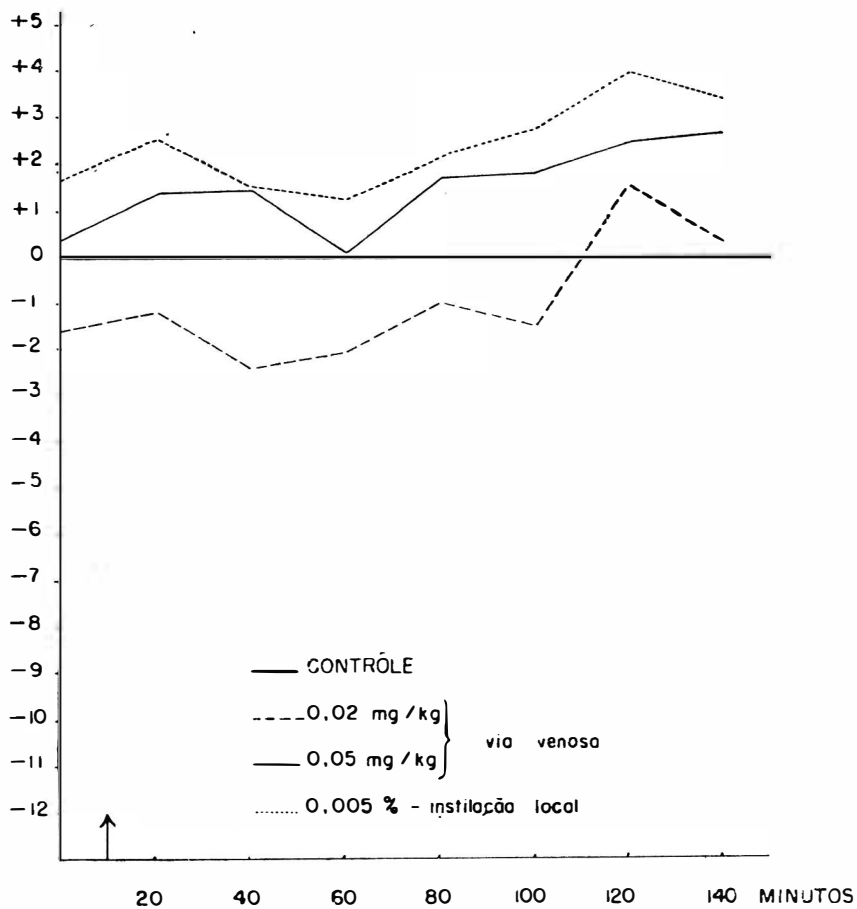


GRÁFICO 6. Efeito do Fentanyl, administrado por via venosa ou localmente, na pressão intra-ocular do coelho. Na ordenada, diferenças entre as médias das pressões obtidas, nos animais que receberam a droga e nos do grupo contrôle; na abcissa, tempo em minutos. A seta indica o momento da administração da droga.

Com a dose de 0,02 mg/kg, administrada na veia, a PIO elevou-se significativamente, apenas nas duas últimas medidas. Já com a dose de 0,05 mg/kg, elevação significativa foi notada desde a primeira medida e, com exceção do tempo 60 minutos, a PIO manteve-se aumentada nos demais. A administração local elevou significativamente a PIO na primeira medida; nos três tempos seguintes, não houve alteração significativa, para, nos três últimos, reaparecer hipertensão significativa.

3 — Teste de contraste. Resultados obtidos com o método de Tukey.

O método de Tukey foi empregado, a fim de verificar a significância das diferenças encontradas entre as determinações da PIO nos vários tempos, após a administração da droga, e os valores iniciais (tempo zero). O Quadro geral (pág. 120) reúne os resultados obtidos com tôdas as doses das várias drogas, administradas intravenosa ou localmente no olho. Sua observação proporciona visão global dos resultados da experiência, expressos em termos de significância estatística. 97

COMENTÁRIOS

No que concerne aos estudos sobre a influência de drogas na PIO, o coelho é o animal geralmente escolhido, devido principalmente ao fato de que a curvatura da córnea muito se assemelha à da espécie humana, facilitando a aplicação de um tonômetro de uso clínico. No entanto, a contenção desse animal exige cuidados especiais, considerando-se a não conveniência de o submeter a uma anestesia geral, pois as drogas utilizáveis com esta finalidade podem, por si, modificar a tensão ocular. Assim sendo, é preferível usar um processo de contenção mecânica, com os cuidados que evitem o comprometimento dos movimentos respiratórios, ao mesmo tempo em que se promove a insensibilidade da córnea por meio da instilação de um anestésico local. Esta conduta, aliás, mostrou-se satisfatória, conforme foi assinalado por MAGALHÃES ³¹ (1963) e RAMOS ³⁶ (1964).

Dentre os métodos usados para determinar a PIO, em coelho, há razões fundamentadas (HEUSCHER & FLOCKS, ¹⁷ 1960) para se preferir o uso do tonômetro de tipo Schiötz, em lugar do eletrônico.

Quanto ao método da manometria direta, a necessidade de se administrar um anestésico geral introduz um fator capaz de alterar grandemente os resultados. Por outro lado, este método apresenta a desvantagem do traumatismo corneano.

No entanto, o próprio método baseado no uso do tonômetro de Schiötz não é isento de inconvenientes, de um lado por exigir o uso de anestésico local e, de outro, porque a repetida aplicação do tonômetro pode influir na tensão ocular, através de modificações da dinâmica do humor aquoso. No entanto, a organização de um

grupo de animais testemunhas aplaina suficientemente a influência desses dois fatores capazes de interferir nos resultados. Assim, o tratamento estatístico dos dados obtidos com o grupo controle (Tabela 1— b) mostrou que as diversas medidas variaram significativamente no tempo, o qual fato não é de constatação obrigatória (MAGALHÃES, ³¹ 1963). Todavia, investigando no mesmo setor, RAMOS ³⁶ (1964) verificou que o valor de **F** esteve muito próximo do **F** crítico, o que levou a trabalhar com os valores diferenciais em relação ao grupo controle. Tal orientação também se impôs no presente trabalho, a fim de afastar possíveis diferenças relacionadas com as condições basais da experimentação. Isto permite dizer que as variações «entre tempos», anotadas nos animais que receberam droga, são devidas ao agente farmacológico.

A escolha das drogas a serem utilizadas neste trabalho — considerada a escassez dos dados da literatura, referentes aos efeitos de hipnalgésicos na PIO — foi, de certo modo, arbitrária. Assim, foram utilizados representantes dos principais grupos dessa classe de substâncias, inclusive os de ação analgésica predominante. Dentre os opiáceos, empregaram-se a morfina, a codeína e a dionina. A petidina representou o próprio grupo por ela chefiado. No grupo da metadona, a escolha incidu sobre a dextromoramida (R 875, SKF d-5137, Palfium, Dimorlin, Pirrolamidol), que apresenta ação analgésica mais intensa que a da morfina, embora de duração mais curta, e cuja ação hipnótica parece ser pequena ou nula. Finalmente foi estudado o Fentanyl (R4263), que é a 1:N-2-fenil-4-N-propionil-anilino-piperidina. Estudos de JANSSEN *et al.* ¹⁹ (1963) mostraram ser o Fentanyl cerca de 400 vezes mais ativo do que a morfina, em ratos, tanto por via subcutânea, quanto oral. Parece ser o hipnalgésico que dá as mais curtas depressões respiratórias. Tem sido usado — quer isoladamente, quer simultaneamente com outras substâncias para a obtenção de neuroleptanalgesia (CREMONESI, ⁸ 1964).

Uma questão, que merece comentário preliminar, relaciona-se com as doses aparentemente muito altas de hipnalgésicos usados no presente trabalho, feito o confronto com as empregadas em clínica. Trata-se apenas de uma diferente susceptibilidade de espécies a essas drogas, tanto que nenhum dos animais em experiência apre-

sentou sinais de superdosagem. Aliás, RAMOS ³⁶ (1964) teve de empregar doses proporcionalmente elevadas de fenotiazínicos, em seu estudo realizado em coelho, para obter modificações da PIO, não apresentando qualquer animal sinais de intoxicação.

O fato, porém, de serem necessárias doses maiores no coelho do que no homem não implica em efeito qualitativamente diferente. Assim, enquanto se assinala um abaixamento da PIO na espécie humana, com a administração muscular de somente 8 mg de morfina, foram necessários, no coelho, 15 mg/kg da mesma substância, por via venosa.

Considerando-se, por outro lado, que as drogas em aprêço atuam como enérgicos depressores de certas funções do sistema nervoso central, poder-se-ia admitir, **a priori**, que os seus efeitos sobre a PIO decorressem de uma ação em algum nível dêste sistema. No entanto, nada impede, e mesmo é admissível, que as variações da PIO possam resultar de uma ação dessas drogas no próprio globo ocular. Numa tentativa de aproximação no estudo do local provável de ação, julgou-se oportuno confrontar o efeito das mesmas substâncias quando administradas intravenosamente, ou instiladas no olho.

Também neste particular, entretanto, a escassez de dados na literatura determinou uma escolha mais ou menos arbitrária da concentração e dose das drogas, sob a forma de colírio. Tomando-se por base o fato de que a dionina tem sido usada em clínica em solução desde 1 até 10%, com finalidade variável, escolheu-se a concentração de 5% para os três opiáceos e para a petidina; no caso da dextromoramida e do Fentanyl, substâncias muito mais analgésicas do que a própria morfina, foi respectivamente de 0,69 e 0,005%, que corresponde à concentração das preparações conforme são apresentadas.

De acôrdo com os resultados obtidos, variou o efeito dessas drogas, conforme a sua natureza e o modo de administração.

As diferenças, no que concerne à estrutura química dessas substâncias, ocorreram principalmente nas experiências em que se utilizou a via venosa. De fato, afora variações relacionadas

com as diversas doses de cada substância, observou-se que a hipotensão ocular somente se manifestou com os três opiáceos e com a petidina, mas, em nenhuma fase das determinações, se evidenciou com a dextromoramida ou com o Fentanyl, ambos esses produtos, por coincidência ou não, sendo os mais analgésicos e os menos hipnóticos.

No entanto, com a instilação local no globo ocular, notaram-se efeitos muito diferentes dos resultantes da administração intravenosa. De modo geral, com qualquer das drogas em estudo, predominou o efeito hipertensor ocular, principalmente 10 minutos após a aplicação tópica das drogas; apenas a petidina provocou um aumento da PIO durante todo o tempo de observação.

Conseqüentemente, varia o tipo de resposta conforme o modo de administração de ua mesma substância, muito embora não sejam ainda permitidas ilações atinentes ao modo de ação. A propósito, é oportuno lembrar que a dionina, por exemplo, é comumente usada em clínica com base em seu poder irritante ocular. No entanto, o seu efeito na PIO, em coelho, é irregular, após o uso tópico, manifestando-se, de início, um aumento de curta duração da PIO, seguido de diminuição temporária. O caso da petidina foi dos mais evidentes no estudo realizado, pois, quando administrada por via venosa, ou não modificou a PIO, ou a diminuiu; ao passo que, instilada no globo ocular, provocou um duradouro aumento da PIO. Por seu lado, a codeína atuou de maneira semelhante, porém não de modo tão evidente.

Nessas condições, outras modalidades de estudo se impõem para se averiguar o local e o mecanismo de ação dessas substâncias nas variações induzidas sobre a PIO. Por ora, apenas se registram as diferenças de resposta, conforme o modo de administração.

Nos experimentos em que se fez a aplicação tópica de hipnalgésicos, de cada substância utilizou-se uma só dose, nisto distinguindo-se o método do adotado nas observações em que a administração dos mesmos produtos foi feita por via venosa. Neste caso, a dextromoramida e o Fentanyl foram administrados em duas posologias, ao passo que as outras drogas em três doses diferentes. Nessas condições, tornou-se possível uma apreciação comparativa

dos efeitos, não só entre as diversas drogas, como também entre as diferentes doses de uma determinada droga. Isto permitiu verificar-se uma não correspondência obrigatória entre magnitude da dose e constância ou intensidade das respostas.

Os resultados apresentados mostram que, na dose de 10 mg/kg, por via venosa, a morfina, a dionina e a petidina não interferem significativamente com a PIO; a mesma dose de codeína, entretanto, promove alteração tensional em alguns tempos. Na dose de 15 mg/kg, os três opiáceos são nitidamente hipotensores, sendo de se assinalar, porém, que a dionina promove breve episódio inicial de hipertensão; a petidina, inversamente, provocou efeito hipotensivo inicial, porém de curta duração. Administrando-se na veia 20 mg/kg, o efeito hipotensor da morfina e da codeína tarda mais a aparecer do que com a posologia anterior; mas, com a dionina, o efeito hipotensor surge precocemente e é duradouro; a petidina, por seu lado, causa hipotensão ocular de instalação rápida, porém de duração mais curta.

A dextromoramida, na dose de 0,10 mg/kg, por via venosa, não interferiu significativamente com a PIO. Dosagem maior, de 0,25 mg/kg, provocou, com início tardio, uma elevação significativa da PIO. É de se notar que esta dose é bastante alta, e os animais exibiram certo grau de depressão respiratória.

Com o Fentanyl, a menor dose usada, ou seja, a de 0,02 mg/kg, pouco interferiu com a PIO e, apenas na fase final, provocou uma elevação significativa. Dose mais elevada — 0,05 mg/kg — causou elevação significativa da PIO durante quase todo o decurso da experiência, sendo de se assinalar, a manifestação, com esta posologia maior, de um certo grau de depressão respiratória.

Dentro de uma apreciação global dos dados obtidos com a administração intravenosa dos hipnalgésicos, verifica-se que somente os opiáceos e a petidina foram capazes de diminuir a PIO. Esta verificação, no que pese a precariedade da transposição direta de achados experimentais para a clínica, justifica observação criteriosa na espécie humana dos efeitos das referidas drogas. Por outro lado, como a dextromoramida e o Fentanyl não diminuíram,

em qualquer posologia usada, a tensão intra-ocular, é oportuna a recomendação de, em estudos sobre a neuroleptoanalgesia, se dar, com base no trabalho de LAFFARGUE-LEGUERINEL, ²⁶ especial atenção ao componente neuroléptico, pois, na eventualidade de baixar a PIO, é possível que o agente responsável não seja o analgésico.

De fato, a dextromoramida e o Fentanyl não provocaram efeito hipotensor ocular. Pelo contrário, com a dose maior, o Fentanyl atuou predominantemente como hipertensor, fato que sugere futuras observações clínicas sobre a influência desta substância na PIO, tanto em olhos normais, como glaucomatosos.

O presente trabalho não objetivou a investigação sobre o mecanismo através do qual as drogas em foco alteraram a PIO.

No entanto, algumas informações constantes da literatura, aliadas aos resultados ora descritos, realçam determinados fatos. Assim, no homem, anestésicos gerais, por inalação ou por via venosa, comumente provocam uma diminuição da tensão intra-ocular (KORNBLUETH et al., ²⁴ 1959; MAGORA & COLLINS ³² 1961; REINHOLD & COLLET, ³⁷ 1962; DETTERINO & CALOGERO, ¹¹ 1963), muito embora às vezes se observem, em experimentação laboratorial, respostas variáveis (Van LITH, ⁴² 1963). Ainda experimentalmente, verificou-se que os barbitúricos e outros hipnóticos (STONE & PRIJOT, ³⁹ 1955; MAGALHÃES et al., ³⁰ 1963), bem como os fenotiazínicos (BIERENT, ³ 1954; GRAMBERG-DANIELSEN, ¹⁶ 1955; CONSTANT & BECKER, ⁷ 1956; PAUL & LEOPOLD, ³⁵ 1956; RAMOS, ³⁶ 1964), atuam como hipotensores oculares.

Ora, no presente trabalho, quando do uso da via venosa, as drogas que se mostraram capazes de provocar, em coelho, uma diminuição da PIO, foram, precisamente, as dotadas de propriedade hipnógena, com variação de grau, sendo que a dextromoramida e o Fentanyl não diminuíram a tensão do globo ocular.

Numerosas possibilidades têm sido lembradas, podendo ainda outras sê-lo, para explicar os fatos constatados, sugerindo várias modalidades de pesquisa. Assim, entre os temas sugestivos, pare-

cem assumir relevância as influências sôbre os mecanismos homeostáticos locais (DAVSON, ⁹ 1962), as variações da pressão arterial, graus variáveis de hipóxia, bem como a interferência em supostas zonas do sistema nervoso central, que se incumbiriam do contrôlo da tensão intra-ocular.

No que concerne a modificações intra-oculares que acompanham alterações da PIO, MAGALHÃES ³¹ (1963) investigou alguns aspectos relacionados com a administração intravenosa de uréia, em solução hipertônica.

As variações da pressão arterial podem influir na PIO, não obstante von SALLMANN & LOWENSTEIN ⁴³ (1955) e GLOSTER & GREAVES ¹⁵ (1957), ao aplicarem estímulos no diencéfalo de animais de laboratório, tenham provocado modificações da tensão intra-ocular independentemente de alterações da pressão arterial, bem como tenham observado casos de diminuição da PIO a par de elevação da pressão arterial. Estas verificações não implicam, entretanto, em uma ausência obrigatória de relação direta entre PIO e pressão arterial, pois uma dependência, entre uma e outra, é admissível em determinadas circunstâncias. No presente trabalho, conquanto uma possível relação do gênero tivesse sido de antemão considerada, não pôde ser objeto de averiguação, de vez que exigiria a administração simultânea de um anestésico geral, que certamente influiria nos resultados. Acresce notar serem conhecidas drogas que elevam a pressão arterial e baixam a PIO, bem como outras que reduzem a pressão arterial e aumentam a PIO. Por outro lado, com fenotiazínicos (RAMOS, ³⁶ 1964) as doses mais altas muitas vêzes são responsáveis por redução menos acentuada na PIO. Ademais, é oportuno referir a constatação, embora clínica, de de ROETH & SCHWARTZ ¹⁰ (1956), segundo a qual a petidina reduziu a tensão intra-ocular em glaucomatosos, sem alteração concomitante da pressão arterial.

Uma relação entre atividade hipnótica e diminuição da PIO é também admissível, com base em resultados de outros autores já referidos e nos dêste trabalho, pois os três opiáceos e a petidina foram as únicas substâncias, dentre as utilizadas por via venosa, que diminuíram a tensão intra-ocular.

O fato, porém, de a dextromoramida e o Fentanyl não terem provocado hipotensão ocular, chegando mesmo a promover efeito oposto, tanto pode relacionar-se com a sua atividade estritamente analgésica, quanto com uma condição hipóxica dependendo de sua ação depressora respiratória.

Cabe insistir, outrossim, sobre os efeitos dessas mesmas substâncias, quando instiladas no globo ocular. Um dos fatores que se deve levar em conta para explicar a diferença de resposta no confronto com a administração venosa, consiste na ação irritante local, dada a uniformidade de hipertensão na fase inicial da experimentação. Nesses casos, pois, parece ser muito mais provável uma influência nos mecanismos homeostáticos locais.

Cumprе referir que não foi evidente qualquer relação direta entre os efeitos, das drogas em estudo, sobre a PIO e as variações inconstantes do diâmetro pupilar. De fato, em muitas experiências, não se observou modificação da pupila, sendo que em outras a midríase e a miose foram passageiras e, às vezes, alternantes.

Finalmente, devem ser salientados os baixos níveis da PIO, que foram atingidos em algumas experiências, em particular quando do emprêgo da codeína ou da petidina, intravenosamente. Tais valores não foram observados com a administração de fenotiazínicos (RAMOS, ³⁶ 1964) ou de uréia (MAGALHÃES, ³¹ 1963), mas apenas quando da associação de pentobarbital sódico e uréia (MAGALHÃES, ³¹ 1963).

RESUMO E CONCLUSÕES

Foi estudada a influência de 6 hipnalgésicos na pressão intra-ocular do coelho. Fêz-se a tonometria com intervalos de 20 minutos, após a instilação de colírio de tetracaína a 0,5%, totalizando 8 medidas. O período de observação foi de 140 minutos. A administração da droga verificou-se 10 minutos após a primeira tonometria.

No grupo controle, constituído de 6 animais, foi apenas anestesiada a córnea e feita a tonometria a intervalos de 20 minutos.

A morfina, a codeína, a dionina, a petidina, a dextromoramida e o Fentanyl foram investigados, quer por administração intravenosa, quer tópica.

Para cada dose de uma determinada droga, administrada na veia ou localmente no globo ocular, utilizou-se um lote de 3 animais.

Submeteram-se à análise estatística os resultados obtidos, que permitiram as seguintes conclusões:

1 — O modo de administração influiu no efeito de vários hipnalgésicos na pressão intra-ocular do coelho.

2 — Os opiáceos — representados pela morfina, codeína e dionina — e a petidina, administrados por via venosa, produziram, quando em doses eficazes, efeito hipotensor intra-ocular predominante, embora a codeína e a dionina tenham provocado ocasionalmente uma hipertensão passageira.

3 — A dextromoramida e o Fentanyl, por via venosa, em

nenhum caso produziram hipotensão intra-ocular, as doses mais altas induzindo efeito oposto.

4 — A administração tópica de qualquer dessas substâncias sempre produziu uma hipertensão intra-ocular inicial, que se alterou ulteriormente com um desaparecimento ou inversão dêste efeito. Apenas a petidina produziu hipertensão intra-ocular duradoura. A morfina, a dionina e a dextromoramida foram as únicas a provocar fases de hipotensão intra-ocular, na porção intermédia do período de observação.

S U M M A R Y

INFLUENCE OF NARCOTIC ANALGESICS ON THE INTRAOCULAR PRESSURE OF THE RABBIT

The influence of 6 narcotic analgesics on the intraocular pressure of rabbits was investigated. Each drug was used intravenously or locally on the cornea. A Schiötz tonometer was used and the intraocular pressure measured every 20 minutes in a total of 8 readings. The experiment lasted 140 minutes. One drop of 0.5% tetracaine was instilled on the cornea before each tonometry.

Animals of a control group (6 rabbits) only had the cornea anesthetized and the intraocular pressure measured every 20 minutes.

Morphine, codeine, dionin, pethidine, dextromoramide and Fentanyl were used in this investigation. For intravenous administration (marginal vein of the ear, slow injection) doses of 10, 15 and 20 mg/kg were used of morphine, codeine, dionin and pethidine. Doses of dextromoramide were 0.10 and 0.25 mg/kg and of Fentanyl 0.02 and 0.05 mg/kg. The volume injected was never beyond 2.6 ml.

For local administration a 5% solution was used of morphine, codeine, dionin, and pethidine. A 0.69% solution of dextromoramide and a 0.005% solution of Fentanyl were employed. Two drops of any drug were instilled on the cornea.

The drug was given, intravenously or locally, 10 minutes after the first tonometry. For each dose a group of three rabbits was used.

Analysis of variance was used for statistical evaluation of the data. Multiple comparisons were performed according to the test of TUKEY⁴¹ (1953).

CONCLUSIONS

1 — The route through which the drug was administered influenced the effect on the intraocular pressure of the rabbit.

2 — Effective doses of morphine, codeine, dionin, and pethidine given intravenously caused a definite fall of the intraocular pressure, although codeine and dionin were responsible for an occasional rise of pressure.

3 — Dextromoramide and Fentanyl never caused a fall of the intraocular pressure. Higher doses produced an opposite effect.

4 — An initial increase of the intraocular pressure always followed the local administration of any drug. This rise posteriorly disappeared or

was followed by a fall. A permanent lasting increase of pressure was caused only by pethidine. Morphine, dionin, and dextromoramide were the only ones to provoke a fall of pressure during the intermediate part of the experiment.

R É S U M É

INFLUENCE D'ANALGÉSIIQUES NARCOTIQUES SUR LA TENSION INTRA-OCULAIRE DU LAPIN

L'influence de 6 analgésiques narcotiques sur la tension intra-oculaire du lapin a été étudiée. Chaque drogue a été administrée aussi bien par voie veineuse que par voie topique. On a utilisé un tonomètre de Schiötz et la tension intra-oculaire a été déterminée toutes les 20 minutes, dans un total de 8 mesures. Avant chaque tonométrie une goutte de solution de tétracaine à 0,5% a été instillée sur la cornée. La période d'observation a été de 140 minutes.

Dans le groupe contrôle, constitué de 6 animaux, seule la cornée a été anesthésiée et la tonométrie a été faite à des intervalles de 20 minutes.

La morphine, la codéine, la dionine, la péthidine, la dextromoramide et le Fentanyl ont été expérimentés, soit par voie veineuse, soit par administration locale. Lors de l'administration veineuse (injection lente, veine marginale de l'oreille), pour la morphine, la codéine, la dionine et la péthidine, des doses de 10, 15 et 20 mg/kg ont été employées. Pour la dextromoramide on a employé des doses de 0.10 et 0.25 mg/kg. Les doses de Fentanyl ont été de 0.02 et 0.05 mg/kg. Le volume injecté n'a pas dépassé 2.6 c.c.

Pour l'administration locale on a employé des solutions à 5%, tant pour la morphine que pour la codéine, dionine et péthidine. Pour la dextromoramide la solution était à 0,69% et pour le Fentanyl à 0,005%. De chacune de ces drogues deux gouttes ont été instillées sur la cornée.

La drogue a été administrée, intraveineusement ou localement, 10 minutes après la première tonométrie.

Pour chaque dose d'une drogue déterminée on a utilisé un lot de trois lapins.

On a soumis à une appréciation statistique (analyse de variation) les résultats obtenus. De multiples comparaisons ont été faites en utilisant le test de TUKEY⁴¹ (1953).

CONCLUSIONS

1 — Le mode d'administration a influé sur l'effet de plusieurs analgésiques narcotiques sur la tension intra-oculaire du lapin.

2 — La morphine, la codéine, la dionine et la péthidine, administrées

par voie veineuse, ont produit, quand elles ont été administrées en doses efficaces, un effet hypotenseur oculaire prédominant quoique la codéine et la dionine aient provoqué occasionnellement une hypertension passagère.

3 — La dextromoramide et le Fentanyl, par voie veineuse, en aucun cas n'ont produit d'hypotension oculaire, les doses les plus élevées amenant à un effet opposé.

4 — L'administration topique de n'importe lesquelles de ces substances a toujours produit une hypertension intra-oculaire initiale, qui s'est alternée ultérieurement avec une disparition ou inversion de cet effet. Seule la péthidine a produit une hypertension intra-oculaire durable. La morphine, la dionine et la dextromoramide ont été les uniques à provoquer des phases d'hypotension intra-oculaire dans la partie intermédiaire de la période d'observation.

BIBLIOGRAFIA

- 1 -- ADRIANI, J.: Appraisal of current concepts in anesthesiology, St Louis. The C. V. Mosby Co., 1964. pp. 385-392.
- 2 -- BERENS, C. & KING, J. H.: An atlas of ophthalmic surgery, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1961. p. 20.
- 3 -- BIERENT, M. P.: La chlorpromazine en ophtalmologie. La Presse Medicale 62:1217, 1954.
- 4 -- BURN, R. A., HOPKIN, D. A. B.; EDWARDS G. & JONFS C. M. Sedation for ophthalmic surgery. Combination of chlorpromazine, promezathine, and pethidine, Brit. J. Ophthal. 39:333-342, 1955.
- 5 -- CARVALHO, C. A.; MAGALHÃES, P. B.; RAMOS, L.; RAMOS, A. O.; SPINA FRANÇA, A., Neto & GIEBRESCHT, A. M.: Alteração dos ions sódico, potássio e cloro no humor aquoso e no plasma de coelho sob a ação de uréia hipertônica, Rev. Bras. Oftal. 22:243-249, 1963.
- 6 -- COLE, D. F.: Reduction in aqueous humor formation as caused by iodate, spirclactone, and polyphloreitin phosphate, Brit. J. Ophthal. 46:291-303, 1962.
- 7 -- CONSTANT, M. A. & BECKER, B.: Experimental tonography: II The effects of vasopressin, chlorpromazine and phentolamine methanesulfonate. Arch. Ophthal. 56:1925, 1956.
- 8 -- CREMONESI, E.: Contribuição para o estudo da neuroleptanalgesia tipo II, Tese, Fac. Med. Univ. S. Paulo. São Paulo, 1964.
- 9 -- DAVSON, H.: The eye, vol. 1, London, Academic Press, 1962. p. 187.
- 10 -- de ROETH, A., Jr. & SCHWARTZ, H.: Aqueous humor dynamics in glaucoma, Arch. Ophthal. 55:755-764, 1956.
- 11 -- DETTERINO, E. & CALOGERO, G.: Fluothane e tensione oculare. Minerva Anest. 29:89-91, 1963. In Excerpta Medica, Ophthal. 17:556, 1963.
- 12 -- FASANELLA, R.M.: Modern advances in cataract surgery, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1963, p. 18.
- 13 -- FRIEDMAN, B.; BYRON, H. & TURTZ, A.: Urea in cataract extraction, Arch. Ophthal. 67:421-423, 1962.
- 14 -- GALIN, M.A.; AIZAWA, F. & McLEAN, J.M.: Intravenous urea in the treatment of acute angle-closure glaucoma, Amer. J. Ophthal. 50:379-384, 1960.

- 15 -- GLOSTER, J. & GREAVES, D. P. : Effect of diencephalic stimulation upon intraocular pressure. *Brit. J. Ophthal.* 14:513-532, 1957.
- 16 -- GRAMBERG-DANIELSEN, B. : Die Behandlung des Glaukoms mit Megaphen. *Ophthalmologica* 130:403-412, 1955.
- 17 -- HEUSCHER, R. & FLOCKS, M. : Experimental tonometry and tonography on rabbits. *Arch. Ophthal.* 63:201-211, 1960.
- 18 -- HORODEŃSKI, J. : Effect of the mixture on intrabulbar pressure in acute attack of glaucoma. *Klin. Oczna* 31:365-366, 1961. In *Excerpta Medica. Ophthal.* 16:78, 1962.
- 19 -- JANSSEN, P. A. J. ; NIEMEGEERS, C. J. E. & DONY, G. H. : The inhibitory affect of Fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Drug. Res. (Arzneim-Forsch)* 13:502-507, 1963.
- 20 -- JENSEN, C. D.F. ; HAFFLY, G. N. & SARRO, L. J. : The use of intravenous morphine in ocular surgery. *Amer. J. Ophthal.* 33:98-106, 1950.
- 21 -- KIRBY, D. B. : Surgery of cataract. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1950, p. 259.
- 22 -- KIRSCH, R. & STEINMAN, W. : Digital pressure, an important safeguard in cataract surgery. *Arch. Ophthal.* 54:697-703, 1955.
- 23 -- KORNBLUETH, W. ; BEN-DOR, D. & GABBAY, A. : The effect of dionine drops on the intraocular pressure. Free communication, XVIII Intern. Congr. Ophthal. (Brussels, 8-12 Sept., 1958). Amsterdam, The Excerpta Medica Foundation, 1958, p. C 116.
- 24 -- KORNBLUETH, W. ; ALADJEMOFF, L. ; MAGORA, F. & GABBAY, A. : Influence of general anesthesia on intraocular pressure in man. The effect of diethyl ether, cyclopropane, vinyl ether, and thiopental sodium. *Arch. Ophthal.* 61:84-87, 1959.
- 25 -- KRISHNA, N. ; FAJARDO, R. V. & LEOPOLD, I. H. : Sympatholitic agent SKF No. 6890: Effects on rabbit, normal human, and glaucomatous eyes. *Arch. Ophthal.* 67:600-607, 1962.
- 26 -- LAFFARGUE-LEGUERINEL, B. : Prémédication par le R1625 dans les anesthésies locales en ophtalmologie. Thèse, Faculté de Médecine de Paris, Paris.
- 27 -- LEONARDI, E. : Chirurgia dell'apparato oculare. Roma, Arte Della Stampa, 1948, pg. 286-287.
- 28 -- LEOPOLD, I. H. & COMROE, J. H. : Effect of intramuscular administration of morphine, atropine, scopolamine and neostigmine on the human eye. *Arch. Ophthal.* 40:285-290, 1948.
- 29 -- MAGALHÃES, P. B. ; CARVALHO, C. A. & GOLDCHMIT, M. : O

- uso da uréia hipertônica nas hipertensões intra-oculares, *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. S. Paulo* 17:413-416, 1962.
- 30 — MAGALHÃES, P. B. ; CARVALHO, C A. ; RAMOS, L. & RAMOS, A. O. : O efeito hipotensor ocular do pentobarbital sódico em coelhos, *Rev. Bras. Oftal.* 22:27-30, 1963.
 - 31 — MAGALHÃES, P. B. ; Contribuição para o estudo do efeito hipotensor ocular da uréia, em solução hipertônica — Investigação experimental em coelhos, Tese para concurso de Cadeira, Fac. Med. Univ. S. Paulo São Paulo, 1963.
 - 32 — MAGORA, F. & COLLINS, V. J. : The influence of general anesthetic agents on intraocular pressure in man. The effect of common non-explosive agents. *Arch. Ophthal.* 66:806-811, 1961.
 - 33 — MANNA, F. : Intrabulbar pressure in course of general anesthesia, *Klin. Oczna* 30:41-47, 1960. In Peczon, J. D. & Grant, W. M. : Sedatives, stimulants, and intraocular pressure, *Arch. Ophthal.* 72:178-188, 1964.
 - 34 — MYASHITA: Ocular tension, *Zentr. Bioch. Bioph.* 15:95. 1913. In Sollman, T. : A manual of pharmacology, eight edition, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1957. p. 286.
 - 35 — PAUL, S. D. & LEOPOLD, I. H. : The effect of chlorpromazine (Thorazine) on intraocular pressure in experimental animals, *Amer. J. Ophthal.* 42:107-112, 1956.
 - 36 — RAMOS, L. : Hipotensão ocular produzida em coelho por derivados da fenotiazina, Tese Docência-Livre, Fac. Med. Univ. S. Paulo, São Paulo, 1964.
 - 37 — REINHOLD, H. & COLLET, J. : Le flimothane en chirurgie oculaire: action sur la tension oculaire, *Anesthésie, Analgésie, Réanimation* 19:147-155, 1962.
 - 38 — SIMON, K. A. & BONTING, S. L. : Possible usefulness of cardiac glycosides in treatment of glaucoma, *Arch. Ophthal.* 68:227-234, 1962.
 - 39 — STONE, H. H. & PRIJOT, E. L. : The effect of a barbiturate and paraldehyde on aqueous humor dynamics in rabbits, *Arch. Ophthal.* 54:834-840, 1955.
 - 40 — THIEL, R. : über de Entstehungsursache des primären Glaukoms: Neue Untersuchungen über die zentral nervöse Regulation des Augendruckes und über Altersveränderungen der Augengewebe in Glaukom, *Buech Augenarzt* 21:9-52, 1952. In Peczon, J. D. & Grant, W. M. : Sedatives, stimulants, and intraocular pressure in glaucoma, *Arch. Ophthal.* 72: 178-188, 1964.
 - 41 — TUKEY, J. V. : The problem of the multiple comparison, Princeton, Princeton University, 1953. In Steel, R. G. D. & Torrie, J. H. : Prin-

ciples and procedures in statistics. New York, McGraw-Hill, 1960.
pp. 109-110.

- 42 — Van LITH, G. H. M.: The influence of inhalation narcotics on the course of the intra-ocular pressure in rabbits, Thesis, Utrecht, 1963. In *Excerpta Medica, Ophthalmol.* 18:3, 1964.
- 43 — von SALLMANN, L. & LOWENSTEIN, O.: Responses of intraocular pressure, blood pressure and cutaneous vessels to electric stimulation of the diencephalon, *Amer. J. Ophthalmol.* 39, pt. II: 11-29, 1955.
- 44 — WEISS, D. I.; SHAFFER, R. N. & WISE, B. L.: Mannitol infusion to reduce intraocular pressure, *Arch. Ophthalmol.* 68:341-347, 1962.

Rua Amália Noronha, 289
São Paulo 9 — S.P.
BRASIL