

## **INFLUÊNCIA DE HIPNALGÉSICOS NA PRESSÃO INTRA-OCULAR DO COELHO \***

**JORGE ALBERTO FONSECA CALDEIRA — S. PAULO**

No decorrer dêste trabalho, contámos com a colaboração de várias pessoas.

Ao Professor Paulo Braga de Magalhães — de quem recebemos orientação segura ao longo de nossa carreira e do qual nos sentimos honrados de ser assistente — devemos valiosas sugestões e estímulo permanente, a par de tôdas as facilidades de trabalho.

Do Professor Charles Edward Corbett, que nos acolheu cordialmente no Departamento de Farmacologia, onde se realizaram as pesquisas, recebemos ensinamentos propiciados por sua larga experiência, de orientador e de crítico.

A assistência inestimável do Dr. Armando Octávio Ramos traduziu-se não só na parte estatística, por êle planejada, como também no estímulo e orientação que nos dispensou.

Da Dra. Laone Ramos nos veio marcado incentivo, fruto de sua vivência em pesquisas relacionadas com o aparelho visual.

Na parte técnica, tivemos a ajuda do Sr. Maurício Andrade Cunha, em tôdas as fases da investigação.

Devemos à Da. Gersone Machado os cuidadosos trabalhos datilográficos e à Da. Lúcia de Oliveira os gráficos e o Quadro geral.

Da firma «Johnson & Johnson do Brasil» recebemos o Fentanyl utilizado.

A êstes distintos colaboradores e à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, à qual devemos nossa formação médica, as expressões de nosso reconhecimento sincero e muito profundo.

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

## I N T R O D U Ç Ã O

A obtenção de condições ótimas para a cirurgia oftalmológica é, de há muito, objeto de pesquisas, tanto clínicas como experimentais. Dentre os requisitos a serem satisfeitos, destacam-se o preparo psicológico e físico do paciente, a sedação para combate à ansiedade, a insensibilidade à dor e a supressão dos reflexos aos estímulos operatórios. A abolição da consciência, imperativa em determinadas condições, como em cirurgia pediátrica, é facultativa em outras, sendo subordinada a condições particulares do doente, ou à preferência do cirurgião.

Em certos tipos de operações, especialmente na extração de catarata e na cirurgia antiglaucomatosa, outras exigências devem ser atendidas. Afora a redução ou abolição da motilidade do globo e das pálpebras, reveste-se de importância a diminuição da pressão intra-ocular (PIO). Assim, a hipotensão ocular contribui para que se reduza a probabilidade de hemorragia intrabulbar após a abertura do globo e o risco de perda do humor vítreo, mormente em olhos míopes ou em pacientes que já tenham apresentado descolamento da retina ou cujo aspecto do fundo-de-olho sugira uma tal possibilidade.

Por conseguinte, assumem especial interêsse os recursos capazes de promover a redução da PIO e que, de modo geral, são representados por agentes mecânicos ou químicos.

A massagem digital do globo ocular exemplifica o agente mecânico para a diminuição da PIO, conforme foi realçado por KIRSCH & STEINMAN<sup>22</sup> (1955). No caso particular de anestesia local, por infiltração retrobulbar, esta manobra também facilita

(BERENS & KING, <sup>2</sup> 1961) a difusão do agente anestésico, melhorando as condições de analgesia e de acinesia.

Quanto aos recursos químicos, numerosas drogas, dentro de uma ampla variedade de exemplos, administradas local ou sistemicamente, podem provocar o efeito em aprêço.

A simples administração de anestésico local por via retrobulbar leva, as mais das vêzes, à redução da PIO, raramente se observando aumento da pressão intra-orbitária. Em raras ocasiões, pode dêsse efeito hipotonizante, o referido método de anestesia difundiu-se grandemente, com especial utilidade na operação de catarata, pois, conforme assinala LEONARDI <sup>27</sup> (1948), o colapso da córnea, após a abertura da túnica fibrosa, representa um indício de condições favoráveis para a extração intracapsular.

Os mióticos são agentes clinicamente usados como hipotensores oculares, com diversas finalidades, evidenciando a possibilidade de se reduzir a PIO por meio da aplicação tópica de droga.

No entanto, a hipotensão ocular também pode ser produzida por meio de drogas administradas sistemicamente, embora atuando de maneiras diversas.

Entre as substâncias que diminuem a produção de humor aquoso e, assim, induzem uma hipotensão ocular, são comumente utilizados os inibidores da anidrase carbônica, em especial a acetazolamida. Com relação a esta substância, é oportuno referir que a presteza do seu efeito na PIO varia conforme o caso, sendo de rápida manifestação quando prèviamente existir hipertensão ocular; é, porém, de instalação lenta em olho normotenso. Por êste motivo, aliás, FASANELLA <sup>12</sup> (1963) recomenda a administração de acetazolamida durante vários dias, antes da cirurgia da catarata.

Várias outras drogas também podem diminuir a produção de humor aquoso (COLE, <sup>6</sup> 1962; KRISHNA *et al.*, <sup>25</sup> 1962), assinalando-se uma redução de aproximadamente 45% com glicosidos cardiotônicos, o que tem justificado o seu uso (SIMON & BONTING, <sup>38</sup> 1962) para o abaixamento da PIO em várias formas de glaucoma não congestivo, sem que se alterem a facilidade de escoamento do humor aquoso e a rigidez escleral.

A redução da PIO também pode ser provocada por agentes osmóticos. WEISS et al.<sup>44</sup> (1962) usaram, por via venosa, o manitol em pacientes portadores de afecções neurocirúrgicas ou glaucoma. Também atuando por mecanismo osmótico, a uréia tem sido utilizada, de há muito, como hipotensor ocular, em diversas circunstâncias. GALIN et al.<sup>14</sup> (1960) e MAGALHÃES et al.<sup>29</sup> (1962), entre outros, utilizaram-na com sucesso, por via venosa, em casos de glaucoma; FRIEDMAN et al.<sup>13</sup> (1962), na cirurgia da catarata. Experimentalmente, verificou-se que a administração intravenosa de uréia em coelho altera a concentração de certos íons no humor aquoso e no plasma (CARVALHO et al.,<sup>5</sup> 1963), bem como o pH do humor aquoso, sem que se modifique o seu teor de bicarbonato (MAGALHÃES,<sup>31</sup> 1963).

Agentes que produzem bloqueio neuromuscular, como os curarizantes, constituem outro grupo de drogas que provocam hipotensão ocular. Conquanto o seu uso seja geralmente feito na vigência de anestesia geral, também é admissível, com cuidado, sob anestesia retrobulbar, possibilitando uma queda de 3 a 5 mm Hg da PIO, com aplicabilidade na cirurgia da catarata (KIRBY,<sup>21</sup> 1950).

Por outro lado, diversos grupos de substâncias, genéricamente classificadas como depressores do sistema nervoso central, também podem induzir uma diminuição da PIO.

Na escolha de um anestésico geral para cirurgia ocular, importa conhecer o seu efeito sobre a PIO.

Estudos de KORNBLUETH et al.<sup>24</sup> (1959) em seres humanos mostraram queda do tono ocular após emprêgo de éter, ciclopropano ou tiopental. Ainda no homem, MAGORA & COLLINS<sup>32</sup> (1961) puderam observar a mesma ação com tricloroetileno, halotano, clorofórmio ou succinato sódico de hidroxidiona (Viadril ou Presuren). Estudos clínicos de REINHOLD & COLLET<sup>37</sup> (1962) e de DETTERINO & CALOGERO<sup>11</sup> (1963) sublinharam a marcada ação hipotensora ocular do halotano, sendo, contudo, de se destacar que os pacientes observados pelos dois primeiros receberam medicação pré-anestésica constituída de petidina-atropina ou de Pantopon-atropina. No entanto, experimentalmente, Van LITH<sup>42</sup> (1963)

obteve, em coelho, redução da PIO com halotano ou tricloroetileno, mas elevação da mesma com éter ou ciclopropano; o cloreto de etila não causou alteração significativa do tono ocular. STONE & PRIJOT <sup>39</sup> (1955) verificaram queda da PIO, em coelho submetido à anestesia geral com pentobarbital sódico ou paraldeído, tendo MAGALHÃES et. al. <sup>30</sup> (1963) confirmando a ação hipotensora ocular do pentobarbital sódico, no mesmo animal.

Em 1954, BIERENT <sup>3</sup> destacou a importância da cloropromazina em casos de glaucoma. Suas observações foram confirmadas por GRAMBERG-DANIELSEN <sup>16</sup> (1955). Em animais, o efeito hipotensor ocular da cloropromazina foi verificado por PAUL & LEOPOLD <sup>35</sup> (1956) e por CONSTANT & BECKER <sup>7</sup> (1956). Em 1964, RAMOS <sup>36</sup> investigou, em coelhos, o efeito hipotensor ocular de vários fenotiazínicos, administrados intravenosamente.

O Haloperidol, do grupo das butirofenonas, também provoca hipotensão ocular, de grau variável, quando utilizado como medicação pré-anestésica (LAFFARGUE-LEGUERINEL <sup>26</sup>).

Uma antiga referência sobre a influência de um hipnalgésico na PIO deve-se a MYASHITA (1913) <sup>34</sup>, o qual observou aumento da mesma, com duração moderada, por influência da morfina administrada sistemicamente.

Em 1948, LEOPOLD & COMROE, <sup>28</sup> tendo em vista os poucos conhecimentos sobre os efeitos para o lado do aparelho visual da administração parenteral de morfina, atropina, escopolamina e neostigmina, fizeram estudo sistemático em olhos normais e glaucomatosos. A dose de morfina, administrada no músculo, oscilou entre 8 e 18 mg. Em olhos normais, com a dose de 8 mg de sulfato de morfina, houve elevação da PIO em apenas um dos 18 olhos; em 13 olhos, a PIO diminuiu, sendo de 2,2 mm Hg a média da queda. Com dose de 15 a 18 mg, a PIO subiu 1 mm Hg em dois dos 12 olhos, mas o efeito médio foi um abaixamento de 2 mm Hg. Os efeitos máximos foram observados dentro de uma a duas horas. Pacientes glaucomatosos, em número de 8, foram observados, sendo três com glaucoma crônico simples, dois com glaucoma secundário a uveíte, dois com glaucoma secundário a neoplasia intra-ocular e

um com glaucoma congênito. A PIO oscilava entre 28 e 65 mm Hg. A dose foi de 15 mg de sulfato de morfina. Nenhum dos olhos apresentou elevação da PIO, sendo que a queda da mesma oscilou entre 0 e 12 mm Hg, com média de 3,5 mm Hg. Apenas olhos com glaucoma crônico simples e possivelmente um com glaucoma congênito tiveram a PIO diminuída.

JENSEN *et al.* <sup>20</sup> (1950) em 163 operações oftalmológicas consecutivas — embora não objetivassem a variação da PIO, mas a margem de segurança da medicação em foco, administraram lentamente, por via venosa, cerca de 16,25 mg de sulfato de morfina, 10,8 mg de sulfato de efedrina e 0,32 mg de bromidrato de escopolamina, dissolvidas em 4 ml de água tri-destilada. Com exceção de três, tôdas as cirurgias foram intrabulbares. Em 26 dos pacientes, a idade era superior a 70 anos. Nenhum apresentou complicações ou efeitos colaterais.

A administração, por parte de THIEL <sup>40</sup> (1952), de 100 mg de petidina, por via subcutânea ou intravenosa, não provocou miose, nem influenciou a PIO de olhos normais. Em três casos de glaucoma agudo ou inflamatório crônico, a petidina fez com que a PIO, inicialmente em tórno de 50 mm Hg, baixasse para níveis ao redor de 20 mm Hg; um dos pacientes recebeu 100 mg por três vêzes, com intervalo de duas horas. Em um outro, portador de glaucoma crônico simples, a petidina foi administrada na dose de 100 mg cada 4 horas, no período de vigília. A PIO caiu de níveis em tórno de 60 mm Hg, para 30 a 40 mm Hg, durante o mesmo período, elevando-se à noite — fatos que foram observados por dois dias consecutivos.

A associação de clorpromazina, prometazina e petidina, em 89 pacientes submetidos à cirurgia oftalmológica, foi empregada por BURN *et al.* <sup>4</sup> (1955) Geralmente foi usada a via intravenosa e, em alguns casos, a intramuscular. As drogas foram diluídas em 20 ml de solução fisiológica e injetadas muito lentamente. A PIO, nos casos em que foi determinada, ou não se alterou ou, mais freqüentemente, mostrou queda de até 10 mm Hg. A hipotensão ocular nunca interferiu com a incisão. Os autores consideram esta associação superior à simples administração prévia de fenobarbital,

em pacientes a serem submetidos à anestesia local. A mesma associação foi empregada por HORODEŃSKI <sup>18</sup> (1961) em casos de glaucoma agudo ou secundário, tendo sido obtida, em todos, apreciável redução da PIO.

A influência de atropina, escopolamina, morfina, petidina, secobarbital e tiopental sobre a PIO foi estudada por de ROETH & SCHWARTZ <sup>10</sup> (1956). As duas primeiras são desprovidas de efeito. Em pacientes glaucomatosos, o abaixamento da PIO foi observado tanto com morfina, como com petidina; concomitantemente, houve aumento da facilidade de escoamento do humor aquoso, enquanto a pressão arterial permanecia inalterada. O secobarbital, administrado por via oral, na dose de 100 a 200 mg, não exerceu influência, em olhos normais, sobre a PIO, a facilidade de escoamento e a produção do humor aquoso.

KORNBLUETH et al. <sup>23</sup> (1958) propuseram um novo teste de sobrecarga para glaucoma, baseado na instilação de II gotas de solução de dionina a 10%. Em olhos normais, a PIO sobe e atinge valores máximos 5 minutos após a instilação, voltando ao nível inicial, ou tornando-se mesmo inferior, dentro de uma hora. Em olhos com glaucoma simples ou com glaucoma de ângulo fechado, com sinequias anteriores periféricas, o aumento da PIO não ultrapassou necessariamente o observado em olhos normais, mas a elevação tensional se manteve por mais de uma hora. Olhos com glaucoma de ângulo fechado, com poucas ou sem sinequias anteriores periféricas, comportaram-se como olhos normais.

MANNA <sup>33</sup> (1960) estudou a PIO na vigência de anestesia geral. Referindo-se à medicação pré-anestésica, sugere que a morfina tem pequena ou nenhuma influência sobre a PIO.

Além do interesse do emprego de hipnalgésicos, em medicação pré-anestésica, em Oftalmologia, deve-se sublinhar a importância, já salientada (RAMOS, <sup>36</sup> 1964), de relacionar drogas com ação no sistema nervoso central e PIO, pois, como já se viu, é grande o número de depressores centrais que influem no tono ocular, sugerindo uma participação do sistema nervoso central na regulação da PIO.

Nessa apresentação de dados, o intuito fundamental foi não só o de realçar o interesse do assunto, mas também, e principalmente, a relativa precariedade dos conhecimentos a respeito. Por estímulo da própria necessidade de ampliação desse gênero de estudo, o tema deixou de ser restrito à Oftalmologia, constituindo objeto de pesquisa no campo da Farmacologia e da Anestesiologia. A propósito, em publicação recente, ADRIANI <sup>1</sup> (1964) dedica particular atenção ao efeito sobre a PIO provocado pelas drogas de uso comum na prática anestésica. Os hipnalgésicos, a par de outras drogas que estão sendo estudadas, merecem uma atenção especial. Usados rotineiramente em medicação pré-anestésica e, por isto, podendo influir na PIO durante a cirurgia oftalmológica, grande é o número de produtos recentemente obtidos. De tal forma, afigura-se oportuna uma pesquisa para se averiguar o tipo de efeito e a constância em que este se manifesta na vigência de seu emprêgo.

Conquanto a objetivação vise a aspectos relacionados com a clínica, a investigação laboratorial permite indagações nem sempre admissíveis de início na espécie humana, mormente quando se consideram certas substâncias, cujo uso deve cercar-se de especial cuidado.

Assim, o presente trabalho se constitui numa etapa preliminar de estudo, a prosseguir no tempo, até ser atingida a finalidade precípua.

## MATERIAL E MÉTODOS

1) **Animais.** Foram utilizados coelhos de ambos os sexos e diferentes raças, cujo pêso oscilava entre 1,4 kg e 3,7 kg. Os mesmos eram contidos por meio de atadura de crepe, largura de 20 cm, aplicada de modo a não prejudicar os movimentos respiratórios.

2) **Tonometria.** Após a anestesia tópica da córnea, a determinação da PIO foi feita com tonômetro de Schiötz, calibrado. As medidas diretas fornecidas pelo tonômetro eram convertidas em milímetros de mercúrio, usando-se a escala de 1955, de Friedenwald.

Em cada ôlho, foram feitas 8 medidas, com intervalo de 20 minutos, perfazendo um tempo de 140 minutos de observação individual.

Ficando o animal em decúbito lateral, tomou-se o cuidado de evitar o contato do globo com a mesa, por meio de um rolete de apoio para a cabeça, perfurado no centro.

3) **Drogas, doses e administração.** Para a anestesia tópica da córnea, usou-se o cloridrato de tetracaína em solução a 0,5%, instilando-se I gôta antes de cada tonometria.

As drogas usadas na experimentação foram as seguintes:

Cloridrato de morfina «Enila»

Fosfato de metilmorfina (Codeína) «Protequim»

Cloridrato de etilmorfina (Dionina) «B. Siegfried»

Cloridrato de petidina (Demerol) «Winthrop»

Bitartrato de dextromoramida (Palfium) «SARSA»

Fentanyl (R 4263) «Johnson & Johnson».

Dêsses produtos, apenas os três primeiros, apresentados em

forma de pó, foram diluídos no momento do emprego, usando-se a água destilada como veículo.

Quando da administração intravenosa, para a morfina, codeína, dionina e petidina, foram empregadas doses de 10, 15 e 20 mg/kg. Da dextromoramida, usaram-se doses de 0,10 e 0,25 mg/kg. As doses de Fentanyl foram de 0,02 e 0,05 mg/kg.

Para a administração tópica, foram empregadas soluções a 5%, tanto de morfina como de codeína, dionina e petidina. Para a dextromoramida, a solução era a 0,69% e, para o Fentanyl, a 0,005%. De cada uma dessas drogas, foram instiladas II gôtas em cada olho.

A administração tópica ou intravenosa lenta (veia marginal da orelha), foi feita 10 minutos após a primeira tonometria. A fim de não interferir com a pressão osmótica do sangue, com possível repercussão para o lado da PIO, não foi injetado volume superior a 2,6 ml.

**4) Sistematização da pesquisa.** O grupo contrôle, constituído de 6 animais, submeteu-se apenas à anestesia tópica da córnea e a determinações da PIO.

Os outros animais foram distribuídos em 6 grupos, de acordo com as substâncias utilizadas. Cada um desses grupos foi subdividido em lotes de 3 coelhos, correspondendo cada lote à instilação local das drogas em estudo e às diferentes doses administradas intravenosamente.

Os valores da PIO foram computados de dois modos. Primeiramente, em mm Hg. Em segundo lugar, em valores diferenciais em relação às cifras médias do grupo contrôle; isto é, determinou-se a diferença entre o valor fornecido pela tonometria nos animais que receberam droga, num certo tempo, e a média da PIO no grupo contrôle no mesmo tempo.

**5) Tratamento estatístico.** Para a avaliação da significância da influência, na PIO, das drogas estudadas, utilizou-se o método da análise de variância. Foi empregada uma análise com dois cri-

térios, sendo a determinação do índice **F** feita por comparação com o resíduo.

Foram realizadas análises separadas para cada grupo de experiências com determinada dose de uma substância, quer administrada por via venosa, quer localmente. As fontes de variações consideradas foram: «Entre tempos», «Entre olhos», «Total» e a devida ao resíduo (acaso).

Para que fôsse afastadas as variações significantes que ocorrem nos animais contrôles no decorrer de medidas sucessivas (variação «Entre tempos»), utilizaram-se, na apreciação dos efeitos das drogas estudadas, valores da PIO expressos como diferenças em relação ao grupo contrôle. Dessa maneira, a variação «Entre tempos», observada nos grupos tratados, passou a expressar realmente a influência das drogas utilizadas na experimentação.

Para a avaliação da significância de diferenças entre tempos específicos, dentro dos diversos grupos, foi aplicado o teste de contrôle de TUKEY <sup>41</sup> (1953).

## RESULTADOS

### 1 — Grupo contrôle

Os resultados encontram-se na Tabela 1-a. Como se depreende da análise de variância apresentada na Tabela 1-b, neste grupo houve variação significativa do valor da PIO «entre tempos», indicando uma influência de fatores que participam nas condições basais da experimentação.

**TABELA 1 — a**

Valores da pressão intra-ocular (em mm Hg) de coelhos submetidos unicamente à anestesia tópica da córnea (tetracaina a 0,5%)

| Olho  | T e m p o |         |         |         |         |          |          |          |
|-------|-----------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
|       | 0 min.    | 20 min. | 40 min. | 60 min. | 80 min. | 100 min. | 120 min. | 140 min. |
| 1     | 20,55     | 18,86   | 18,86   | 20,55   | 20,55   | 17,30    | 17,30    | 17,30    |
| 2     | 22,38     | 20,55   | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 15,88    | 15,88    | 18,86    |
| 3     | 20,55     | 18,86   | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 20,55    | 17,30    | 17,30    |
| 4     | 22,38     | 17,30   | 14,57   | 15,88   | 18,86   | 15,88    | 15,88    | 17,30    |
| 5     | 22,38     | 18,86   | 18,86   | 20,55   | 20,55   | 20,55    | 18,86    | 17,30    |
| 6     | 20,55     | 20,55   | 20,55   | 18,86   | 20,55   | 20,55    | 17,30    | 17,30    |
| 7     | 14,57     | 14,57   | 13,35   | 17,30   | 15,88   | 17,30    | 15,88    | 14,57    |
| 8     | 14,57     | 14,57   | 14,57   | 15,88   | 14,57   | 15,88    | 17,30    | 17,30    |
| 9     | 14,57     | 14,57   | 14,57   | 14,57   | 12,23   | 13,35    | 12,23    | 12,23    |
| 10    | 14,57     | 13,35   | 14,57   | 14,57   | 12,23   | 13,35    | 13,35    | 13,35    |
| 11    | 18,86     | 17,30   | 18,86   | 17,30   | 17,30   | 17,30    | 17,30    | 17,30    |
| 12    | 20,55     | 17,30   | 18,86   | 18,86   | 17,30   | 15,88    | 17,30    | 18,86    |
| Total | 226,48    | 206,64  | 202,22  | 208,92  | 204,62  | 203,77   | 195,88   | 198,97   |
| Média | 18,87     | 17,22   | 16,85   | 17,41   | 17,05   | 16,98    | 16,32    | 16,58    |

**TABELA 1 — b****Análise de variância dos dados da Tabela 1 — a**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F       |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------|
| Entre tempos      | 50,11              | 7                  | 7,16           | 3,70 *  |
| Entre olhos       | 397,33             | 11                 | 36,12          | 18,71 * |
| Resíduo           | 149,04             | 77                 | 1,93           |         |
| Total             | 595,48             | 95                 | 6,27           |         |

\* Significante para 5%.

**2 — Animais submetidos à ação de hipnalgésicos****Grupo I — Experiências realizadas com a morfina.**

Os animais receberam a droga por via venosa ou em instilação ocular, utilizando-se, em cada procedimento, 3 coelhos, o que equivale a 6 olhos.

Na Tabela I-A, estão os valores da PIO em mm Hg e, na Tabela I-B, os valores diferenciais em relação ao grupo controle, no mesmo tempo. As Tabelas I-C, I-D, I-E e I-F apresentam a análise de variância para cada dose, baseada nos valores diferenciais. O Gráfico 1 mostra as curvas calcadas nos valores diferenciais em relação ao grupo controle. Os resultados do teste de contraste, realizado pelo método de Tukey, encontram-se no Quadro geral (pág. 20).

TABELA I — A

Valores da pressão intra-ocular (em mm Hg) de coelhos que receberam morfina 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     | 17,30     | 10,24   | 10,24   | 10,24   | 11,20   | 12,23   | 12,23    | 13,35    |
|                                   | 2     | 17,30     | 11,20   | 11,20   | 11,20   | 12,23   | 12,23   | 12,23    | 12,23    |
|                                   | 3     | 17,30     | 13,35   | 12,23   | 10,24   | 10,24   | 12,23   | 10,24    | 10,24    |
|                                   | 4     | 14,57     | 12,23   | 13,35   | 11,20   | 12,23   | 14,57   | 12,23    | 11,20    |
|                                   | 5     | 15,88     | 13,35   | 11,20   | 11,20   | 12,23   | 15,88   | 12,23    | 14,57    |
|                                   | 6     | 17,30     | 15,88   | 13,35   | 13,35   | 12,23   | 12,23   | 12,23    | 11,20    |
|                                   | Total |           | 99,65   | 76,25   | 71,57   | 67,43   | 70,36   | 79,37    | 71,39    |
| Média                             |       | 16,60     | 12,70   | 11,92   | 11,23   | 11,72   | 13,22   | 11,89    | 12,13    |
| 15 mg/kg (administração venosa)   | 1     | 20,55     | 10,24   | 14,57   | 14,57   | 13,35   | 13,35   | 17,30    | 17,30    |
|                                   | 2     | 20,55     | 14,57   | 14,57   | 14,57   | 12,23   | 12,23   | 13,35    | 15,88    |
|                                   | 3     | 20,55     | 18,86   | 17,30   | 17,30   | 18,86   | 18,86   | 17,30    | 18,86    |
|                                   | 4     | 20,55     | 15,88   | 17,30   | 15,88   | 17,30   | 17,30   | 14,57    | 15,88    |
|                                   | 5     | 22,38     | 20,55   | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 17,30    | 17,30    |
|                                   | 6     | 20,55     | 18,86   | 14,57   | 14,57   | 14,57   | 17,30   | 14,57    | 15,88    |
|                                   | Total |           | 125,13  | 98,96   | 95,61   | 94,19   | 93,61   | 96,34    | 94,39    |
| Média                             |       | 20,85     | 16,49   | 15,93   | 15,69   | 15,60   | 16,05   | 15,73    | 16,85    |
| 20 mg/kg (administração venosa)   | 1     | 22,38     | 20,55   | 17,30   | 14,57   | 13,35   | 12,23   | 13,35    | 13,35    |
|                                   | 2     | 22,38     | 20,55   | 17,30   | 14,57   | 11,20   | 10,24   | 12,23    | 9,36     |
|                                   | 3     | 20,55     | 20,55   | 18,86   | 15,88   | 14,57   | 14,57   | 15,88    | 14,57    |
|                                   | 4     | 20,55     | 18,86   | 18,86   | 15,88   | 13,35   | 12,23   | 14,57    | 14,57    |
|                                   | 5     | 20,55     | 20,55   | 18,86   | 15,88   | 14,57   | 14,57   | 17,30    | 17,30    |
|                                   | 6     | 20,55     | 20,55   | 18,86   | 15,88   | 14,57   | 14,57   | 17,30    | 17,30    |
|                                   | Total |           | 126,96  | 121,61  | 110,04  | 92,66   | 81,61   | 78,41    | 90,63    |
| Média                             |       | 21,16     | 20,26   | 18,34   | 15,44   | 13,60   | 13,06   | 15,10    | 14,40    |
| II gotas em c/ôlho (solução a 5%) | 1     | 22,38     | 22,38   | 20,55   | 17,30   | 20,55   | 22,38   | 20,55    | 20,55    |
|                                   | 2     | 20,55     | 22,38   | 17,30   | 17,30   | 22,38   | 18,86   | 20,55    | 18,86    |
|                                   | 3     | 20,55     | 20,55   | 17,30   | 18,86   | 18,86   | 22,38   | 22,38    | 18,86    |
|                                   | 4     | 22,38     | 20,55   | 17,30   | 17,30   | 20,55   | 20,55   | 20,55    | 20,55    |
|                                   | 5     | 18,86     | 20,55   | 18,86   | 20,55   | 22,38   | 20,55   | 17,30    | 18,86    |
|                                   | 6     | 20,55     | 20,55   | 18,86   | 17,30   | 20,55   | 20,55   | 18,86    | 18,86    |
|                                   | Total |           | 125,24  | 126,96  | 110,17  | 108,61  | 125,27  | 125,27   | 120,19   |
| Média                             |       | 20,87     | 21,16   | 18,36   | 18,10   | 20,87   | 20,87   | 20,03    | 19,42    |

**TABELA I — B**

**Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) de coelhos que receberam morfina 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 (administração venosa)    | 1      | - 1,57    | - 6,98  | - 6,61  | - 7,17  | - 5,85  | - 4,75  | - 4,09   | - 3,23   |
|                                    | 2      | - 1,57    | - 6,02  | - 5,65  | - 6,21  | - 4,82  | - 4,75  | - 4,09   | - 4,35   |
|                                    | 3      | - 1,57    | - 3,87  | - 4,62  | - 7,17  | - 6,81  | - 4,75  | - 6,08   | - 6,34   |
|                                    | 4      | - 4,30    | - 4,99  | - 3,50  | - 6,21  | - 4,82  | - 2,41  | - 4,09   | - 5,38   |
|                                    | 5      | - 2,99    | - 3,87  | - 5,65  | - 6,21  | - 4,82  | - 1,10  | - 4,09   | - 2,01   |
|                                    | 6      | - 1,57    | - 1,34  | - 3,50  | - 4,06  | - 4,82  | - 4,75  | - 4,09   | - 5,38   |
|                                    | Total  | -13,57    | -27,07  | -29,53  | -37,03  | -31,94  | -22,51  | -26,53   | -26,69   |
| Média                              | - 2,26 | - 4,51    | - 4,92  | - 6,17  | - 5,32  | - 3,75  | - 4,42  | - 4,44   |          |
| 15 mg/kg (administração venosa)    | 1      | + 1,68    | - 6,98  | - 2,28  | - 2,84  | - 3,70  | - 3,63  | + 0,98   | + 0,72   |
|                                    | 2      | + 1,68    | - 2,65  | - 2,28  | - 2,84  | - 4,82  | - 4,75  | + 2,97   | - 0,70   |
|                                    | 3      | + 1,68    | + 1,64  | + 0,45  | + 0,11  | + 1,81  | + 1,88  | + 0,98   | + 2,28   |
|                                    | 4      | + 1,68    | - 1,34  | + 0,45  | - 1,53  | + 0,25  | + 0,32  | - 1,75   | - 0,70   |
|                                    | 5      | + 3,51    | + 3,33  | + 0,45  | - 0,11  | + 0,25  | + 0,32  | + 0,98   | + 0,72   |
|                                    | 6      | + 1,68    | + 1,64  | - 2,28  | - 2,84  | - 2,48  | + 0,32  | - 1,75   | - 0,70   |
|                                    | Total  | +11,91    | - 4,36  | - 5,49  | -10,27  | - 8,69  | - 5,54  | - 3,53   | + 1,62   |
| Média                              | + 1,98 | - 0,72    | - 0,91  | - 1,71  | - 1,44  | - 0,92  | - 0,58  | + 0,27   |          |
| 20 mg/kg (administração venosa)    | 1      | + 3,51    | + 3,33  | + 0,45  | - 2,84  | - 3,70  | - 4,75  | - 2,97   | - 3,23   |
|                                    | 2      | + 3,51    | + 3,33  | + 0,45  | - 2,84  | - 5,85  | - 6,74  | - 4,09   | - 7,22   |
|                                    | 3      | + 1,68    | + 3,33  | + 2,01  | - 1,53  | - 2,48  | - 2,41  | - 0,44   | - 2,01   |
|                                    | 4      | + 1,68    | + 1,64  | + 2,01  | - 1,53  | - 3,70  | - 4,75  | - 1,75   | - 2,01   |
|                                    | 5      | + 1,68    | + 3,33  | + 2,01  | - 1,53  | - 2,48  | - 2,41  | + 0,98   | + 0,72   |
|                                    | 6      | + 1,68    | + 3,33  | + 2,01  | - 1,53  | - 2,48  | - 2,41  | + 0,98   | + 0,72   |
|                                    | Total  | +13,74    | +18,29  | + 8,94  | -11,80  | -20,69  | -23,47  | - 7,29   | -13,03   |
| Média                              | + 2,29 | + 3,04    | + 1,49  | - 1,96  | - 3,44  | - 3,91  | - 1,21  | - 2,17   |          |
| II gotas em c/ olho (solução a 5%) | 1      | + 3,51    | + 5,16  | +3,70   | - 0,11  | + 3,50  | + 5,40  | + 4,23   | + 3,97   |
|                                    | 2      | + 1,68    | + 5,16  | + 0,45  | - 0,11  | + 5,33  | + 1,88  | + 4,23   | + 2,28   |
|                                    | 3      | + 1,68    | + 3,33  | + 0,45  | + 1,45  | + 1,81  | + 5,40  | + 6,06   | + 2,28   |
|                                    | 4      | + 3,51    | + 3,33  | + 0,45  | - 0,11  | + 3,50  | + 3,57  | + 4,23   | + 3,97   |
|                                    | 5      | - 0,01    | + 3,33  | + 2,01  | + 3,14  | + 5,33  | + 3,57  | + 0,98   | + 2,28   |
|                                    | 6      | + 1,68    | + 3,33  | + 2,01  | - 0,11  | + 3,50  | + 3,57  | + 2,54   | + 2,28   |
|                                    | Total  | +12,05    | +23,64  | + 9,07  | + 4,15  | +22,97  | + 23,39 | +22,27   | + 17,06  |
| Média                              | + 2,00 | + 3,94    | + 1,51  | + 0,69  | + 3,82  | + 3,89  | + 3,71  | + 2,84   |          |

**TABELA I—C**

**Análise de variância de dados da Tabela I—B referentes à administração intravenosa de 10 mg/kg de morfina**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F    |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|------|
| Entre tempos      | 55,34              | 7                  | 7,90           | 0,14 |
| Entre olhos       | 14,62              | 5                  | 2,92           | 0,05 |
| Resíduo           | 1852,13            | 35                 | 52,91          |      |
| <b>Total</b>      | <b>1922,10</b>     | <b>47</b>          | <b>40,89</b>   |      |

**TABELA I—D**

**Análise de variância de dados da Tabela I—B referentes à administração intravenosa de 15 mg/kg de morfina**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F      |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------|
| Entre tempos      | 57,76              | 7                  | 8,25           | 3,44 * |
| Entre olhos       | 98,27              | 5                  | 19,65          | 8,20 * |
| Resíduo           | 83,82              | 35                 | 2,39           |        |
| <b>Total</b>      | <b>239,86</b>      | <b>47</b>          | <b>5,10</b>    |        |

\* Significante para 5%.

**TABELA I—E**

**Análise de variância de dados da Tabela I—B referentes à administração intravenosa de 20 mg/kg de morfina**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F       |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------|
| Entre tempos      | 297,74             | 7                  | 42,53          | 28,56 * |
| Entre olhos       | 44,90              | 5                  | 8,98           | 6,03 *  |
| Resíduo           | 52,12              | 35                 | 1,48           |         |
| Total             | 394,77             | 47                 | 8,39           |         |

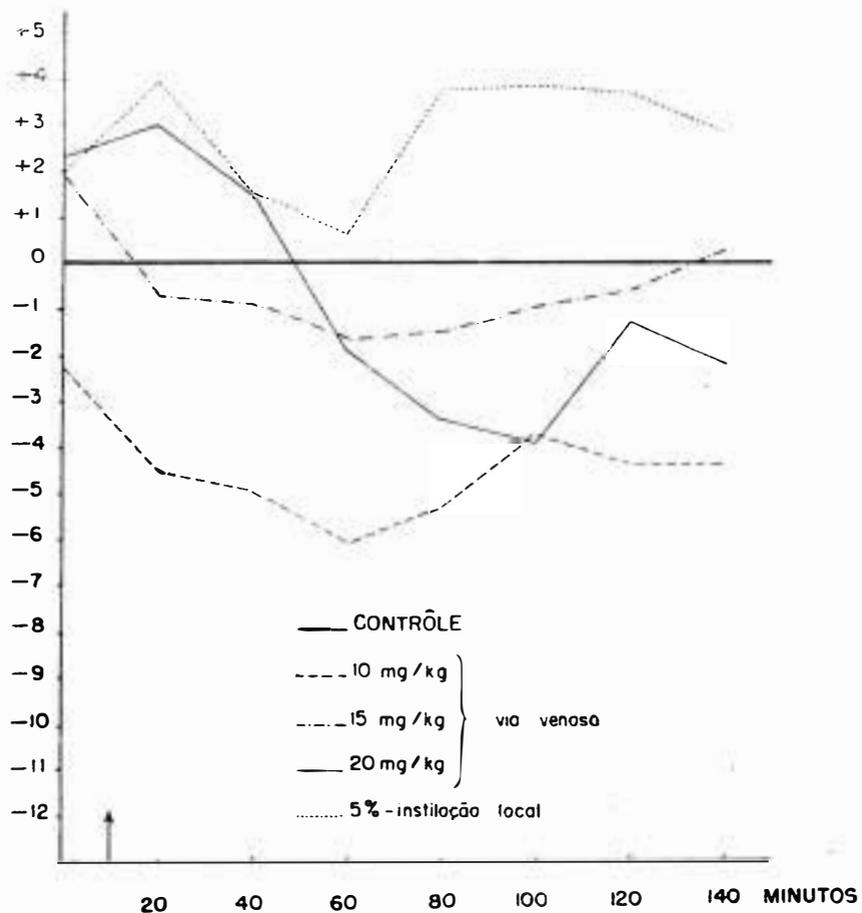
\* Significante para 5%.

**TABELA I—F**

**Análise de variância de dados da Tabela I—B referentes à administração local de II gotas de solução de morfina a 5%**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F      |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------|
| Entre tempos      | 66,76              | 7                  | 9,53           | 5,60 * |
| Entre olhos       | 8,34               | 5                  | 1,66           | 0,98   |
| Resíduo           | 59,60              | 35                 | 1,70           |        |
| Total             | 134,72             | 47                 | 2,86           |        |

\* Significante para 5%.



**GRÁFICO 1.** Efeito da morfina, 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.

### QUADRO GERAL

Resultados obtidos com as diferentes doses dos vários hipnalgésicos, quer por administração intravenosa quer localmente no globo ocular. Avaliação da significância de diferenças entre tempos específicos, dentro de cada grupo, baseada no método de Tukey.

|                 | DROGA           | DOSE                  | TEMPO EM MINUTOS |    |    |    |     |     |     |   |  |
|-----------------|-----------------|-----------------------|------------------|----|----|----|-----|-----|-----|---|--|
|                 |                 |                       | 20               | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 140 |   |  |
| VENOSA (mg/kg)  | MORFINA         | 10                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 |                 | 15                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 |                 | 20                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 | CODEÍNA         | 10                    | /                | /  |    |    |     |     | /   | / |  |
|                 |                 | 15                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 |                 | 20                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 | DIONINA         | 10                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 |                 | 15                    | /                |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 |                 | 20                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 | PETIDINA        | 10                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 |                 | 15                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 |                 | 20                    |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
| DEXTRO-MORAMIDA | 0.10            |                       |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 | 0.25            |                       |                  |    |    |    | /   | /   | /   | / |  |
| FENTANYL        | 0.02            |                       |                  |    |    |    |     | /   | /   | / |  |
|                 | 0.05            | /                     | /                | /  | /  | /  | /   | /   | /   | / |  |
| LOCAL (gotas)   |                 | II gotas em cada olho |                  |    |    |    |     |     |     |   |  |
|                 | MORFINA         | SOLUÇÃO 5%            | /                | /  |    | /  | /   | /   | /   | / |  |
|                 | CODEÍNA         | SOLUÇÃO 5%            | /                | /  |    |    |     |     |     |   |  |
|                 | DIONINA         | SOLUÇÃO 5%            | /                | /  |    |    |     |     |     |   |  |
|                 | PETIDINA        | SOLUÇÃO 5%            | /                | /  |    |    |     |     |     |   |  |
|                 | DEXTRO-MORAMIDA | SOLUÇÃO 0.69%         | /                | /  |    |    |     |     |     |   |  |
|                 | FENTANYL        | SOLUÇÃO 0.005%        | /                | /  |    |    |     |     |     |   |  |

 VARIAÇÃO NÃO SIGNIFICANTE DA PRESSÃO INTRA-OCULAR EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS

 DIMINUIÇÃO SIGNIFICANTE DA PRESSÃO INTRA-OCULAR.

 ELEVAÇÃO SIGNIFICANTE DA PRESSÃO INTRA-OCULAR.

No que diz respeito à administração intravenosa, a dose de 10 mg/kg não influenciou significativamente a PIO. A dose de 15 mg/kg mostrou atividade hipotensora, durante todo o período de observação. Já a dose de 20 mg/kg provocou hipotensão a partir de 60 minutos até o final da experiência, de vez que, nos tempos correspondentes a 20 e 40 minutos, não houve alteração significativa da PIO. A administração local provocou elevação tensional no tempo 20 minutos; no tempo 40 minutos, não houve alteração significativa; mas, já no tempo 60 minutos, a queda foi significativa. Nos tempos 80, 100 e 120 minutos, voltou a haver elevação significativa, que cessou na derradeira medida.

#### **Grupo II — Experiências realizadas com a codeína.**

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

Na Tabela II — A, estão os valores da PIO em mm Hg e, na Tabela II — B, os valores diferenciais em relação ao grupo contrôle, no mesmo tempo. As Tabelas II — C, II — D, II — E e II — F apresentam a análise de variância para cada dose, baseada nos valores diferenciais. O Gráfico 2 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).

**TABELA II — A**

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

| Dose                               | Ólho  | T e m p o |         |         |         |         |         |          |          |
|------------------------------------|-------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|
|                                    |       | 0 min.    | 30 min. | 40 min. | 60 min. | 80 min. | 100min. | 120 min. | 140 min. |
| 10 mg/kg (administração venosa)    | 1     | 18,86     | 20,55   | 20,55   | 20,55   | 18,86   | 18,86   | 17,30    | 18,86    |
|                                    | 2     | 18,86     | 18,86   | 20,55   | 18,86   | 17,30   | 15,88   | 18,86    | 18,86    |
|                                    | 3     | 20,55     | 20,55   | 18,86   | 18,86   | 18,86   | 20,55   | 22,38    | 20,55    |
|                                    | 4     | 20,55     | 20,55   | 18,86   | 15,88   | 18,86   | 20,55   | 22,38    | 20,55    |
|                                    | 5     | 20,55     | 22,38   | 20,55   | 22,38   | 22,38   | 20,55   | 18,86    | 20,55    |
|                                    | 6     | 20,55     | 20,55   | 18,86   | 18,86   | 20,55   | 18,86   | 20,55    | 20,55    |
|                                    | Total |           | 119,92  | 123,44  | 118,23  | 115,39  | 116,81  | 115,25   | 120,33   |
| Média                              |       | 19,98     | 20,57   | 19,70   | 19,23   | 19,46   | 19,20   | 20,05    | 19,98    |
| 15 mg/kg (administração venosa)    | 1     | 18,86     | 6,46    | 11,20   | 12,23   | 12,23   | 12,23   | 13,35    | 12,23    |
|                                    | 2     | 20,55     | 14,57   | 12,23   | 12,23   | 12,23   | 12,23   | 13,35    | 11,20    |
|                                    | 3     | 15,88     | 11,20   | 6,46    | 10,24   | 8,54    | 8,54    | 8,54     | 9,33     |
|                                    | 4     | 13,35     | 7,79    | 6,46    | 10,24   | 8,54    | 9,36    | 7,79     | 7,79     |
|                                    | 5     | 18,86     | 15,88   | 17,30   | 12,23   | 10,24   | 12,23   | 12,23    | 13,35    |
|                                    | 6     | 17,30     | 15,88   | 17,30   | 11,20   | 11,20   | 12,23   | 12,23    | 13,35    |
|                                    | Total |           | 104,80  | 71,78   | 70,95   | 68,37   | 62,98   | 66,82    | 67,49    |
| Média                              |       | 17,46     | 11,96   | 11,82   | 11,39   | 10,49   | 11,13   | 11,24    | 11,21    |
| 20 mg/kg (administração venosa)    | 1     | 20,55     | 4,39    | < 3,96  | < 3,96  | 5,87    | 7,79    | 9,36     | 12,23    |
|                                    | 2     | 20,55     | 5,87    | < 3,96  | < 3,96  | < 3,96  | 7,79    | 8,54     | 12,23    |
|                                    | 3     | 22,38     | 22,38   | 22,38   | 13,35   | 7,10    | 8,54    | 13,35    | 17,30    |
|                                    | 4     | 22,38     | 22,38   | 22,38   | 13,35   | 7,10    | 7,10    | 13,35    | 17,30    |
|                                    | 5     | 20,55     | 17,30   | 5,87    | 4,85    | 8,54    | 11,20   | 12,23    | 12,23    |
|                                    | 6     | 18,86     | 15,88   | 5,34    | 4,85    | 9,36    | 11,20   | 13,35    | 14,57    |
|                                    | Total |           | 125,27  | 88,20   | 63,89   | 44,32   | 41,63   | 53,62    | 70,28    |
| Média                              |       | 20,87     | 14,70   | 10,64   | 7,38    | 6,98    | 8,93    | 11,71    | 14,31    |
| II gotas em c/ olho (solução a 5%) | 1     | 17,30     | 17,30   | 14,57   | 15,88   | 14,57   | 17,30   | 17,30    | 14,57    |
|                                    | 2     | 17,30     | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 14,57   | 17,30   | 17,30    | 14,57    |
|                                    | 3     | 17,30     | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 14,57   | 15,88    | 15,88    |
|                                    | 4     | 18,86     | 20,55   | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 14,57   | 17,30    | 15,88    |
|                                    | 5     | 17,30     | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 18,86   | 17,30   | 20,55    | 20,55    |
|                                    | 6     | 20,55     | 20,55   | 20,55   | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 20,55    | 20,55    |
|                                    | Total |           | 108,61  | 110,30  | 104,32  | 102,38  | 99,90   | 98,34    | 108,88   |
| Média                              |       | 18,10     | 18,38   | 17,38   | 17,06   | 16,65   | 16,39   | 18,14    | 17,00    |

**TABELA II — B**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) de coelhos que receberam codeína 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        | + 3.33        | + 3.70        | + 3.14        | + 1.81        | + 1.88        | + 0.98         | + 2.28        |
|                                   | 2             | - 0.01        | + 1.64        | + 3.70        | + 1.45        | + 0.25        | - 1.10        | + 2.54         | + 2.28        |
|                                   | 3             | + 1.69        | + 3.33        | + 2.01        | + 1.45        | + 1.81        | + 3.57        | + 6.06         | + 3.97        |
|                                   | 4             | + 1.69        | + 3.33        | + 2.01        | - 1.53        | + 1.81        | + 3.57        | + 6.06         | + 3.97        |
|                                   | 5             | + 1.69        | + 5.16        | + 3.70        | + 4.97        | + 5.33        | + 3.57        | + 2.54         | + 3.97        |
|                                   | 6             | + 1.69        | + 3.33        | + 2.01        | + 1.45        | + 3.50        | + 1.88        | + 4.23         | + 3.97        |
|                                   | <b>Total</b>  | <b>+ 6.74</b> | <b>+20.12</b> | <b>+17.13</b> | <b>+10.93</b> | <b>+14.51</b> | <b>+13.37</b> | <b>+22.41</b>  | <b>+20.44</b> |
| <b>Média</b>                      | <b>+ 1.12</b> | <b>+ 3.35</b> | <b>+ 2.85</b> | <b>+ 1.82</b> | <b>+ 2.41</b> | <b>+ 2.22</b> | <b>+ 3.73</b> | <b>+ 3.40</b>  |               |
| 15 mg/kg (administração venosa)   | 1             | - 0.01        | -10.76        | - 5.65        | - 5.18        | - 4.82        | - 4.75        | - 2.97         | - 4.35        |
|                                   | 2             | + 1.69        | - 2.65        | - 4.62        | - 5.18        | - 4.82        | - 4.75        | - 2.97         | - 5.38        |
|                                   | 3             | - 2.98        | - 6.02        | -10.39        | - 7.17        | - 8.51        | - 8.44        | - 7.78         | - 7.22        |
|                                   | 4             | - 5.51        | - 9.43        | -10.39        | - 7.17        | - 8.51        | - 7.62        | - 8.53         | - 8.79        |
|                                   | 5             | - 0.01        | - 1.34        | + 0.45        | - 5.18        | - 6.81        | - 4.75        | - 4.09         | - 3.23        |
|                                   | 6             | - 1.56        | - 1.34        | + 0.45        | - 6.21        | - 5.85        | - 4.75        | - 4.09         | - 3.23        |
|                                   | <b>Total</b>  | <b>- 8.38</b> | <b>-31.54</b> | <b>-30.15</b> | <b>-36.09</b> | <b>-39.32</b> | <b>-35.06</b> | <b>-30.43</b>  | <b>-32.20</b> |
| <b>Média</b>                      | <b>- 1.39</b> | <b>- 5.25</b> | <b>- 5.02</b> | <b>- 6.01</b> | <b>- 6.55</b> | <b>- 5.84</b> | <b>- 5.07</b> | <b>- 5.36</b>  |               |
| 20 mg/kg (administração venosa)   | 1             | + 1.69        | -12.83        | -12.89        | -13.45        | -11.18        | - 9.19        | - 6.96         | - 4.35        |
|                                   | 2             | + 1.69        | -11.35        | -12.89        | -13.45        | -13.09        | - 9.19        | - 7.78         | - 4.35        |
|                                   | 3             | + 3.52        | + 5.16        | + 5.53        | - 4.06        | - 9.95        | - 8.44        | - 2.97         | + 0.72        |
|                                   | 4             | + 3.52        | + 5.16        | + 5.53        | - 4.06        | - 9.95        | - 9.88        | - 2.97         | + 0.72        |
|                                   | 5             | + 1.69        | + 0.08        | -10.98        | -12.56        | - 8.51        | - 5.78        | - 4.09         | - 4.35        |
|                                   | 6             | - 0.01        | - 1.34        | -11.51        | -12.56        | - 7.69        | - 5.78        | - 2.97         | - 2.01        |
|                                   | <b>Total</b>  | <b>+12.10</b> | <b>-15.12</b> | <b>-37.21</b> | <b>-60.14</b> | <b>-60.37</b> | <b>-48.26</b> | <b>-27.74</b>  | <b>-13.62</b> |
| <b>Média</b>                      | <b>+ 2.01</b> | <b>- 2.52</b> | <b>- 6.20</b> | <b>-10.02</b> | <b>-10.06</b> | <b>- 8.04</b> | <b>- 4.62</b> | <b>- 2.27</b>  |               |
| II gotas em c/ôlho (solução a 5%) | 1             | - 1.57        | + 0.08        | - 2.28        | - 1.53        | - 2.48        | + 0.32        | + 0.98         | - 2.01        |
|                                   | 2             | - 1.57        | + 0.08        | + 0.45        | - 0.11        | - 2.48        | + 0.32        | + 0.98         | - 2.01        |
|                                   | 3             | - 1.57        | + 0.08        | + 0.45        | - 0.11        | + 0.25        | - 2.41        | - 0.44         | - 0.70        |
|                                   | 4             | - 0.01        | + 3.33        | + 0.45        | - 0.11        | + 0.25        | - 2.41        | + 0.98         | - 0.70        |
|                                   | 5             | - 1.57        | + 0.08        | + 0.45        | - 0.11        | + 1.81        | + 0.32        | + 4.23         | + 3.97        |
|                                   | 6             | - 1.68        | + 3.33        | + 3.70        | - 0.11        | + 0.25        | + 0.32        | + 4.23         | + 3.97        |
|                                   | <b>Total</b>  | <b>- 4.61</b> | <b>+ 6.98</b> | <b>+ 3.22</b> | <b>- 2.08</b> | <b>- 2.40</b> | <b>- 3.54</b> | <b>+ 10.96</b> | <b>+ 2.52</b> |
| <b>Média</b>                      | <b>- 0.76</b> | <b>+ 1.16</b> | <b>+ 0.53</b> | <b>- 0.34</b> | <b>- 0.40</b> | <b>- 0.59</b> | <b>+ 1.82</b> | <b>+ 0.42</b>  |               |

**TABELA II—C**

**Análise de variância de dados da Tabela II—B referentes à administração intravenosa de 10 mg/kg de codeína**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F      |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------|
| Entre tempos      | 33,15              | 7                  | 4,73           | 2,48 * |
| Entre olhos       | 28,53              | 5                  | 5,70           | 2,99 * |
| Resíduo           | 66,59              | 35                 | 1,90           |        |
| Total             | 128,28             | 47                 | 2,72           |        |

\* Significante para 5%.

**TABELA II—D**

**Análise de variância de dados da Tabela II—B referentes à administração intravenosa de 15 mg/kg de codeína**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F       |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------|
| Entre tempos      | 103,87             | 7                  | 14,83          | 3,93 *  |
| Entre olhos       | 193,88             | 5                  | 38,77          | 10,29 * |
| Resíduo           | 131,84             | 35                 | 3,76           |         |
| Total             | 429,59             | 47                 | 9,14           |         |

\* Significante para 5%.

**TABELA II — E**

**Análise de variância de dados da Tabela II — B referentes à administração intravenosa de 20 mg/kg de codeína**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F      |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------|
| Entre tempos      | 744,99             | 7                  | 106,42         | 7,43 * |
| Entre olhos       | 431,39             | 5                  | 86,27          | 6,02 * |
| Resíduo           | 500,87             | 35                 | 14,31          |        |
| Total             | 1677,26            | 47                 | 35,68          |        |

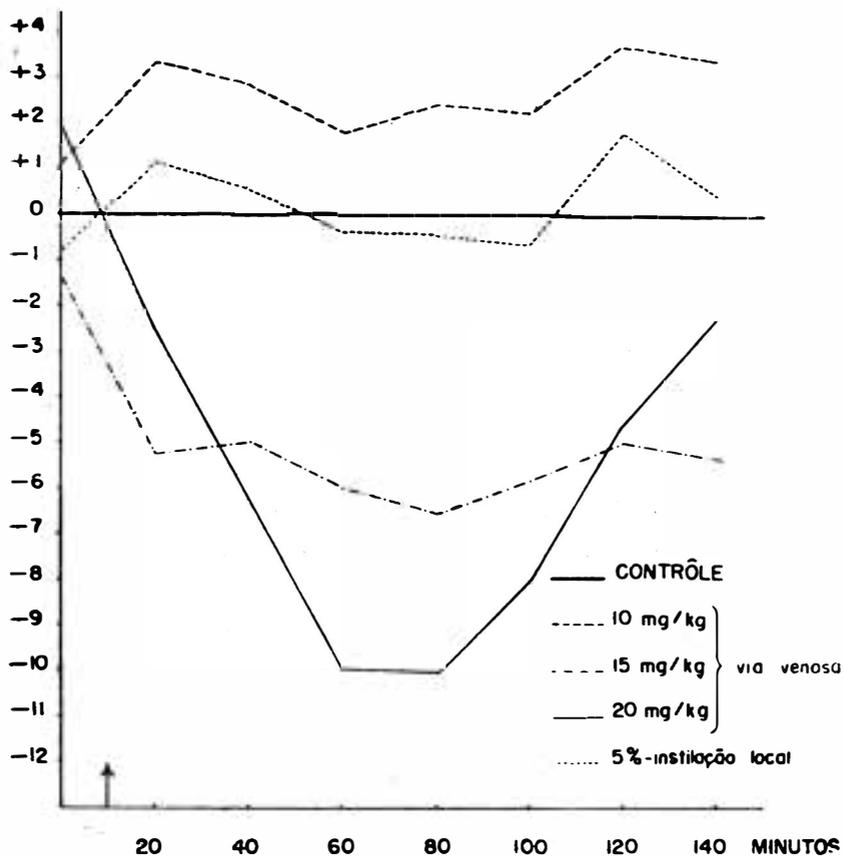
\* Significante para 5%.

**TABELA II — F**

**Análise de variância de dados da Tabela II — B referentes à administração local de II gôtas de solução de codeína a 5%**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F      |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------|
| Entre tempos      | 35,69              | 7                  | 5,09           | 2,70 * |
| Entre olhos       | 59,94              | 5                  | 11,98          | 6,35 * |
| Resíduo           | 66,03              | 35                 | 1,88           |        |
| Total             | 161,67             | 47                 | 3,43           |        |

\* Significante para 5%.



**GRÁFICO 2.** Efeito da codeína, 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.

Com a administração intravenosa da droga, a dose de 10 mg/kg elevou inicialmente a PIO, nos tempos 20 e 40 minutos. A seguir, não houve alteração significativa nos tempos 60, 80 e 100 minutos, para, nas duas últimas medidas, reaparecer aumento significativo. Com a dose de 15 mg/kg, houve atividade hipotensora ocular durante todo o período de observação. Com a dose de 20 mg/kg, à semelhança do acontecido com a mesma dose de morfina, só se notou hipotensão ocular significativa a partir do tempo 60 minutos, e por três medidas sucessivas. Nos tempos 120 e 140 minutos, não houve alteração significativa. Com a administração tópica, os resultados se assemelham muito aos obtidos com a dose de 10 mg/kg por via intravenosa, só não havendo coincidência na última medida.

### **Grupo III — Experiências realizadas com a dionina.**

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

A Tabela III—A apresenta os valores da PIO em mm Hg e a Tabela III—B os valores diferenciais em relação ao grupo contrôle, no mesmo tempo. As tabelas III—C, III—D, III—E e III—F mostram a análise de variância para cada dose, baseada nos valores diferenciais. O Gráfico 3 apresenta as curvas calcadas nos valores diferenciais em relação ao grupo contrôle. O Quadro geral (pág. 20) mostra os resultados do teste de contraste, realizado pelo método de Tukey.

**TABELA III — A**

Valores da pressão intra\_ocular (em mm Hg) de coelhos que receberam dionina 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     | 17,30     | 14,57   | 17,30   | 15,88   | 18,86   | 17,30   | 15,88    | 15,88    |
|                                    | 2     | 17,30     | 14,57   | 15,88   | 13,35   | 14,87   | 13,35   | 14,87    | 14,57    |
|                                    | 3     | 17,30     | 15,88   | 15,88   | 12,23   | 15,88   | 15,88   | 15,88    | 13,35    |
|                                    | 4     | 17,30     | 17,30   | 15,88   | 15,88   | 20,55   | 17,30   | 17,30    | 15,88    |
|                                    | 5     | 18,86     | 15,88   | 18,86   | 18,86   | 20,55   | 18,86   | 17,30    | 15,88    |
|                                    | 6     | 17,30     | 17,30   | 18,86   | 15,88   | 13,35   | 13,35   | 14,57    | 12,23    |
|                                    | Total | 105,36    | 95,50   | 102,66  | 92,08   | 104,06  | 96,04   | 95,80    | 87,79    |
| Média                              | 17,56 | 15,91     | 17,11   | 15,34   | 17,34   | 16,00   | 15,96   | 14,63    |          |
| 15 mg/kg (administração venosa)    | 1     | 20,55     | 20,55   | 17,30   | 13,35   | 12,23   | 12,23   | 12,23    | 11,20    |
|                                    | 2     | 17,30     | 17,57   | 15,88   | 13,35   | 14,87   | 13,35   | 14,87    | 10,24    |
|                                    | 3     | 22,38     | 20,55   | 17,30   | 15,88   | 13,35   | 14,57   | 13,35    | 12,23    |
|                                    | 4     | 18,86     | 18,86   | 15,88   | 13,35   | 12,23   | 14,57   | 13,35    | 14,57    |
|                                    | 5     | 18,86     | 20,55   | 14,57   | 13,35   | 11,20   | 12,23   | 11,20    | 12,23    |
|                                    | 6     | 17,30     | 18,86   | 15,88   | 13,35   | 11,20   | 12,23   | 11,20    | 12,23    |
|                                    | Total | 118,50    | 116,67  | 96,81   | 81,31   | 69,57   | 78,06   | 72,33    | 72,70    |
| Média                              | 19,75 | 19,44     | 16,13   | 13,55   | 11,59   | 13,01   | 12,05   | 12,11    |          |
| 20 mg/kg (administração venosa)    | 1     | 15,88     | 15,88   | 7,79    | 8,54    | 9,36    | 8,54    | 9,36     | 11,20    |
|                                    | 2     | 14,57     | 11,20   | 7,79    | 8,54    | 9,36    | 8,54    | 9,36     | 12,23    |
|                                    | 3     | 14,57     | 9,36    | 12,23   | 8,54    | 8,54    | 7,79    | 7,79     | 8,54     |
|                                    | 4     | 17,30     | 13,35   | 14,57   | 8,54    | 5,87    | 7,10    | 9,36     | 8,54     |
|                                    | 5     | 18,86     | 9,36    | 8,54    | 8,54    | 11,20   | 8,54    | 10,24    | 13,35    |
|                                    | 6     | 18,86     | 8,54    | 9,36    | 8,54    | 11,20   | 9,36    | 11,20    | 12,23    |
|                                    | Total | 100,04    | 67,69   | 60,28   | 51,24   | 55,53   | 49,87   | 57,31    | 66,09    |
| Média                              | 16,67 | 11,28     | 10,04   | 8,54    | 9,25    | 8,31    | 9,55    | 11,01    |          |
| II gotas em c/ ôlho (solução a 5%) | 1     | 15,88     | 15,88   | 7,79    | 8,54    | 9,36    | 8,54    | 9,36     | 11,20    |
|                                    | 2     | 17,30     | 18,86   | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 15,88   | 15,88    | 15,88    |
|                                    | 3     | 20,55     | 20,55   | 18,86   | 17,30   | 18,86   | 18,86   | 20,55    | 18,86    |
|                                    | 4     | 17,30     | 13,35   | 14,57   | 8,54    | 5,87    | 7,10    | 9,36     | 8,54     |
|                                    | 5     | 18,86     | 9,36    | 8,54    | 8,54    | 11,20   | 8,54    | 10,24    | 13,35    |
|                                    | 6     | 20,55     | 20,55   | 17,30   | 17,30   | 17,30   | 18,86   | 20,55    | 17,30    |
|                                    | Total | 120,05    | 119,92  | 106,92  | 101,07  | 104,19  | 106,02  | 112,27   | 107,06   |
| Média                              | 20,00 | 19,98     | 17,82   | 16,84   | 17,36   | 17,67   | 18,71   | 17,84    |          |

**TABELA III — B**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) de coelhos que receberam dionina 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. |
| I<br>10 mg/kg (administração venosa)    | 1      | - 1.57    | - 2.65  | + 0.45  | - 1.53  | + 1.81  | + 0.32  | - 0.44   | - 0.70   |
|   | 2      | - 1.57    | - 2.65  | - 0.97  | - 4.06  | - 2.18  | - 3.63  | - 1.45   | - 2.01   |
|   | 3      | - 1.57    | - 1.34  | - 0.97  | - 5.18  | - 1.17  | - 1.10  | - 0.44   | - 3.23   |
|   | 4      | - 1.57    | + 0.08  | - 0.97  | - 1.53  | + 3.50  | + 0.32  | + 0.98   | - 0.70   |
|   | 5      | - 0.01    | - 1.34  | + 2.01  | + 1.45  | + 3.50  | + 1.88  | + 0.98   | - 0.70   |
|   | 6      | - 1.57    | + 0.08  | + 2.01  | - 1.53  | - 3.70  | - 3.63  | - 1.75   | - 4.35   |
|   | Total  | - 7.86    | - 7.82  | + 1.56  | -12.38  | + 1.76  | - 5.84  | - 2.12   | -11.69   |
| Média                                   | - 1.31 | - 1.30    | + 0.26  | - 2.06  | + 0.29  | - 0.97  | - 0.35  | - 1.95   |          |
| II<br>15 mg/kg (administração venosa)   | 1      | + 1.68    | + 3.35  | + 0.45  | - 4.06  | - 4.82  | - 4.75  | - 4.09   | - 5.38   |
|   | 2      | + 1.68    | + 0.08  | - 0.97  | - 5.18  | - 7.69  | - 4.75  | - 5.12   | - 6.34   |
|   | 3      | + 3.51    | + 3.35  | + 0.45  | - 1.53  | - 3.70  | - 2.41  | - 2.97   | - 4.35   |
|   | 4      | - 0.01    | + 1.64  | - 0.97  | - 4.06  | - 4.82  | - 2.41  | - 2.97   | - 2.01   |
|   | 5      | - 0.01    | + 3.35  | - 2.28  | - 4.06  | - 5.85  | - 4.75  | - 5.12   | - 4.35   |
|   | 6      | - 1.57    | + 1.64  | - 0.97  | - 4.06  | - 5.85  | - 4.75  | - 5.12   | - 4.35   |
|   | Total  | + 5.28    | +13.41  | - 4.29  | -22.95  | -32.73  | -23.82  | -25.39   | -26.78   |
| Média                                   | + 0.88 | + 2.23    | - 0.71  | - 3.82  | - 5.45  | - 3.97  | - 4.23  | - 4.46   |          |
| III<br>20 mg/kg (administração venosa)  | 1      | - 2.99    | - 1.34  | - 9.06  | - 8.87  | - 7.69  | - 8.44  | - 6.96   | - 5.38   |
|   | 2      | - 4.30    | - 6.02  | - 9.06  | - 8.87  | - 7.69  | - 8.44  | - 6.96   | - 4.35   |
|   | 3      | - 4.30    | - 7.86  | - 4.62  | - 8.87  | - 8.51  | - 9.19  | - 8.53   | - 8.04   |
|   | 4      | - 1.57    | - 3.87  | - 2.01  | - 8.87  | -11.18  | - 9.88  | - 6.96   | - 8.04   |
|   | 5      | - 0.01    | - 7.86  | - 8.31  | - 8.87  | - 5.85  | - 8.44  | - 6.08   | - 3.23   |
|   | 6      | - 0.01    | - 8.68  | - 7.49  | - 8.87  | - 5.85  | - 7.62  | - 5.12   | - 4.35   |
|   | Total  | -13.18    | -35.63  | -40.55  | -53.22  | -46.77  | -52.01  | -40.61   | -33.39   |
| Média                                   | - 2.19 | - 5.99    | - 6.76  | - 8.87  | - 7.79  | - 8.67  | - 6.77  | - 5.56   |          |
| IV<br>II gotas em c/ôlho (solução a 5%) | 1      | + 1.68    | + 1.64  | + 0.45  | - 2.84  | - 2.48  | - 2.41  | - 0.44   | + 0.72   |
|   | 2      | - 1.57    | + 1.64  | + 0.45  | - 0.11  | + 0.25  | - 1.10  | - 0.44   | - 0.70   |
|   | 3      | + 1.68    | + 3.33  | + 2.01  | - 0.11  | + 1.81  | + 1.88  | + 4.23   | + 2.28   |
|   | 4      | + 1.68    | + 3.33  | + 2.01  | - 0.11  | + 1.81  | + 0.32  | + 4.23   | + 2.28   |
|   | 5      | + 1.68    | + 3.33  | + 0.45  | - 0.11  | + 0.25  | + 3.57  | + 2.54   | + 2.28   |
|   | 6      | + 1.68    | + 3.33  | + 0.45  | - 0.11  | + 0.25  | + 1.88  | + 4.23   | + 0.72   |
|   | Total  | + 6.83    | +16.60  | + 5.82  | - 3.39  | + 1.89  | + 4.14  | +14.35   | + 7.58   |
| Média                                   | + 1.13 | + 2.76    | + 0.97  | + 0.56  | + 0.31  | + 0.69  | + 2.39  | + 1.26   |          |

**TABELA III—C**

**Análise de variância de dados da Tabela III—B referentes à administração intravenosa de 10 mg/kg de dionina**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F       |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------|
| Entre tempos      | 16,07              | 7                  | 2,29           | 1,43    |
| Entre olhos       | 101,52             | 5                  | 20,30          | 12,66 * |
| Resíduo           | 56,10              | 35                 | 1,60           |         |
| Total             | 173,69             | 47                 | 3,69           |         |

\* Significante para 5%.

**TABELA III—D**

**Análise de variância de dados da Tabela III—B referentes à Administração intravenosa de 15 mg/kg de dionina**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F       |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------|
| Entre tempos      | 339,04             | 7                  | 48,43          | 48,33 * |
| Entre olhos       | 34,95              | 5                  | 6,99           | 6,97 *  |
| Resíduo           | 35,07              | 35                 | 1,00           |         |
| Total             | 409,07             | 47                 | 8,70           |         |

\* Significante para 5%.

**TABELA III—E**

**Análise de variância de dados da Tabela III—B referentes à administração intravenosa de 20 mg/kg de dionina**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F      |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------|
| Entre tempos      | 190,82             | 7                  | 27,26          | 6,95 * |
| Entre olhos       | 12,94              | 5                  | 2,58           | 0,66   |
| Resíduo           | 137,13             | 35                 | 3,91           |        |
| Total             | 340,89             | 47                 | 7,25           |        |

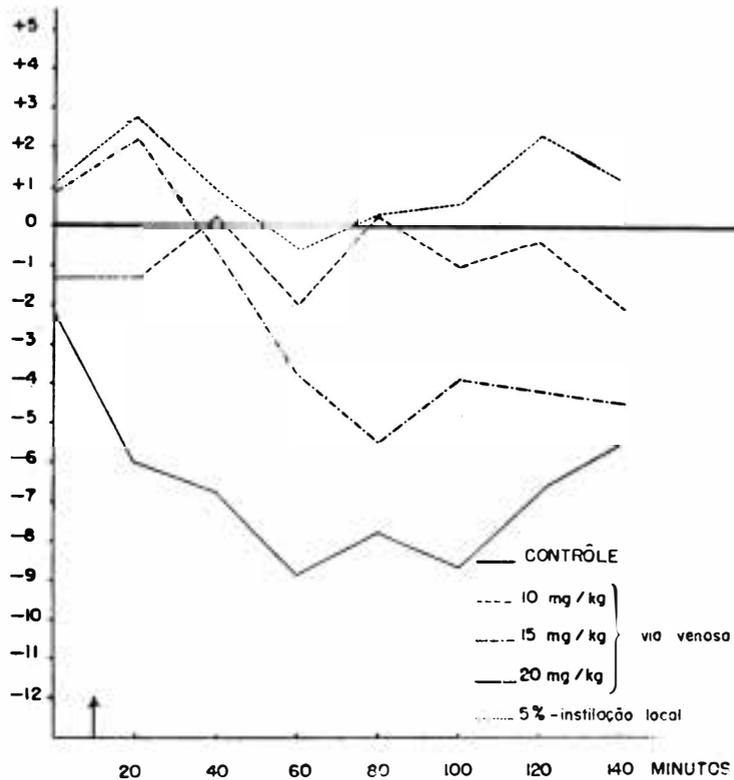
\* Significante para 5%.

**TABELA III—F**

**Análise de variância de dados da Tabela III—B referentes à administração local de II gotas de solução de dionina a 5%**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Quadrado médio | F      |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------|
| Entre tempos      | 48,26              | 7                  | 6,89           | 6,04 * |
| Entre olhos       | 52,25              | 5                  | 10,45          | 9,16 * |
| Resíduo           | 39,92              | 35                 | 1,14           |        |
| Total             | 140,44             | 47                 | 2,98           |        |

\* Significante para 5%.



**GRÁFICO 3.** Efeito da dionina, 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.

(Continua n.º 4)