

MAIRA DE ROBERTIS AZEVEDO

**Avaliação ultrassonográfica do diâmetro da bainha do
nervo óptico em modelo experimental usando diferentes
medicações anestésicas**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Edson Bor-Seng-Shu

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo, Maira de Robertis

Avaliação ultrassonográfica do diâmetro da bainha do nervo óptico em modelo experimental usando diferentes medicações anestésicas / Maira de Robertis Azevedo. -- São Paulo, 2018.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Edson Bor-Seng-Shu.

Descritores: 1.Neurocirurgia 2.Nervo óptico
3.Pressão intracraniana 4.Ultrassonografia
5.Anestesia 6.Modelos animais

USP/FM/DBD-275/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

Dedico este trabalho à minha família.

Principalmente aos meus pais Marcia e Oswalcir Azevedo por sempre acreditarem em mim, dando força, incentivo mental e emocional. Sempre dispostos a ouvir minhas opiniões e tentando me ajudar a resolver qualquer que fosse a dificuldade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar ao grande Deus em que confio por me guiar em caminhos que nunca imaginei que trilharia;

Ao Prof. Dr. Edson Bor-Seng-Shu, por me orientar.

Ao Dr. Marcelo de Oliveira, por me proporcionar a possibilidade de participar este trabalho e me ajudar em todo o processo do mestrado.

Ao Dr. Alessandro Belon, por me ajudar com as coletas de análises dos animais e por ceder seu tempo quando precisei.

À equipe de Doutores de Neurologia do Hospital das Clínicas, Dr. Welligson Paiva e Dr. Brasil pelo apoio, atenção e orientação.

E a toda a equipe técnica do Laboratório Lim 26 - Técnica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Aneliense Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Hipertensão Intracraniana.....	7
3.2 Anatomia Ocular	8
3.3 Nervo Óptico.....	10
3.4 Ultrassonografia.....	11
3.5 Drogas Anestésicas.....	15
3.6 Propriedades de Anestésicos Endovenosos Específicos	17
3.6.1 Tiopental.....	17
3.6.2 Propofol	18
3.6.3 Quetamina	19
3.6.4 Xilazina	19
4 MÉTODOS.....	21
4.1 Preparação do Animal: Anestesia e Monitorização	23
4.2 Procedimento Experimental.....	24
4.3 Análise Estatística	27
5 RESULTADOS.....	29
6 DISCUSSÃO	40
7 CONCLUSÕES	45
8 ANEXOS	47
9 REFERÊNCIAS.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	-	Análise de variância
DBNO	-	Diâmetro da bainha do nervo óptico
FIO ₂	-	Fração inspirada de oxigênio
HIC	-	Hipertensão intracraniana
LCR	-	Líquido cefalorraquidiano
MPA	-	Medicação pré-anestésica
N ₂ O	-	Óxido nitroso
P	-	Propofol
PaCO ₂	-	Pressão parcial de dióxido de carbono
PEEP	-	Pressão positiva expiratória final
PIC	-	Pressão intracraniana
Q	-	Quetamina
T	-	Tiopental/Thionembutal
VC	-	Volume corrente
X	-	Xilazina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Crânio de suíno adulto, vista lateral	8
Figura 2 - Esquema do globo ocular com identificação das suas estruturas	9
Figura 3 - Desenho esquemático da região de ligação da bainha do nervo óptico com o olho	10
Figura 4 - Ultrassonografia longitudinal do olho esquerdo de suíno em condições normais	14
Figura 5 - Aparelho SonoSite - Micromaxx, FUJIFILM e Transdutor SLAx utilizado no experimento	25
Figura 6 - Sonografia bidimensional ocular	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição do sexo e peso (kg) dos animais dos grupos anestésicos	31
Tabela 2 - Medidas-resumo do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) dos animais dos grupos anestésicos	34
Tabela 3 - Resultados das comparações múltiplas entre os grupos de anestésicos	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Perfis individuais das três medidas do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) esquerdo dos animais dos grupos anestésicos	32
Gráfico 2 - Perfis individuais das três medidas do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) direito dos animais dos grupos anestésicos	33
Gráfico 3 - Gráfico <i>boxplot</i> do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) esquerdo dos animais dos grupos anestésicos	35
Gráfico 4 - Gráfico <i>boxplot</i> do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) direito dos animais dos grupos anestésicos	36
Gráfico 5 - Gráfico <i>boxplot</i> do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) da média dos lados dos animais dos grupos anestésicos	37
Gráfico 6 - Diagrama de dispersão unidimensional do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) de ambos os lados dos animais dos grupos anestésicos	38

RESUMO

Azevedo MR. *Avaliação ultrassonográfica do diâmetro da bainha do nervo óptico em modelo experimental usando diferentes medicações anestésicas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: a pressão intracraniana pode ser monitorada por meio de vários métodos que podem ser invasivos ou não invasivos. A ultrassonografia do nervo óptico é uma técnica não invasiva que permite mensurar a bainha deste nervo e detectar possíveis variações no seu diâmetro. O nervo óptico faz parte do sistema nervoso central de maneira contígua e é envolvido por uma bainha. Sendo assim, elevações ou reduções da pressão intracraniana podem ser transpostas à bainha deste nervo com conseqüente variação do seu diâmetro. Essas variações podem ser observadas pela ultrassonografia. Objetivo: determinar, por meio da ultrassonografia, o diâmetro da bainha do nervo óptico normal e avaliar os possíveis efeitos das drogas neste diâmetro durante a indução anestésica em suínos híbridos com pressão intracraniana normal. Métodos: foram selecionados 118 suínos híbridos saudáveis (64 fêmeas) de aproximadamente 20 kg e faixa etária similar. Todos os suínos foram submetidos à anestesia geral e foram devidamente monitorados. Os animais foram divididos em três grupos conforme os medicamentos utilizados: Grupo A: utilizando medicamento pré-anestésico xilazina e quetamina; Grupo B: utilizando xilazina (X), quetamina (Q) mais Propofol (P), e Grupo C: anestesiados com xilazina, quetamina e tiopental [tionembutal (T)]. As coletas das medidas nos três grupos foram feitas pelo aparelho de ultrassom em triplicata de cada olho, com os animais em posição laterolateral. Resultados: não houve diferenças estatisticamente significantes entre sexo e peso. O Diâmetro médio da bainha do nervo óptico em ambos os lados de cada grupo foram de $0,394 \pm 0,048$ cm (X/Q), $0,407 \pm 0,029$ cm (X/Q/P) e $0,378 \pm 0,042$ cm (X/Q/T). Considerando todos os grupos, o diâmetro da bainha do nervo óptico variou de 0,287 cm a 0,512 cm (média $0,302 \pm 0,039$ cm). Houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos P e T ($P > T$, $p = 0,003$). Não foram detectadas diferenças significativas quando outros grupos foram comparados entre si. Conclusão: o diâmetro médio da bainha do nervo óptico, considerando todos os grupos, foi $0,302 \pm 0,039$ cm (0,287 cm - 0,512 cm) e $0,344 \text{ cm} \pm 0,048$ cm nos indivíduos sedados apenas com X/Q.

Descritores: neurocirurgia; nervo óptico; pressão intracraniana; ultrassonografia; anestesia; modelos animais

ABSTRACT

Azevedo MR. *Ultrasonographic evaluation of the optic nerve sheath diameter in an experimental model using different anesthetic medications* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Introduction: the intracranial pressure can be monitored by various methods that may be invasive or non-invasive. Ultrasonography of the optic nerve is a technique non-invasive that allows measurement of the nerve sheath and detection of possible variations in its diameter noninvasively. The optic nerve is part of the central nervous system continuously and is surrounded by a sheath. Thus, with the increase or reduction of intracranial pressure, it can be transposed to the sheath of this nerve with consequent variation of its diameter. These variations can be observed through the ultrasound image. Objective: determine the normal optical nerve sheath diameter and to evaluate the possible effects of drugs on optical nerve sheath diameter during anesthetic induction in healthy pigs with normal intracranial pressure through ultrasound image. Methods: 118 Healthy hybrid piglets from (64 female) the weighing approximately 20 kg each and of similar ages. All pigs underwent general anesthesia and were duly monitored. The animals were divided into three groups according to the medications used. Group A received preanesthetic xylazine and ketamine; Grupo B received xylazine, ketamine and propofol, and Grupo C received xylazine, ketamine, and thiopental (thionembutal). Measurements in the three groups were done by the ultrasound device in triplicate of each eye from the left and right sides. Results: There were no statistically significant differences between sex and weight. The mean optical nerve sheath sizes on both sides in each group were 0.394 ± 0.048 cm (X/K), 0.407 ± 0.029 cm (X/K/P) and 0.378 ± 0.042 cm (X/K/T). Considering all the groups, the diameter of the optic nerve sheath varied from 0.287-0.512 cm (mean of 0.302 ± 0.039 cm). There were statistically significant differences between the groups P and T ($P > T$, $p = 0.003$). No statistically significant differences were detected when other groups were compared each other. Conclusion: The mean diameter of the optic nerve sheath considering all groups was 0.302 ± 0.039 cm (0.287-0.512 cm) and 0.394 ± 0.048 cm in the subjects only sedated with X/K.

Descriptors: neurosurgery; optical nerve; intracranial pressure; ultrasonography; anesthesia; models animal

1 INTRODUÇÃO

O volume do crânio é composto por encéfalo, sangue e líquido cefalorraquidiano. Quando há aumento de um desses elementos ocorre a hipertensão intracraniana (HIC). O aumento na pressão intracraniana (PIC) pode ocorrer devido a diferentes doenças como encefalopatias, hidrocefalias, tumores encefálicos, entre outras (Carlotti Jr. *et al.*, 1998).

O aumento da PIC pode causar redução do fluxo sanguíneo encefálico, o que justifica a necessidade de avaliações e monitoramento constante destas variáveis (Robba *et al.*, 2015).

Uma das técnicas de monitorização da PIC consiste no emprego da mensuração da bainha do nervo óptico por meio da ultrassonografia.

A ultrassonografia é uma técnica que utiliza os ecos produzidos pelas reflexões das ondas do ultrassom para a análise das estruturas internas do corpo, atualmente de grande utilidade clínica. O transdutor emite ondas mecânicas na frequência de ultrassom (ondas sonoras de alta frequência), que são refletidas por anteparos do corpo (órgãos e tecidos); as ondas refletidas são captadas pelo transdutor e transformadas em imagens luminosas de intensidades variadas que serão analisadas por profissionais treinados (Cerri e Rocha, 1993).

O ultrassom tem sido usado para auxiliar diagnósticos oftalmológicos em humanos desde a década de 1950 (Thijssen, 1993). Em animais teve

início em 1966, quando foi utilizado para diagnosticar prenhez em ovelhas (Carvalho, 2004). Com o desenvolvimento da tecnologia, os aparelhos de ultrassom melhoraram sua capacidade de definição de imagem, possibilitando melhor visualização das estruturas e suas dimensões (Gonçalves *et al.*, 2000).

Uma das estruturas analisadas recentemente pelo campo da medicina veterinária é o globo ocular. Sua análise possibilita a detecção de diversas alterações oculares, como a presença de formações neoplásicas e malformações (del Saz-Saucedo *et al.*, 2016).

Atualmente, alguns estudos estão sendo conduzidos buscando possível relação entre as alterações da PIC e alterações na bainha do nervo óptico em suínos (Hamilton *et al.*, 2011; Andrade *et al.*, 2013). Para realizar procedimentos e análises do globo ocular em animais domésticos, como os suínos, é necessária a contenção farmacológica desses animais, utilizando drogas anestésicas (Calle e Morris, 1999; Souza *et al.*, 2008).

Kaiser *et al.* (2006) relataram a importância de estabelecer protocolos de anestesia em animais, os quais são usados para se obter contenção mais adequada desses animais.

O estabelecimento de padrões normais do nervo óptico em modelos experimentais poderá contribuir para a compreensão acerca do assunto. Até o momento, não existem trabalhos publicados a respeito nos suínos.

2 OBJETIVOS

a) Determinar, por meio da técnica de ultrassonografia, o diâmetro da bainha do nervo óptico normal em suínos.

b) Avaliar o comportamento do diâmetro da bainha do nervo óptico destes animais quando submetidos a diferentes tipos de medicações anestésicas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Hipertensão Intracraniana

A PIC é a relação entre o conteúdo do crânio (encéfalo, líquido cefalorraquidiano e sangue) e o volume do crânio, que pode ser considerado constante (Doutrina de Monroe-Kellie). A alteração do volume de um desses conteúdos pode causar a hipertensão intracraniana (Carlotti Jr. *et al.*, 1998).

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é aquoso e incolor. Ele preenche as cavidades ventriculares do sistema nervoso central e forma uma fina camada externa em volta do encéfalo e da medula espinhal, no espaço subaracnóideo. Ele é secretado no interior do encéfalo, nos plexos coróides, que são estruturas altamente vascularizadas. O LCR, ao circular, alcança locais no espaço subaracnóideo onde é drenado para o sistema sanguíneo venoso. A composição do LCR é finamente regulada e reflete o seu equilíbrio de difusão com o líquido extracelular do sistema nervoso central (Boron e Boulpaep, 2015).

Na ocorrência de doenças neurológicas que podem cursar com hipertensão intracraniana, a avaliação frequente da PIC passa a ser necessária (Robba *et al.*, 2015).

Em algumas situações clínicas, a monitorização da PIC é fundamental para entender a hemodinâmica intracraniana e, se anormal e não tratada, pode levar a graves complicações neurológicas. As técnicas de

monitoramento da PIC são realizadas com segurança em hospitais em todo o mundo. A PIC pode ser utilizada como um índice de gravidade da lesão, auxiliando dessa forma na determinação do prognóstico do paciente (Chesnut *et al.*, 2014).

3.2 Anatomia Ocular

A região da órbita ocular em carnívoros e suínos é formada principalmente pela junção de três ossos craniais sendo: osso frontal, osso zigomático e osso lacrimal. Há uma porção lateral do osso que compõe a órbita que é incompleta, mas é concluída pela presença do ligamento orbital. (Figura 1) (Dyce *et al.*, 2010)

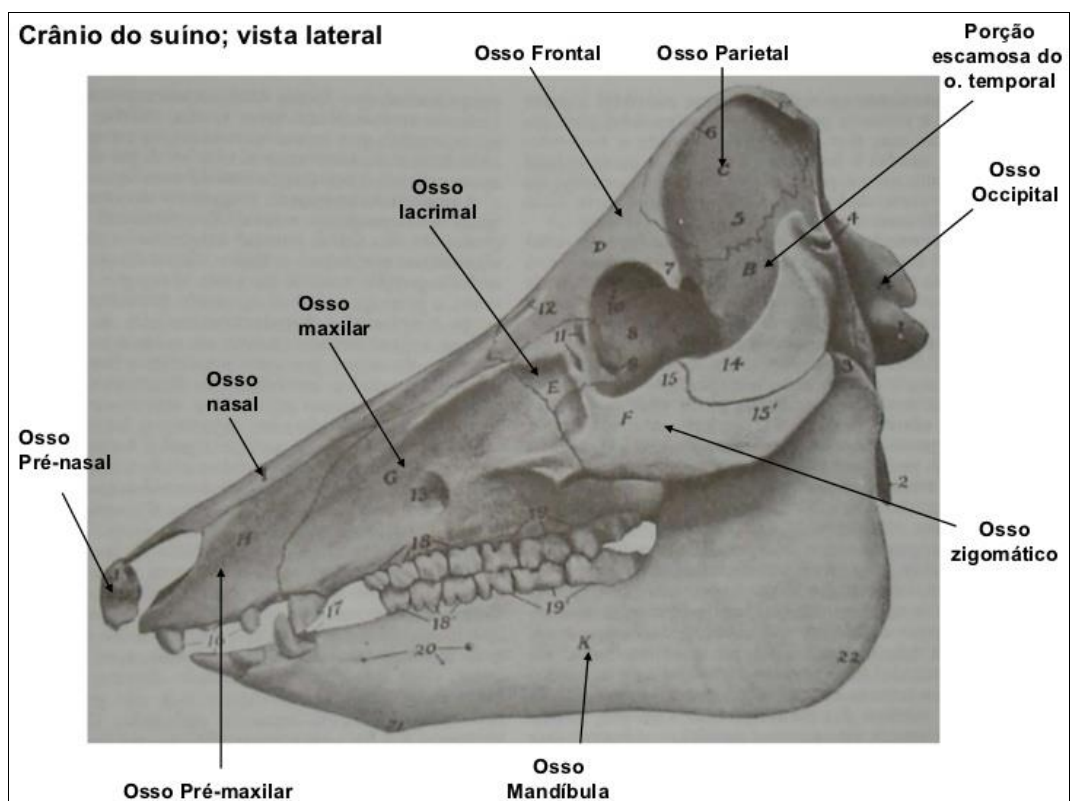


Figura 1 - Crânio de suíno adulto, vista lateral [Fonte: Sisson e Grossman, 2008, p. 43]

O globo ocular é constituído por três túnicas observadas em todos os vertebrados: a camada externa chamada fibrosa (córnea e esclera), a camada média ou túnica vascular (íris, corpo ciliar e coroide) e a camada interna ou túnica nervosa (retina). A porção chamada túnica nervosa é responsável pela recepção e tradução do estímulo luminoso e a transmissão desses sinais pelo nervo óptico, na forma de impulsos nervosos, para o córtex visual (Gelatt, 1999).

O nervo óptico penetra na coroide, com o formato de um cálice côncavo, revestindo a coroide e terminando na borda papilar (disco óptico).

A papila óptica (disco) pode ter vários formatos: redonda, oval, triangular e até quadrangular dependendo da espécie animal. A coloração varia do cinza ao cor-de-rosa e pode estar alterada pela quantidade das anastomoses venosas dentro do disco (Andrade, 2004).

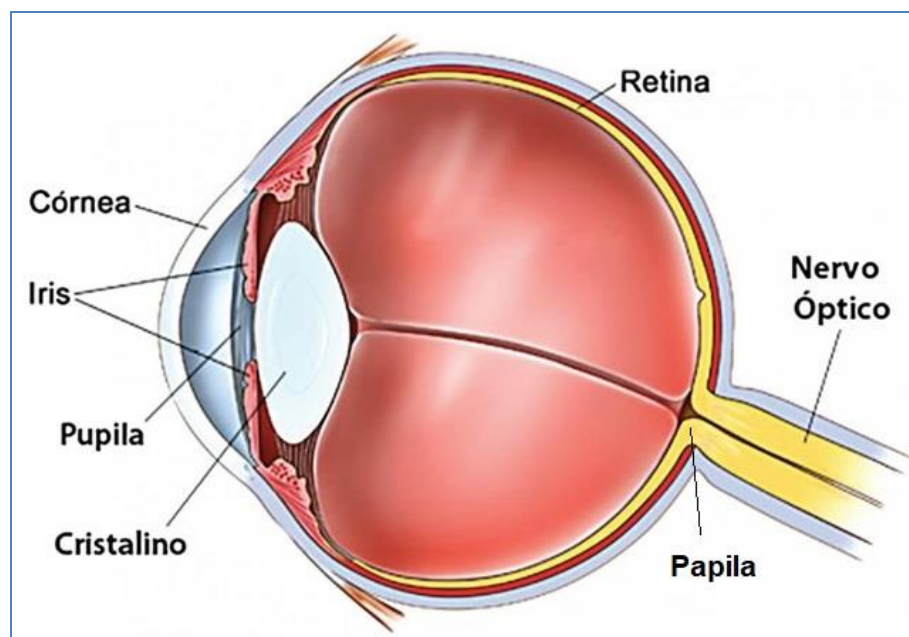


Figura 2 - Esquema do globo ocular com identificação das suas estruturas [Fonte: Adaptado de Vissum (2018)]

3.3 Nervó Óptico

O nervó óptico é parte do sistema nervoso central ao qual é envolvido por líquido cefalorraquidiano do espaço subaracnóideo e da dura-máter. Por ser um espaço contíguo, o aumento da pressão intracraniana se transpõe à bainha do nervó óptico, aumentando o seu diâmetro (Guyton e Hall, 1997).

Esse aumento pode ser observado por métodos de imagem como a ultrassonografia que pode ser realizada a beira do leito. Estudos demonstraram que o local de maior distensibilidade da bainha do nervó óptico é na sua porção intraorbitária, que se encontra aproximadamente de 3-5 mm da papila em humanos (Kimberly *et al.*, 2008; Hansen *et al.*, 2011). A identificação da dilatação da bainha do nervó óptico foi reproduzida inicialmente em preparados de nervó óptico retirado de cadáveres com expansão do espaço subaracnóideo com material gelatinoso e examinados posteriormente com a ultrassonografia (Helmke e Hansen, 1996).

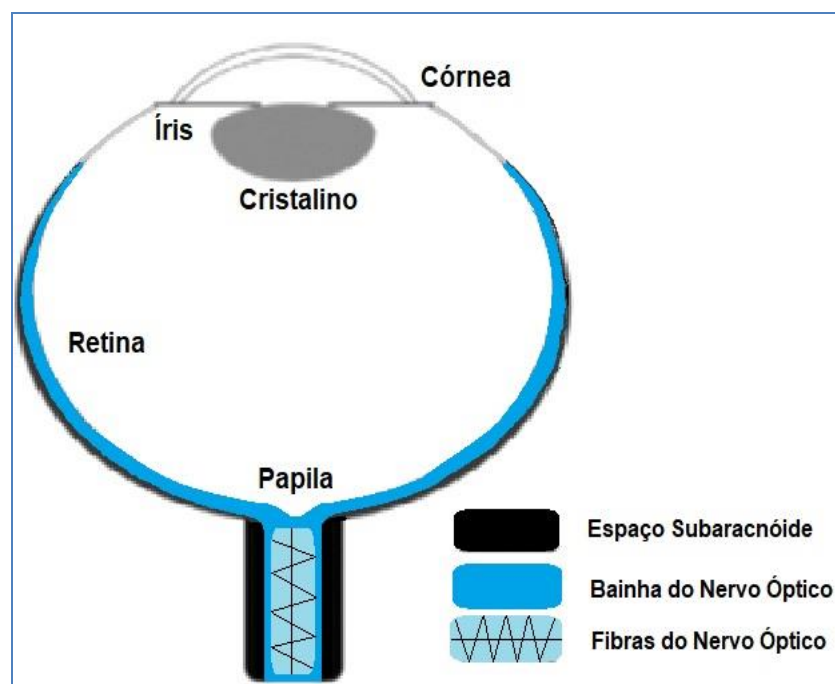


Figura 3 - Desenho esquemático da região de ligação da bainha do nervó óptico com o olho [Fonte: Adaptado de Lochner *et al.* (2016)]

Esta técnica ultrassonográfica para avaliação da bainha do nervo óptico também é utilizada em animais de pesquisa (Hamilton *et al.*, 2011; Andrade *et al.*, 2013). Em algumas espécies animais a mensuração na região papilar é diferenciada, sendo considerado cerca de 5 mm, como descrito por Ilie *et al.* (2015).

3.4 Ultrassonografia

Historicamente a ultrassonografia teve parte de seu início no ano de 1793 com o pesquisador italiano Spallanzani que descobriu que os morcegos podiam voar em ambientes escuros, e que desviavam de obstáculos por conta de sua percepção sonora. Após várias experiências com morcegos cobertos por capuzes e com esferas de cera em seus ouvidos, o pesquisador insistiu na teoria que a capacidade de orientação durante o voo desses animais estaria ligada à audição. Mas na época sua ideia foi considerada absurda. Apenas em 1940 a ciência provou a existência desta relação, não somente em morcegos, como também em alguns mamíferos aquáticos que emitiam alguns impulsos ultrassônicos para reconhecer e avaliar o ambiente através de seus ecos (Carvalho, 2004).

Em 1880, os irmãos Curie descobriram o efeito piezelétrico. Este efeito resulta da aplicação de uma pressão mecânica sobre a superfície de certos cristais que são capazes de gerar um potencial elétrico entre superfícies opostas, produzindo som numa frequência superior a 20 KHz, conhecido como ultrassom. Estes cientistas perceberam que a aplicação do ultrassom nos cristais resultava na transformação de energia mecânica em eletricidade e quando um pulso de ultrassom é direcionado a uma substância, uma parte

deste som é refletida de volta a sua fonte com informações sobre a estrutura que penetrou. Esta descoberta se tornou em um grande passo para a utilização na ultrassonografia diagnóstica, já que os transdutores utilizados atualmente em exames diagnósticos são compostos por esses cristais piezoelétricos. Essa técnica foi desenvolvida inicialmente para a navegação identificar possíveis obstáculos submarinos (como navios naufragados e bombas subaquáticas), determinar a profundidade da água e na tentativa de localização de destroços (Curry *et al.*, 1990).

Com a II Guerra Mundial houve uma grande evolução e aperfeiçoamento de tecnologia nos radares militares e navais. Estes sistemas de radar foram precursores dos sonares bi-dimensionais e de equipamentos médicos de ultrassons que apareceram no final dos anos 1940 (O' Brien, 1998).

O uso da ultrassonografia de forma diagnóstica foi proposto inicialmente por Dussik em 1942. Aplicações iniciais incluíam a imagem do crânio, do abdome para a identificação de cálculos biliares, para obstetrícia e oftalmologia (Dussik *et al.*, 1942) E o primeiro ultrassom de contato foi desenvolvido em 1960 em Glasgow na Inglaterra, este aparelho os cristais dos transdutores entravam em contato direto com a pele do paciente (Donald e Abdulla, 1967). A partir daí os equipamentos foram desenvolvendo-se e ficando cada vez mais específicos para cada situação médica necessária.

A ultrassonografia é um método de imagem que utiliza um aparelho que emite ondas sonoras de alta frequência e que capta a reflexão do som transformando-a em imagens luminosas de intensidades variadas de cinza e preto, que são analisadas instantaneamente por profissionais treinados (Cerri e Rocha, 1993).

Métodos não invasivos como a neuroimagem foram introduzidos na medicina emergencial para avaliação rápida do risco de alterações da PIC, entre outros, quando dispositivos invasivos não estão disponíveis ou são contraindicados (Soldatos *et al.*, 2009; Dubourg *et al.*, 2011).

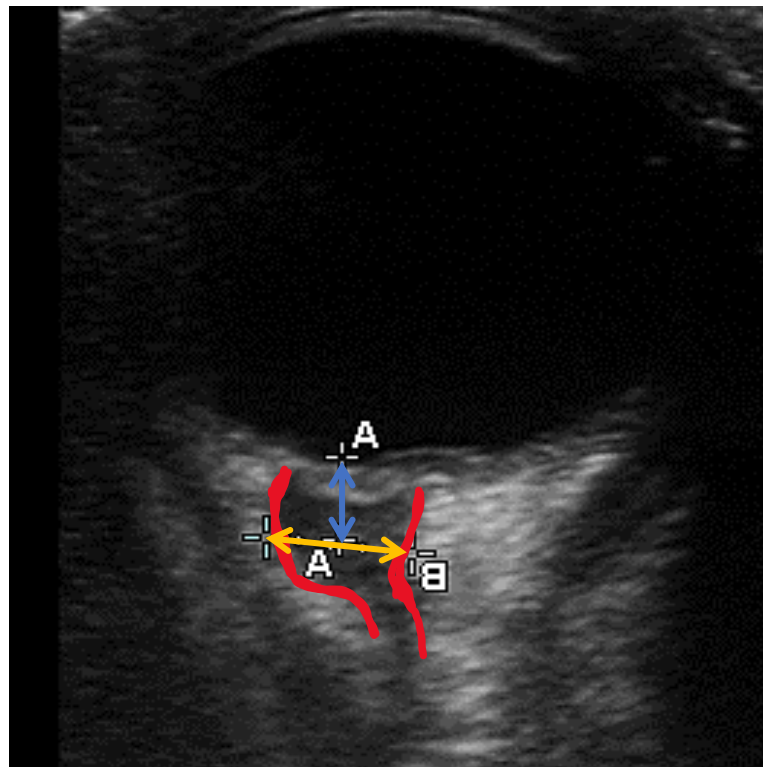
O equipamento de ultrassom, por ser amplamente disponível, de baixo custo, fácil mobilidade e não invasivo, tem sido utilizado como alternativa para analisar a PIC por meio da mensuração do diâmetro da bainha do nervo óptico (Dubourg *et al.*, 2011; Hassen *et al.*, 2015; Lochner *et al.*, 2016).

A ultrassonografia transorbital é empregada por dois métodos: modo de amplitude (A), que fornece exibições simples de imagens unidimensionais, cuja altura representa a profundidade da estrutura ecoando do transdutor; e brilho (B), que produz uma imagem bidimensional do tecido em estudo, combinando sinais em modo amplitude de várias direções por meio de uma exploração mecânica do transdutor feita pelo profissional operador (Bauerle *et al.*, 2012; Lochner *et al.*, 2016).

Os transdutores modernos de alta frequência permitem melhor visualização e detalhamento da área ocular pós-bulbar e quantificação do diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO) (Arthurs e Nicholls, 2016).

O globo ocular é uma estrutura dominante na órbita anterior, composta pela câmara vítrea (anecogênica) e a região de papila (ecogênica) na parede posterior. Posteriormente, o feixe é focado na área pós-bulbária e a intensidade de ganho do ultrassom é ajustada para atingir o nível correto de contraste entre a gordura retrobulbar ecogênica e o complexo do nervo óptico hipoecogênico (Fielding, 1992). Este último aparece como uma banda homogênea definida nitidamente, que se estende posteriormente a partir da base do bulbo.

Para obter a imagem da papila e da parte anterior do nervo óptico, um plano axial é usado, de maneira que a imagem fica em seu curso longitudinal como demonstrado na Figura 2. A bainha do nervo óptico é demonstrada como uma linha hipocogênica fina bilateral, que é lateral e paralela ao nervo (destacado em vermelho). O procedimento ideal exige a representação do nervo óptico no plano axial, de modo que um ligeiro ajuste da angulação no transdutor pode ser necessário. Então os cursores são colocados nos contornos exteriores do nervo óptico, 3 mm posterior à papila (destacado em azul). E o DBNO é calculado perpendicularmente ao eixo vertical do local de exploração como a distância horizontal entre os dois cursores (seta amarela) (Arthurs e Nicholls, 2016).



A-A - seta azul: corresponde ao primeiro cursor, da região de papila até 0,30 cm em sentido do nervo óptico; B-B - seta amarela: corresponde ao diâmetro calculado; linha vermelha: representa a bainha do nervo óptico.

Figura original de Azevedo MR.

Figura 4 - Ultrassonografia longitudinal do olho esquerdo de suíno em condições normais

3.5 Drogas Anestésicas

Historicamente o uso da prática de sedativos, entorpecentes e técnicas para amenizar a dor no ato cirúrgico vem desde a Idade Média da escola de Alexandria. O termo anestesia (do grego *an*, privado de + *aísthesis*, sensação) foi sugerido pelo médico norte-americano Oliver Wendel Holmes. A palavra já existia na língua grega, mas no sentido de insensibilidade dolorosa Dioscórides, no século I d.C. que correlacionou pela primeira vez (Rezende, 2009).

E em 1773, Joseph Priestley foi o primeiro a descobrir o uso do óxido nitroso (N₂O) para a anestesia geral. Então coube a Humphry Davy, um aprendiz de farmácia, na Inglaterra, em 1796, experimentar os efeitos da inalação do N₂O. Ele verificou que o gás produzia uma sensação agradável e um desejo incontido de rir (por isso o nome de gás hilariante). Davy percebeu a ação analgésica do gás quando teve uma dor de dente e inalou o conteúdo gasoso, sumindo a dor por completo. Mas não teve sucesso em conseguir aprovação do uso do fármaco em humanos, assim como tantos outros profissionais da saúde da sua época (Rezende, 2009).

Henry Hill Hickman, médico e cirurgião inglês, experimentou em animais a ação do gás carbônico, verificando que, sob a ação deste gás, podia realizar pequenas cirurgias nos animais, sem que estes demonstrassem o menor sinal de dor. Em seguida tentou repetir com humanos a experiência, mas foi negado pela Associação Médica (Rezende, 2009).

Nos Estados Unidos, em 1841, um jovem médico Crawford Williamson Long tinha o hábito de realizar sessões de *ether frolics* em sua casa, onde pessoas inalavam éter por diversão em reuniões particulares.

Logo sua atenção foi despertada para a insensibilidade que se produzia durante os efeitos do éter. Então usou o componente para pequenas cirurgias, como retirada de pequenos tumores do pescoço sem o paciente sentir dor e amputação de dedos da mão. Só que ele percebeu que o éter não funcionava por longo tempo, a não ser que a inalação fosse mantida, o que levaria a riscos. Long acabou abandonando o éter e viveu o resto de sua vida arrependido por não ter divulgado sua descoberta (Reis Jr., 2006).

Então, William Thomas Green Morton, perseverou com o propósito de obter extrações dentárias sem dor e sem colocar em risco a vida dos pacientes. Substituiu o N_2O por éter. Os resultados foram superiores aos obtidos com o N_2O . Morton obteve permissão para uma demonstração da experiência no Hospital Geral de Massachusetts em 1846. Ficando assim conhecido mundialmente por realizar a primeira intervenção cirúrgica com anestesia geral. Morton não revelava a natureza química da substância que usava, então lhe deu o nome de *letheon* (do grego *lethe*, rio do esquecimento) (Rezende, 2009).

A anestesia endovenosa originou-se em 1932, quando Wesse e Schrapff publicaram seu relato sobre o uso da primeira droga endovenosa de ação rápida, o hexobarbital. Dois anos depois, em 1934, o tiopental sódico foi introduzido clinicamente por Waters e Lundy, que é muito utilizado atualmente (Rezende, 2009).

Bazin *et al.* (2004) relatam a necessidade de entender como os animais são afetados pelas drogas anestésicas, a fim de formular protocolos anestésicos com efeitos mínimos sobre os dados. A extrapolação entre

diferentes espécies animais e humanos sobre os efeitos dos agentes anestésicos é muito perigosa, pois cada espécie possui uma metabolização dos medicamentos de maneira individual. Os efeitos dos anestésicos podem ser totalmente diferentes se forem utilizados isoladamente ou em associação.

As drogas anestésicas são de extrema importância para os suínos na contenção e o manejo, possibilitando assim a realização de uma grande variedade de procedimentos (Pehbock *et al.*, 2015). Logo, o número de suínos em pesquisa vem crescendo nos últimos anos como resultado de suas afinidades anatômicas e fisiológicas com as condições humanas (Kaiser *et al.*, 2006).

Fármacos para indução anestésica são fármacos que administrados por via endovenosa na dose adequada, causam rápida perda de consciência. Isso leva um tempo necessário para que o fármaco chegue do local de aplicação até o cérebro, seu sítio de ação (Doyle, 2015).

3.6 Propriedades de Anestésicos Endovenosos Específicos

3.6.1 Tiopental

O tiopental, também conhecido como tionembutal e pentotal, é um barbitúrico, apresentado como um pó amarelo-claro, com um curto tempo de ação. Causa a diminuição do tônus venoso, levando ao represamento de sangue nas veias periféricas, o que aumenta a magnitude da hipotensão, particularmente em pacientes hipovolêmicos. Sua administração isolada pode levar a efeitos de excitação e agitação da cabeça (Moon e Smith, 1996).

O tiopental reduz o fluxo sanguíneo cerebral, a taxa metabólica cerebral e a demanda de oxigênio no corpo. Tem também potentes propriedades anticonvulsivantes. Após traumatismo cranioencefálico, tiopental em infusão objetivando um “coma barbitúrico” reduz a pressão intracraniana e pode melhorar o prognóstico neurológico. Contudo, isso é associado a uma acumulação significativa, que resulta em efeito prolongado com múltiplas complicações (Doyle, 2015).

3.6.2 Propofol

Trata-se de um anestésico geral de curta duração, com latência de aproximadamente 30 segundos. A recuperação da anestesia é geralmente rápida. A indução suave da anestesia ocorre normalmente após uma dose de 2,5 a 5 mg/kg em suínos (Moon e Smith, 1996).

Após “bolus” endovenoso, há equilíbrio rápido entre o plasma e o tecido vascularizado do cérebro. Os níveis plasmáticos caem rapidamente como resultado da redistribuição e posteriormente se segue um período mais prolongado de metabolismo hepático e renal como descrito em Kaiser *et al.* (2006).

O propofol causa a redução mais proeminente na pressão arterial. Isso ocorre devido à vasodilatação sistêmica que ele provoca. Pode haver discreto aumento da frequência cardíaca. A diminuição na pressão arterial é dose-dependente e acontece com maior magnitude em idosos e pacientes em choque. Causa depressão ventilatória, age na redução no fluxo sanguíneo cerebral, na taxa metabólica cerebral e na pressão intracraniana (Carlotti Jr. *et al.*, 1998; Doyle, 2015).

3.6.3 Quetamina

A quetamina é um derivado da fenilciclidina, uma droga dissociativa utilizada no passado como agente anestésico que exibia efeitos alucinógenos e neurotóxicos. Droga dissociativa é aquela que reduz as sinapses vindas de outras áreas cerebrais, principalmente as sensoriais, para a mente consciente (Wang *et al.*, 2014).

Esta droga apresenta propriedades hipnóticas, analgésicas e de anestésico local. Seus efeitos são mediados principalmente pelo antagonismo não competitivo de receptores específicos no cérebro e medula espinhal. Outros mecanismos de ação da quetamina podem incluir interação com receptores opioides (Wang *et al.*, 2014).

Sensações psíquicas que incluem alterações de humor, sensação de flutuação, sonhos que parecem reais e alucinações são comuns durante a emergência da anestesia com quetamina. A duração de ação de uma dose única é de aproximadamente 5 a 10 minutos (Moon e Smith, 1996).

A sua administração, ao contrário dos outros agentes, é associada a taquicardia, aumento da pressão arterial e aumento do débito cardíaco. Efeito respiratório mínimo com aumento da salivação (Moon e Smith, 1996).

3.6.4 Xilazina

A xilazina é um agonista alfa-2 adrenérgico que possui propriedades sedativas e analgésicos com um risco de bradicardia (diminuição do ritmo cardíaco) e hipotensão sanguínea se administrada isoladamente (Tranquilli e Maze, 1993).

A combinação de quetamina e xilazina é muitas vezes usada em animais de pesquisa como roedores, coelhos, primatas e suínos, pois permite obter um nível anestésico compatível com certos procedimentos cirúrgicos (Ruiz-Ederra, 2005; Andrade *et al.*, 2013; Ilie *et al.*, 2015).

A xilazina pode causar vômito, diminuindo o trânsito gástrico, na administração de 3 a 5 minutos depois, em alguns animais e um acúmulo de gás causada pela lentidão gástrica em ruminantes (Bazin *et al.*, 2004).

Runnels (1979) relata o uso da associação da xilazina com quetamina como método anestésico de curta duração para suínos. Ele desaconselha o emprego isolado da xilazina, pois a droga acaba não produzindo uma tranquilização apropriada nos suínos. Apresentando algumas vezes uma qualidade ruim no que diz respeito à tranquilização, relaxamento muscular e recuperação da anestesia segundo Souza *et al.* (2008).

4 MÉTODOS

Todos os experimentos foram executados de acordo com o protocolo previamente aprovado nº 019/14 pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e com os princípios éticos para o uso de animais de laboratório adotados por esta instituição (Anexo A).

O procedimento experimental foi realizado no Laboratório de Investigação Médica de Pesquisa em Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM-26).

Foram estudados 118 suínos híbridos das raças Landrace, Duroc e Pietrain com aproximadamente 20 kg, idade aproximada de 40 a 70 dias, sob anestesia geral, devidamente assistidos com monitoração ventilatória e hemodinâmica. Sendo divididos em três grupos experimentais: Grupo A, Grupo B e Grupo C, que estão exemplificados na tabela abaixo.

Quadro 1 - Grupos anestésicos

Grupo A	Grupo B	Grupo C
Xilazina + Quetamina (MPA)	Xilazina + Quetamina (MPA)	Xilazina + Quetamina (MPA)
	Propofol (Provine® 1% -Cláris)	Thionembatal (tiopental - Thiopentax®)

4.1 Preparação do Animal: Anestesia e Monitorização

Os suínos foram submetidos a 12 horas de jejum prévio alimentar com livre acesso à água, até 1 hora antes do experimento.

A técnica anestésica empregada foi dividida em três grupos, Grupo A com (X+Q) como grupo base, usando somente medicação pré-anestésica (MPA) com a quetamina na dose de 5 mg/kg e xilazina 2 mg/kg, intramuscular em *bolus*; no Grupo B (X+Q+P) adicionando o anestésico propofol (Provine® 1% - Cláris) na dose de 5 mg/kg para a indução, e Grupo C (X+Q+T) tiopental na dose de 12,5 mg/kg como indução anestésica, estes grupos serviram para comparação do possível efeito de diferentes anestésicos na medição do nervo óptico e sua bainha.

Em todos os animais constam da administração de quetamina (Ketamin-S®, Cristália) na dose de 5 mg/kg e xilazina (Anasedar®) na dose de 2 mg/kg, ambos colocados em mesma seringa e administrados pela via intramuscular em *bolus*, como medicação pré-anestésica. Decorrido 15 minutos os animais foram colocados e posicionados em uma mesa cirúrgica e a veia marginal da orelha foi cateterizada com cateter vascular de calibre 20 ou 22 (BD Insytetm). Uma vez estabelecido o acesso venoso, receberam um volume inicial de 20 mg/kg de solução fisiológica (NaCl 0,9%) para compensar a perda volêmica relativa ao jejum.

Nos Grupos MPA+(X+Q+P ou X+Q+T) realizou-se em seguida a indução anestésica pelo acesso venoso da orelha de forma lenta, que consistiu da aplicação de propofol (Provine® 1% - Cláris) na dose de 5 mg/kg ou tiopental (Thiopentax®) na dose de 12,5 mg/kg. Os animais foram

intubados com sonda endotraqueal de diâmetro 6 (Portex®). Após intubação endotraqueal os animais foram submetidos á ventilação mecânica controlada ciclada a volume (Ventilador Dixtal® 5010), com volume corrente (VC) de 10 ml/kg, fração inspirada de oxigênio (FIO₂) de 0,50 e pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 cmH₂O. Os parâmetros ventilatórios foram ajustados para manter a PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg.

A temperatura central foi mantida entre 37°C e 38°C, pois é a temperatura normal do suíno, com a utilização de um colchão térmico e soluções de manutenção aquecidas previamente.

Após estes procedimentos, as coletas foram feitas em triplicata das medidas do nervo óptico e sua bainha, sendo feitas de maneira similar em todos os grupos, começando sempre sobre a pálpebra do olho esquerdo, indo em seguida para o olho direito, com os animais em posição laterolateral.

4.2 Procedimento Experimental

Após todos os animais serem posicionados na mesa cirúrgica em posição laterolateral e anestesiados (cerca de 2 a 3 minutos após a administração da medicação anestésica), todos foram submetidos à mesma técnica de mensuração ocular por ultrassonografia bidimensional (SonoSite - Micromaxx, FUJIFILM SonoSite, Washington DC, Estados Unidos), com o transdutor SLAx (botinha) na frequência de 7,5 MHz para obtenção dos parâmetros normais da bainha do nervo óptico, todos as medidas foram feitas por um único pesquisador que obteve treinamento prévio de aproximadamente 1 ano.



Figura 5 - Aparelho SonoSite - Micromaxx, FUJIFILM e Transdutor SLAx utilizado no experimento

Uma vez posicionado o animal, foi colocado gel hidrossolúvel no transdutor, e este, posicionado diretamente sobre a pálpebra do olho a ser examinado. As medidas foram anotadas e seguiu-se a avaliação do outro olho. Padronizou-se medir primeiro o olho esquerdo e a seguir o olho direito.

A imagem do globo ocular foi tomada no plano horizontal e as medidas do diâmetro do nervo óptico realizadas pelo cursor do aparelho. As medidas foram: A - distância entre o centro do disco óptico puxando o cursor 0,30 cm para baixo em direção do nervo óptico; B - Distância entre as paredes do nervo. As medidas foram tomadas uma a seguir da outra, em triplicata.

Após cada medida o transdutor foi retirado de sobre a pálpebra do animal e reposicionado repetindo-se o procedimento de leitura com o mesmo aparelho e operador (Figura 6).



Diagrama mostra a probe do ultrassom, o globo ocular e o nervo óptico com a bainha do nervo óptico.

Figura 6 - Sonografia bidimensional ocular [Fonte: Geeraerts *et al.* (2007)]

As medidas foram anotadas em planilha eletrônica do MS Excel® 2008, programada para cálculo da média das imagens ultrassonográficas de cada um dos olhos. No final os dados foram colocados em um sistema estatístico e avaliados (Anexos B, C e D).

4.3 Análise Estatística

E a investigação da normalidade foi feita pelo teste de Shapiro-Wilk.

Os dados sobre dimensões da bainha do nervo óptico foram obtidos e armazenados no programa do aparelho de ultrassom (SonoSite - Micromax, FUJIFILM SonoSite, Washington DC, Estados Unidos), e em seguida transferidos para o programa de planilha eletrônica (Microsoft Excel 2007, Microsoft Corp., Redmond, Estados Unidos). Os demais parâmetros gerais dos animais obtidos foram anotados na mesma planilha eletrônica citada acima, juntamente com os dados da monitorização sistêmica.

O programa SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Estados Unidos) foi utilizado para avaliações estatísticas iniciais.

Em seguida foi feita a análise estatística das informações coletadas nesta pesquisa de forma descritiva por meio da média, mediana, valores mínimo e máximo, desvio-padrão, frequências absoluta e relativa (porcentagem), além de gráficos de dispersão unidimensional e perfis individuais (de linhas).

As análises inferenciais empregadas com o intuito de confirmar ou refutar evidências encontradas na análise descritiva foram:

- Qui-quadrado de Pearson na comparação da distribuição do sexo entre os grupos de anestésicos (X+Q, X+Q+P, X+Q+T).
- Kruskal-Wallis na comparação do peso (kg) entre os grupos de anestésicos (X+Q, X+Q+P, X+Q+T).
- Análise de Variância (ANOVA) com um Fator Fixo na comparação do diâmetro do nervo óptico (cm) entre os grupos de anestésicos

(X+Q, X+Q+P, X+Q+T), além das comparações múltiplas pelos métodos de Tukey e Dunnett, quando necessário.

Em todas as conclusões obtidas através das análises inferenciais foi utilizado o nível de significância alfa igual a 5%.

Os dados foram digitados em planilhas do Excel 2010 Windows para o adequado armazenamento das informações. As análises estatísticas foram realizadas com o programa estatístico R versão 3.0.2.

5 RESULTADOS

Conforme a Tabela 1, o grupo X+Q foi composto por 49 animais, sendo 30 (61,2%) fêmeas e 19 (38,8%) machos. A idade dos animais desse grupo variou de 35 a 70 dias e seu peso médio foi de 18,3 kg, variando de 13,3 a 26,0 kg, com desvio-padrão de 2,8 kg. O grupo X+Q+P foi composto por 33 animais, sendo 17 (51,5%) fêmeas e 16 (48,5%) machos. A idade dos animais desse grupo variou de 40 a 70 dias e seu peso médio foi de 18,4 kg, variando de 14,0 a 22,0 kg, com desvio-padrão de 1,9 kg. Por fim, foram 36 os animais que formavam o grupo X+Q+P, sendo 17 (47,2%) fêmeas e 19 (52,8%) machos. A idade dos animais desse grupo variou de 35 a 75 dias e seu peso médio foi de 17,5 kg, variando de 12,8 a 24,8 kg, com desvio-padrão de 2,8 kg. É importante destacar que, os três grupos de animais apresentaram perfis estatisticamente semelhantes quanto ao sexo ($p = 0,411$) e peso ($p = 0,068$).

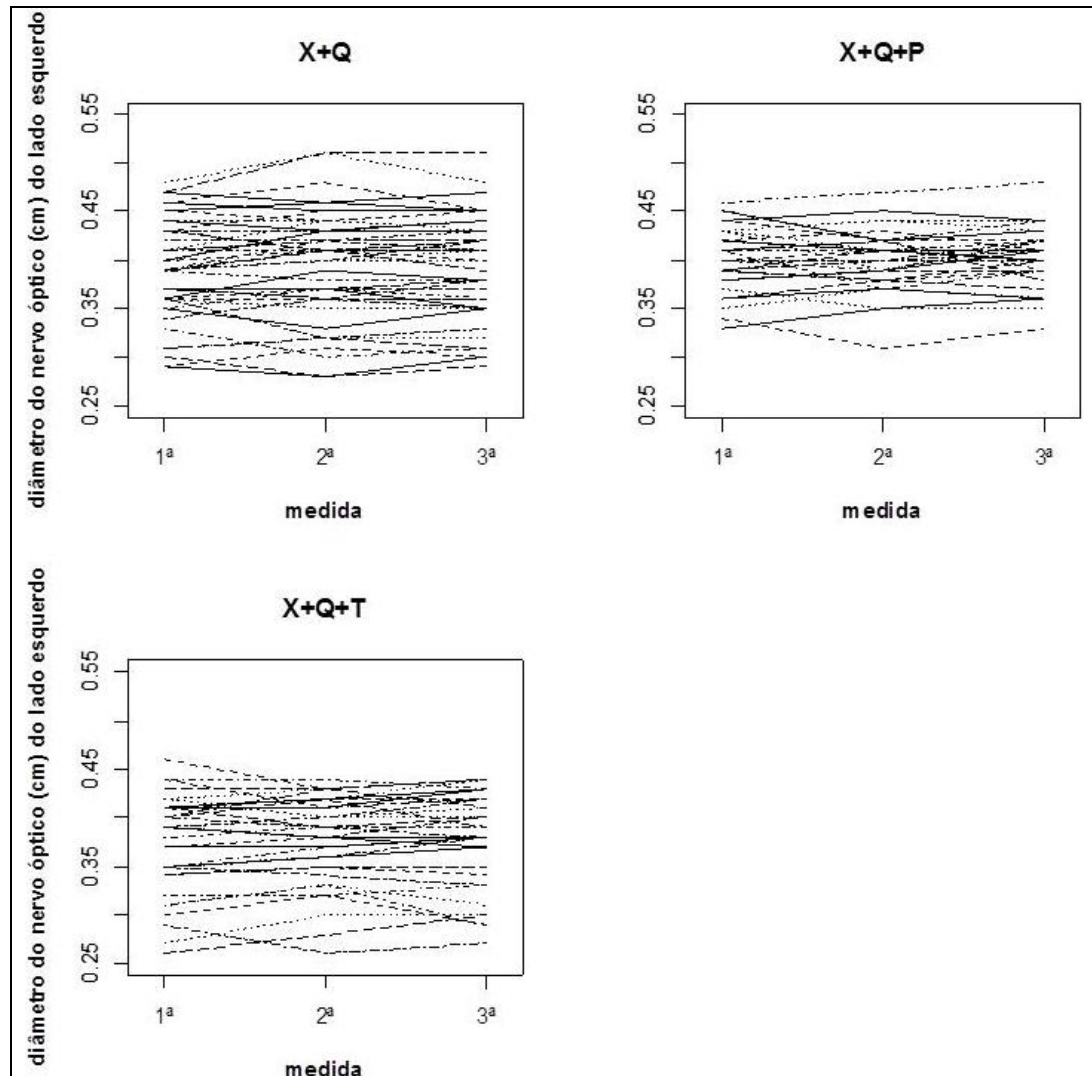
Tabela 1 - Distribuição do sexo e peso (kg) dos animais dos grupos anestésicos

	Grupo Anestésico						Total	p	
	xilazina + quetamina		X+Q+ propofol		X+Q+ tionembotal				
Sexo									
Feminino	30	61,2%	17	51,5%	17	47,2%	64	54,2%	0,411 ^a
Masculino	19	38,8%	16	48,5%	19	52,8%	54	45,8%	
Total	49	100,0%	33	100,0%	36	100,0%	118	100,0%	
Peso (kg)									
Número	49		33		36		118	0,068 ^b	
Média	18,3		18,4		17,5		18,1		
Mínimo	13,3		14,0		12,8		12,8		
Máximo	26,0		22,0		24,8		26,0		
Desvio-padrão	2,8		1,9		2,8		2,6		

^a Qui-quadrado de Pearson, ^b Kruskal-Wallis

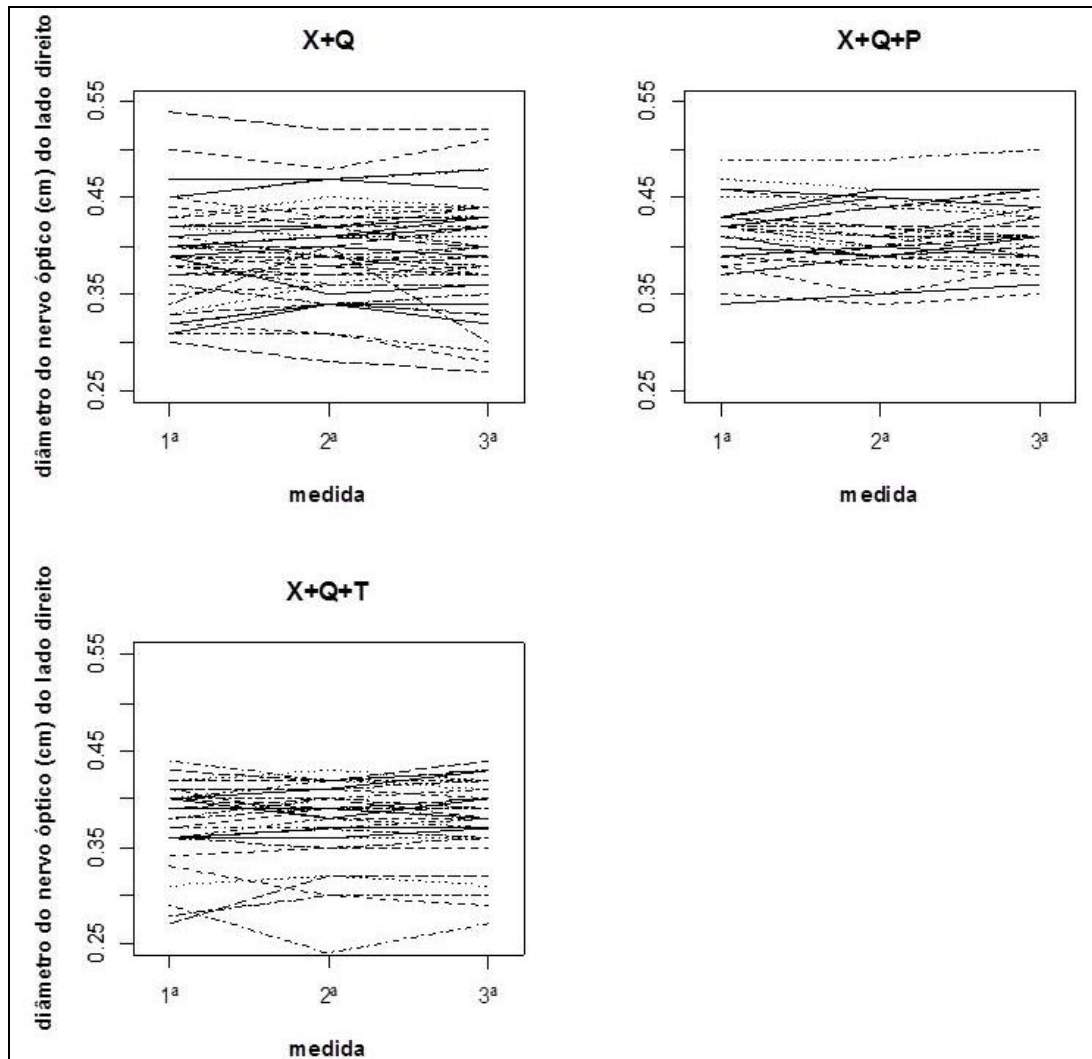
O processo de mensuração da bainha do nervo óptico, com uma pequena variação, de cada olho de todos os animais foi mensurado três vezes de cada lado (Gráficos 1 e 2).

Gráfico 1 - Perfis individuais das três medidas do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) esquerdo dos animais dos grupos anestésicos



Cada linha nos gráficos acima representa um animal.

Gráfico 2 - Perfis individuais das três medidas do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) direito dos animais dos grupos anestésicos



Cada linha nos gráficos acima representa um animal.

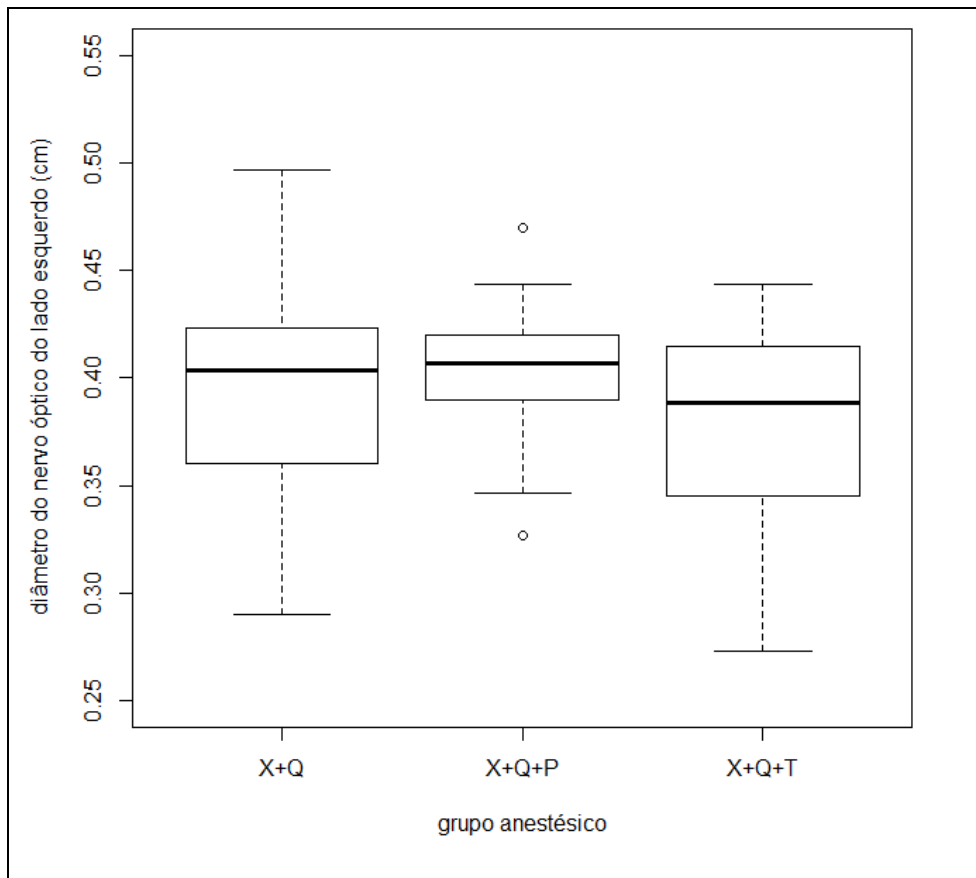
Por conta disso, estimou-se média das três mensurações como adequada medida-resumo de cada olho (direito e esquerdo) na comparação dos grupos anestésicos (Tabela 2 e Gráficos 1, 2 e 3).

Tabela 2 - Medidas-resumo do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) dos animais dos grupos anestésicos

Grupo anestésico		Lado esquerdo	Lado direito	Média dos lados
X+Q	Número	49	49	49
	Média	0,393	0,394	0,394
	Mediana	0,403	0,393	0,400
	Mínimo	0,290	0,283	0,287
	Máximo	0,497	0,527	0,512
	Desvio-padrão	0,050	0,049	0,048
X+Q+P	Número	33	33	33
	Média	0,403	0,412	0,407
	Mediana	0,407	0,410	0,405
	Mínimo	0,327	0,347	0,337
	Máximo	0,470	0,493	0,482
	Desvio-padrão	0,030	0,032	0,029
X+Q+T	Número	36	36	36
	Média	0,377	0,378	0,378
	Mediana	0,388	0,387	0,389
	Mínimo	0,273	0,267	0,283
	Máximo	0,443	0,430	0,432
	Desvio-padrão	0,047	0,040	0,042
	p	0,047 ^c	0,005 ^c	0,011 ^c

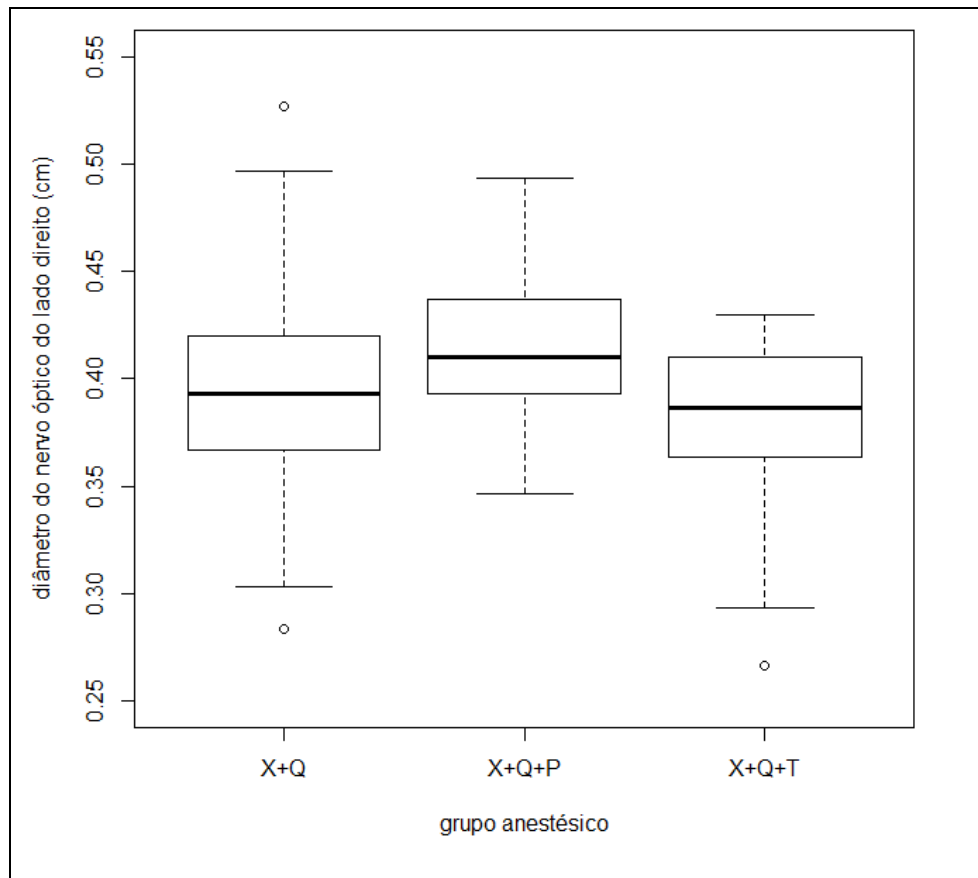
^c Análise de variância (ANOVA) com um Fator Fixo

Gráfico 3 - Gráfico *boxplot* do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) esquerdo dos animais dos grupos anestésicos



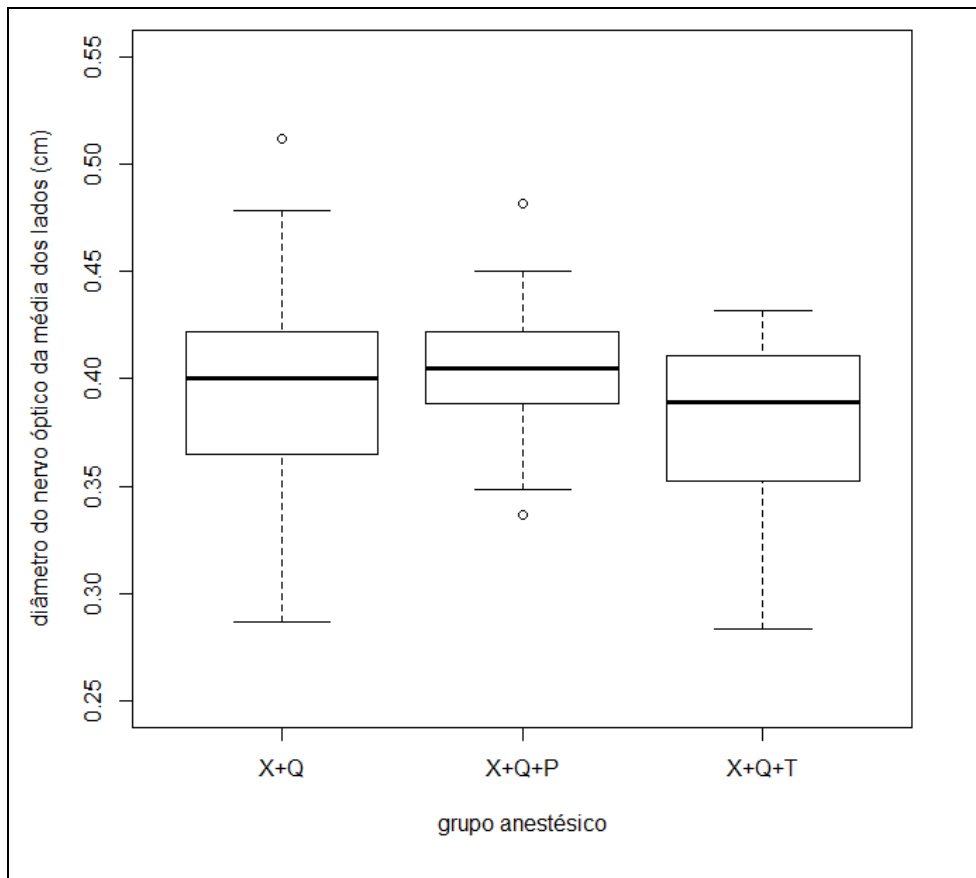
*média das três medidas

Gráfico 4 - Gráfico *boxplot* do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) direito dos animais dos grupos anestésicos



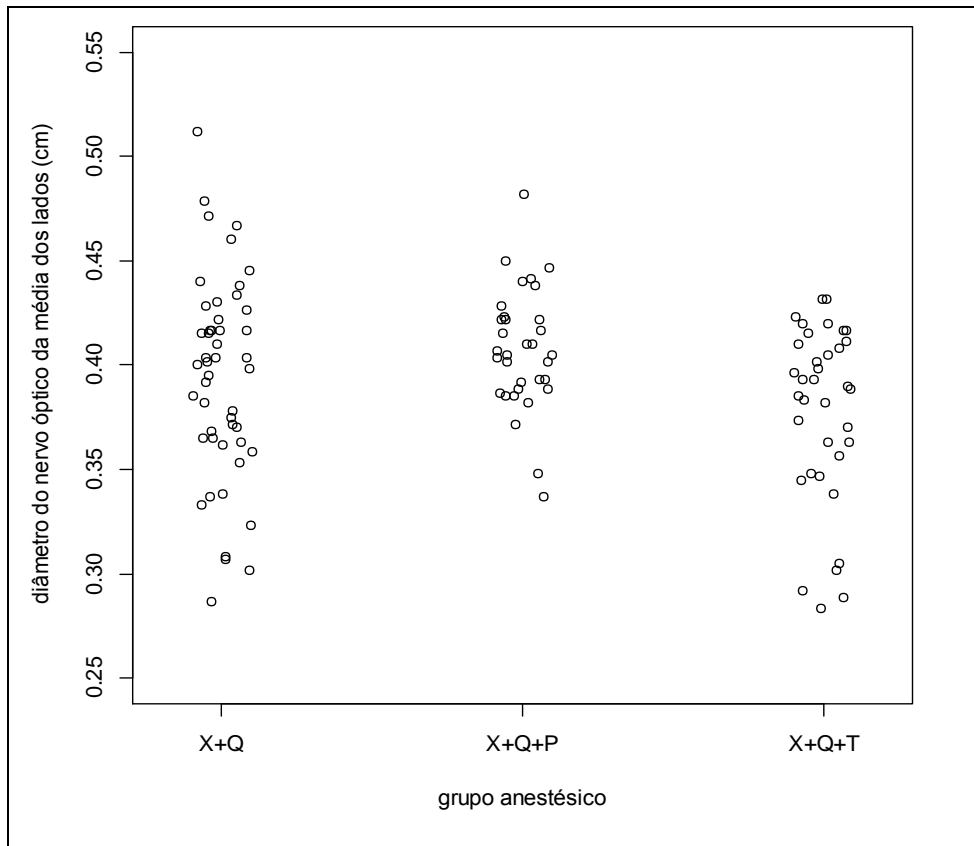
*média das três medidas

Gráfico 5 - Gráfico *boxplot* do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) da média dos lados dos animais dos grupos anestésicos



*média das seis medidas (três de cada lado)

Gráfico 6 - Diagrama de dispersão unidimensional do diâmetro da bainha do nervo óptico (cm) de ambos os lados dos animais dos grupos anestésicos



*média das seis medidas (três de cada lado)

Conforme resultados obtidos em base estatística, o nervo óptico não apresentou o mesmo comportamento quando o animal foi submetido a diferentes medicações anestésicas, tanto dos lados esquerdo ($p = 0,047$) e direito ($p = 0,005$), quanto da média dos lados ($p = 0,011$). De maneira resumida, tem-se que o grupo X+Q+T apresentou diâmetro menor quando comparado ao grupo X+Q+P. As demais comparações não se mostraram estatisticamente significante (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados das comparações múltiplas entre os grupos de anestésicos

Lado esquerdo		Lado direito		Média dos lados	
Conclusão	p	Conclusão	p	Conclusão	p
X+Q = X+Q+P	0,661 ^d	X+Q = X+Q+P	0,138 ^d	X+Q = X+Q+P	0,302 ^e
X+Q = X+Q+T	0,343 ^d	X+Q = X+Q+T	0,212 ^d	X+Q = X+Q+T	0,294 ^e
X+Q+P > X+Q+T	0,028 ^d	X+Q+P > X+Q+T	0,003 ^d	X+Q+P > X+Q+T	0,003 ^e

^d método de Dunnett, ^e método de Tukey

6 DISCUSSÃO

A monitorização da bainha do nervo óptico é importante para entender a dinâmica da PIC, quando anormal e não tratada pode levar a graves complicações neurológicas associadas à hipertensão intracraniana (Chesnut *et al.*, 2014).

Os resultados indicaram que é possível observar diferenças estatísticas entre os grupos X / Q / T e X / Q / P. Essa diferença ocorreu provavelmente porque o thionembutal é um potente vasoconstritor de microvasculatura cerebral e pode diminuir a pressão intracraniana (Doyle, 2015), confirmando assim o resultado do aumento do diâmetro tanto do lado esquerdo quanto no direito e sua média em relação ao propofol.

Embora não haja diferença estatística no diâmetro da bainha do nervo óptico entre os grupos X+Q e X+Q+T, o tamanho médio do diâmetro do nervo óptico no último foi menor. A anestesia feita com xilazina/quetamina teve efeito heterogêneo no diâmetro da bainha do nervo óptico e a diferença estatística não pôde ser encontrada nas comparações (Gráfico 1).

É importante ressaltar que o estudo realizado por imagem de ultrassonografia é um método sensível para detectar alterações no diâmetro da bainha do nervo óptico durante a anestesia com diferentes fármacos, mesmo em animais com pressão intracranial normal.

Como este método já é utilizado em humanos, Hamilton *et al.* (2011) confirmam o método e sugere que médicos da área em neurologia usem o método de ultrassom do diâmetro da bainha do nervo óptico para auxiliar a identificar as possíveis alterações intracranianas que possam aparecer.

A medida ultrassonográfica da bainha do nervo óptico pode ajudar a avaliar de modo não invasivo as possíveis alterações da PIC, e em geral é utilizada em situações quando os métodos invasivos não estão disponíveis ou são contraindicados (Soldatos *et al.*, 2009; Dubourg *et al.*, 2011). Este método apresenta as vantagens de ser simples, não invasivo e poder ser repetido múltiplas vezes para reavaliação, sem causar danos ao paciente. As variações do diâmetro em geral detectam com boa sensibilidade as elevações da pressão intracraniana quando os valores da bainha estão acima dos valores de referência para normalidade (Newman *et al.*, 2002; Beare *et al.*, 2008).

Até o momento há poucos estudos feitos com modelos experimentais, como por exemplo suínos, para padronização da normalidade da medida da bainha do nervo óptico a fim de comparação em modelos com hipertensão intracraniana. No presente estudo, com 118 animais e um total de 708 medidas da bainha do nervo óptico, o diâmetro variou de 0,283 cm a 0,512 cm, considerando todos os grupos ($0,339 \pm 0,039$). Considerando-se as medidas do grupo X/Q onde não se usou drogas que teoricamente podem influenciar na pressão intracraniana dos modelos experimentais o diâmetro foi de $0,394 \pm 0,048$ cm.

Neste estudo foi possível observar diferença estatística entre os grupos X/Q/T e X/Q/P onde o diâmetro médio do grupo que usou thionembutal é significativamente inferior ao grupo que usou Propofol. Possivelmente o menor diâmetro no primeiro grupo está associado a capacidade do thionembutal em diminuir a pressão intracraniana através da redução do fluxo sanguíneo e/ou do metabolismo cerebral. De fato não está claro na literatura se a redução do fluxo sanguíneo cerebral associada ao thionembutal é consequência da demanda metabólica reduzida do tecido neuronal. Porém há uma tendência na literatura em apontar o thionembutal como um potente vasoconstrictor cerebral e desta forma, por meio da redução do fluxo sanguíneo cerebral, ocorre a redução da pressão intracraniana (Doyle, 2015). Comparando-se com Propofol sabe-se que o thionembutal tem um efeito mais acentuado na vasoconstrição microvascular cerebral (Tuner *et al.*, 2005). E este é o motivo pelo qual o thionembutal é usado como medicamento terapêutico para auxiliar no tratamento de pacientes com Hipertensão Intracraniana, pois dessa maneira se busca normalizar a pressão intracraniana, otimizar o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão de perfusão cerebral (Giugno *et al.*, 2003; Alnemari *et al.*, 2017.)

Desta forma, os achados do presente estudo podem indicar redução mais significativa da PIC em animais anestesiados com thionembutal, mesmo com PIC normal antes da sedação com pré-anestésico. Não se achou diferença estatística entre o grupo X/Q com o grupo anestesiado com thionembutal, apesar de haver uma tendência de o diâmetro ser superior no

grupo X/Q segundo o gráfico de dispersão (Figura 2); além disso, o diâmetro médio da bainha do nervo óptico do grupo X/Q é superior ao do grupo X/Q/T, ($0,394\pm 0,048$ vs. $0,378\pm 0,042$).

É importante ressaltar que este foi o primeiro estudo, até onde se sabe, que padronizou a medida no nervo óptico de suínos, que são os modelos experimentais frequentemente utilizados para estudo de hipertensão intracraniana.

Desta forma, futuros estudos da bainha do nervo óptico com estes modelos experimentais podem ter referência da normalidade desta medida. Além disso este estudo detectou redução do diâmetro da bainha em animais sedados com drogas anestésicas que sabidamente reduzem a PIC, mesmo em indivíduos supostamente com PIC normal. Este último achado pode confirmar a sensibilidade da medida da bainha do nervo óptico em detectar modificações da PIC, mesmo na ausência de hipertensão intracraniana.

As limitações do estudo foram o tempo usado de experiência anteriormente para treinamento da técnica, a realização da coleta de dados feita por um operador somente, sem poder fazer uma comparação de interoperante. Os animais não foram selecionados de forma randomizada, foram de maneira aleatória, pois eram animais que seriam usados para outros estudos.

7 CONCLUSÕES

a) Os valores normais do nervo óptico em suínos, machos e fêmeas de faixa etária entre 50 á 70 dias foram de $0,394\pm 0,048$ cm (variando entre 0,287-0,512 cm) no grupo controle (xilazina e quetamina) e considerando todos os grupos $0,393\pm 0,039$ cm (variando entre 0,283-0,512 cm). Apesar da pequena variação observada dependendo do anestésico.

b) A utilização de diferentes tipos de anestésicos, para realizar o manejo com indução e manutenção do animal, pode gerar alterações consideráveis no diâmetro da bainha do nervo óptico quando mensurada pela ultrassonografia. E que dependendo do anestésico e dose, este pode ser usado como meio de auxílio para o tratamento das alterações da hipertensão intracraniana.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais



COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

A CEUA do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 03/04/2014, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **019/14** intitulado: **“PADRONIZAÇÃO DE MEDIDAS ULTRASSONOGRÁFICAS DO NERVO ÓPTICO EM SUÍNOS.”** que utilizará **100** animais da espécie **suínos**, apresentado pelo **Departamento Neurologia**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, o relatório final sobre a pesquisa, (Lei Procedimentos para o Uso Científico de Animais - Lei Nº 11.794 -8 de outubro de 2008).

Pesquisador (a) Responsável: Edson Bor-Seng-Shu

Pesquisador (a) Executante: Maira de Robertis Azevedo

CEP-FMUSP, 04 de abril de 2014.

Dr. Eduardo Pompeu
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B - Medidas do nervo óptico dos animais do Grupo A

	Peso (kg)	Idade em dias	Sexo	Esquerdo			Média	Direito			Média
				Medida 1	Medida 2	Medida 3		Medida 1	Medida 2	Medida 3	
An 1	18	45-65	F	0,37	0,37	0,35	0,3633333333	0,39	0,35	0,36	0,366666667
An 2	17,6	45-65	F	0,34	0,36	0,38	0,36	0,34	0,40	0,30	0,346666667
An 3	14,1	45-65	F	0,30	0,28	0,29	0,29	0,30	0,28	0,27	0,2833333333
An 4	13,3	45-65	F	0,33	0,30	0,31	0,3133333333	0,31	0,31	0,29	0,3033333333
An 5	18,1	45-65	F	0,31	0,32	0,32	0,316666667	0,33	0,36	0,38	0,356666667
An 6	16,8	45-65	F	0,29	0,31	0,30	0,3	0,32	0,31	0,28	0,3033333333
An 7	19,3	45-65	M	0,29	0,28	0,30	0,29	0,31	0,34	0,32	0,3233333333
An 8	18	45-65	F	0,37	0,37	0,38	0,3733333333	0,36	0,34	0,35	0,35
An 9	15,7	45-65	F	0,37	0,36	0,36	0,3633333333	0,37	0,38	0,37	0,3733333333
An 10	15,8	45-65	F	0,39	0,38	0,38	0,3833333333	0,38	0,39	0,37	0,38
An 11	22	45-65	F	0,39	0,40	0,40	0,396666667	0,39	0,39	0,38	0,386666667
An 12	16,4	45-65	F	0,36	0,36	0,36	0,36	0,35	0,36	0,36	0,356666667
An 13	22,4	45-65	F	0,35	0,33	0,35	0,3433333333	0,32	0,34	0,34	0,3333333333
An 14	22,5	45-65	M	0,37	0,36	0,35	0,36	0,40	0,39	0,4	0,396666667
An 15	15,1	45-65	F	0,31	0,32	0,31	0,3133333333	0,33	0,34	0,33	0,3333333333
An 16	22,5	70	F	0,35	0,37	0,36	0,36	0,38	0,36	0,36	0,366666667
An 17	22	70	M	0,36	0,35	0,35	0,3533333333	0,38	0,37	0,38	0,376666667
An 18	26	70	M	0,36	0,37	0,38	0,37	0,37	0,37	0,38	0,3733333333
An 19	23,1	70	M	0,36	0,39	0,38	0,376666667	0,39	0,40	0,39	0,3933333333
An 20	16,2	60	M	0,36	0,32	0,33	0,336666667	0,32	0,34	0,33	0,33
An 21	19	60-65	F	0,37	0,37	0,37	0,37	0,37	0,38	0,39	0,38
An 22	15	60	M	0,37	0,37	0,36	0,366666667	0,38	0,37	0,37	0,3733333333
An 23	18	45-60	F	0,39	0,40	0,41	0,4	0,40	0,41	0,41	0,406666667
An 24	17	50-60	F	0,43	0,45	0,45	0,4433333333	0,43	0,44	0,44	0,436666667
An 25	18	50-60	F	0,47	0,46	0,47	0,466666667	0,45	0,47	0,48	0,436666667
An 26	25	60-70	M	0,43	0,43	0,44	0,4333333333	0,40	0,41	0,42	0,41
An 27	22	45-60	F	0,43	0,41	0,42	0,42	0,37	0,38	0,39	0,38
An 28	19,9	45-60	F	0,43	0,41	0,41	0,416666667	0,45	0,43	0,44	0,44
An 29	18,2	45-60	F	0,44	0,44	0,43	0,436666667	0,43	0,45	0,44	0,44
An 30	18,1	45-60	F	0,45	0,44	0,45	0,446666667	0,50	0,48	0,51	0,496666667
An 31	19,5	45-60	M	0,46	0,45	0,45	0,4533333333	0,40	0,41	0,43	0,4133333333
An 32	19,4	45-60	F	0,42	0,42	0,41	0,416666667	0,42	0,42	0,40	0,4133333333
An 33	15,4	45-60	F	0,47	0,51	0,51	0,496666667	0,54	0,52	0,52	0,526666667
An 34	15,2	45-60	M	0,41	0,42	0,43	0,42	0,38	0,39	0,39	0,386666667
An 35	15,5	45-60	M	0,40	0,43	0,44	0,4233333333	0,42	0,41	0,40	0,41
An 36	18	45-60	M	0,40	0,41	0,40	0,4033333333	0,44	0,42	0,43	0,43
An 37	18,3	45-60	F	0,45	0,46	0,45	0,4533333333	0,47	0,47	0,46	0,466666667
An 38	18,5	45-60	M	0,39	0,41	0,41	0,4033333333	0,39	0,39	0,38	0,386666667
An 39	17,9	45-60	M	0,41	0,42	0,42	0,416666667	0,40	0,41	0,40	0,4033333333
An 40	17,8	45-60	M	0,41	0,41	0,42	0,4133333333	0,42	0,42	0,42	0,42
An 41	21,6	45-60	F	0,48	0,51	0,48	0,49	0,45	0,47	0,48	0,466666667
An 42	18	45-60	F	0,40	0,41	0,41	0,406666667	0,39	0,38	0,40	0,39
An 43	16,9	45-60	M	0,44	0,43	0,43	0,4333333333	0,41	0,42	0,43	0,42
An 44	18,4	45-60	M	0,39	0,4	0,42	0,4033333333	0,42	0,43	0,43	0,426666667
An 45	18,2	45-60	F	0,39	0,41	0,39	0,396666667	0,40	0,40	0,42	0,406666667
An 46	15,3	35-40	F	0,39	0,42	0,42	0,41	0,41	0,39	0,39	0,396666667
An 47	16	45-50	M	0,41	0,44	0,43	0,426666667	0,43	0,44	0,43	0,4333333333
An 49	15,6	40-50	M	0,46	0,48	0,45	0,4633333333	0,42	0,42	0,44	0,426666667
An 50	16,2	45-50	F	0,40	0,43	0,44	0,4233333333	0,40	0,41	0,42	0,41

Anexo C - Medidas do nervo óptico dos animais do Grupo B

	Peso (kg)	Idade em dias	Sexo	Esquerdo			Média	Direito			Média
				Medida 1	Medida 2	Medida 3		Medida 1	Medida 2	Medida 3	
An 1	19	45-70	M	0,43	0,44	0,43	0,433333	0,45	0,45	0,43	0,443333
An 2	19	45-60	F	0,34	0,31	0,33	0,326667	0,35	0,34	0,35	0,346667
An 3	19	45-60	F	0,33	0,35	0,36	0,346667	0,34	0,35	0,36	0,35
An 4	18	45-60	M	0,40	0,40	0,42	0,406667	0,39	0,40	0,41	0,4
An 5	*18,3	45-60	F	0,38	0,39	0,39	0,386667	0,4	0,39	0,38	0,39
An 6	21	45-60	M	0,46	0,47	0,48	0,47	0,49	0,49	0,5	0,493333
An 7	19	45-60	M	0,43	0,44	0,44	0,436667	0,47	0,46	0,46	0,463333
An 8	18	45-60	M	0,44	0,42	0,42	0,426667	0,46	0,44	0,46	0,453333
An 9	22	50-60	F	0,44	0,45	0,44	0,443333	0,46	0,45	0,44	0,445
An 10	18,1	40-50	F	0,4	0,4	0,41	0,403333	0,42	0,42	0,41	0,416667
An 11	19,8	40-50	M	0,39	0,38	0,4	0,39	0,37	0,39	0,38	0,38
An 12	19,5	40-50	F	0,41	0,37	0,39	0,39	0,37	0,39	0,39	0,383333
An 13	18,5	40-50	M	0,35	0,37	0,36	0,36	0,39	0,38	0,38	0,383333
An 14	18	40-50	F	0,39	0,38	0,39	0,386667	0,38	0,40	0,41	0,396667
An 15	19	40-50	M	0,38	0,39	0,41	0,393333	0,39	0,40	0,39	0,393333
An 16	20	40-50	M	0,39	0,40	0,40	0,396667	0,42	0,41	0,41	0,413333
An 17	20	50-60	F	0,41	0,42	0,43	0,42	0,43	0,42	0,42	0,423333
An 18	19,6	50-60	M	0,45	0,42	0,44	0,436667	0,43	0,41	0,39	0,41
An 19	18,9	40-50	F	0,43	0,41	0,41	0,416667	0,42	0,42	0,40	0,413333
An 20	15,2	40-45	F	0,41	0,42	0,39	0,406667	0,39	0,38	0,37	0,38
An 21	18,6	40-45	F	0,36	0,37	0,36	0,363333	0,43	0,45	0,44	0,44
An 22	20	40-45	F	0,42	0,41	0,40	0,41	0,42	0,41	0,44	0,423333
An 23	17,6	40-45	M	0,39	0,41	0,41	0,403333	0,42	0,44	0,46	0,44
An 24	18,2	40-45	M	0,40	0,39	0,42	0,403333	0,41	0,39	0,40	0,4
An 25	18	40-45	F	0,37	0,35	0,35	0,356667	0,41	0,40	0,41	0,406667
An 26	14,2	40-45	F	0,42	0,43	0,41	0,42	0,42	0,44	0,45	0,436667
An 27	14	40-45	F	0,42	0,41	0,40	0,41	0,40	0,39	0,41	0,4
An 28	15,4	40-45	M	0,41	0,42	0,38	0,403333	0,42	0,40	0,43	0,416667
An 29	16,1	40-45	M	0,36	0,38	0,37	0,37	0,41	0,39	0,40	0,4
An 30	20,5	40-45	M	0,41	0,41	0,42	0,413333	0,42	0,44	0,43	0,43
An 31	19,5	40-45	F	0,43	0,39	0,42	0,413333	0,40	0,39	0,41	0,4
An 32	15,4	40-45	M	0,40	0,41	0,41	0,406667	0,38	0,35	0,38	0,37
An 33	18,6	45-55	F	0,45	0,42	0,43	0,433333	0,43	0,46	0,46	0,45

Anexo D - Medidas do nervo óptico dos animais do Grupo C

	Peso (kg)	Idade em dias	Sexo	Esquerdo			Média	Direito			Média
				Medida 1	Medida 2	Medida 3		Medida 1	Medida 2	Medida 3	
An 1	17,1	45-65	M	0,29	0,26	0,27	0,273333	0,28	0,30	0,30	0,293333
An 2	17,1	45-65	F	0,26	0,28	0,30	0,28	0,27	0,32	0,32	0,303333
An 3	16,5	45-65	F	0,31	0,33	0,29	0,31	0,29	0,24	0,27	0,266667
An 4	17	45-65	F	0,27	0,30	0,30	0,29	0,31	0,32	0,31	0,313333
An 5	15,7	45-65	M	0,30	0,32	0,29	0,303333	0,33	0,3	0,29	0,306667
An 6	17	45-65	F	0,39	0,38	0,38	0,383333	0,39	0,39	0,38	0,386667
An 7	15,1	45-65	M	0,35	0,34	0,33	0,34	0,36	0,35	0,36	0,356667
An 8	20,2	45-65	M	0,34	0,35	0,35	0,346667	0,36	0,37	0,37	0,366667
An 9	24	65-75	M	0,32	0,32	0,33	0,323333	0,36	0,38	0,37	0,37
An 10	17,8	60	M	0,31	0,33	0,31	0,316667	0,36	0,36	0,36	0,36
An 11	21,4	60	F	0,37	0,38	0,38	0,376667	0,37	0,39	0,40	0,386667
An 12	19,1	60	M	0,37	0,37	0,38	0,373333	0,40	0,38	0,40	0,393333
An 13	19	60	F	0,39	0,40	0,42	0,403333	0,41	0,41	0,42	0,413333
An 14	18,5	60	M	0,43	0,43	0,44	0,433333	0,43	0,42	0,44	0,43
An 15	15,5	60	M	0,38	0,39	0,39	0,386667	0,40	0,42	0,43	0,416667
An 16	17	60	M	0,41	0,42	0,44	0,423333	0,42	0,43	0,42	0,423333
An 17	13,5	40-50	F	0,34	0,35	0,34	0,343333	0,34	0,35	0,35	0,346667
An 18	14	40-50	F	0,35	0,36	0,37	0,36	0,36	0,37	0,37	0,366667
An 19	14,5	40-50	F	0,35	0,36	0,38	0,363333	0,36	0,37	0,36	0,363333
An 20	17,5	40-50	M	0,41	0,39	0,40	0,40	0,40	0,39	0,40	0,396667
An 21	13,2	40-50	F	0,35	0,37	0,38	0,366667	0,37	0,37	0,38	0,373333
An 22	18	40-50	M	0,42	0,40	0,40	0,406667	0,42	0,42	0,41	0,416667
An 23	22,8	60	F	0,41	0,42	0,42	0,416667	0,42	0,42	0,43	0,423333
An 24	12,8	35-45	M	0,41	0,42	0,43	0,42	0,40	0,41	0,43	0,413333
An 25	18,1	40-50	M	0,39	0,38	0,40	0,39	0,40	0,40	0,39	0,396667
An 26	14,2	40-50	M	0,40	0,43	0,41	0,413333	0,43	0,42	0,43	0,426667
An 27	18	40-50	M	0,41	0,41	0,42	0,413333	0,38	0,40	0,41	0,396667
An 28	16,5	40-50	F	0,42	0,43	0,44	0,43	0,38	0,40	0,39	0,39
An 29	18	50-60	F	0,46	0,43	0,44	0,443333	0,41	0,38	0,38	0,39
An 30	15,6	40-50	F	0,41	0,41	0,43	0,416667	0,36	0,36	0,37	0,363333
An 31	17	50-60	F	0,40	0,39	0,38	0,39	0,38	0,39	0,39	0,386667
An 32	18,4	50-60	M	0,40	0,42	0,39	0,403333	0,39	0,40	0,38	0,39
An 33	24,8	50-60	F	0,44	0,44	0,43	0,436667	0,44	0,42	0,42	0,426667
An 34	19	50-60	F	0,39	0,40	0,41	0,40	0,39	0,39	0,38	0,386667
An 35	18,7	40-55	M	0,44	0,41	0,42	0,423333	0,41	0,41	0,40	0,406667
An 36	16,1	40-50	M	0,39	0,38	0,37	0,38	0,36	0,37	0,37	0,366667

9 REFERÊNCIAS

Alnemari AM, Krafcik BM, Mansour TR, Gaudin D. A comparison of pharmacologic therapeutic agents used for the reduction of intracranial pressure after traumatic brain injury. *World Neurosurg.* 2017;106:509-28.

Andrade AF, Soares MS, Patriota GC, Belon AR, Paiva WS, Bor-Seng-Shu E, Oliveira Mde L, Nascimento CN, Noletto GS, Alves Junior AC, Figueiredo EG, Otoch JP, Teixeira MJ. Experimental model of intracranial hypertension with continuous multiparametric monitoring in swine. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(10):802-6.

Andrade AL. *Semiologia do sistema visual dos animais domésticos. In: Feitosa FLF. Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico de cães, gatos, eqüinos, ruminantes e silvestres.* São Paulo: Roca; 2004. p.345-380.

Arthurs G, Nicholls B. *Ultrasound in anesthesia, critical care and pain management.* 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016.

Bauerle J, Lochner P, Kaps M, Nedelmann M. Intra- and interobserver reliability of sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in healthy adults. *J Neuroimaging.* 2012;22(1):4255.

Bazin E, Constantin JM, Gindre G. Laboratory animal anaesthesia: influence of anaesthetic protocols on experimental models. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23(8):811-8.

Beare NA, Kampondeni S, Glover SJ, Molyneux E, Taylor TE, Harding SP, Molyneux ME. Detection of raised intracranial pressure by ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter in African children. *Trop Med Int Health.* 2008;13(11):1400-4.

Boron WF, Boulpaep EL. *Fisiologia médica.* 2. ed. São Paulo: Elsevier. 2015.

Calle PP, Morris PJ. Anesthesia for nondomestic suids. In: Folwler ME, Miller RE, editors. *Zoo & Wild animal medicine current therapy 4.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999. p. 639-646.

Carlotti Jr. CG, Colli BO, Dias LAA. Hipertensão intracraniana. *Medicina,* 1998;31:552-62.

Carvalho CF. *Ultra-sonografia em pequenos animais.* São Paulo: Roca; 2004.

Cerri GG, Rocha DC. *Ultrassonografia abdominal.* 2 ed. São Paulo: Sarvier; 1993.

Chesnut R, Videtta W, Vespa P, Le Roux P; Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Intracranial pressure monitoring: fundamental considerations and rationale for monitoring. *Neurocrit Care.* 2014;21(Suppl 2):S64-84.

Curry TS, Dowdey JE, Murry RC. *Ultrasound. Christensen's physics of diagnostic radiology*. 4 ed, Williams & Wilkins: Philadelphia; 1990. p.323-371.

del Saz-Saucedo P, Redondo-González O, Mateu-Mateu Á, Huertas-Arroyo R, García-Ruiz R, Botia-Paniagua E. Sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Sci*. 2016;361:122-7.

Donald I, Abdula U. Further advances in ultrasonic diagnosis. *Ultrasonics*. 1967;5:8-12.

Doyle D. Pharmacology for anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth*. 2015;114(3):534-5.

Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37(7):1059-68.

Dyce KM, Sack WO, Wesing CJG. *Tratado de anatomia veterinária*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

Fielding JA. Imaging the eye with ultrasound. *Br J Hosp Med*. 1992;47(11):805-15.

Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, Benhamou D. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2007;33(10):1704-11.

Gelatt KN. *Veterinary ophthalmology*. 3. ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

Giugno KM, Maia TR, Kunrath CL, Bizzi JJ. Tratamento da hipertensão intracraniana. *J Ped*. 2003;79(4).

Gonçalves GF, Pippi NL, Raiser AG, Mazzanti A, Oliveira ST, Neves JP, Leotte AM, Hintz CW. Biometria ultra-sonográfica bidimensional em tempo real do globo ocular de cães. *Cien Rural*. 2000;30 (3):417-420.

Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.

Hamilton DR, Sargsyan AE, Melton SL, Garcia KM, Oddo B, Kwon DS, Feiveson AH, Dulchavsky SA. Sonography for determining the optic nerve sheath diameter with increasing intracranial pressure in a porcine model. *J Ultrasound Med*. 2011;30(5):651-9.

Hansen HC, Lagrèze W, Krueger O, Helmke K. Dependence of the optic nerve sheath diameter on acutely applied subarachnoidal pressure - an experimental ultrasound study. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(6):e528-32.

Hassen GW, Bruck I, Donahue J, Mason B, Sweeney B, Saab W, Weedon J, Patel N, Perry K, Matari H, Jaiswal R, Kalantari H. Accuracy of optic nerve sheath diameter measurement by emergency physicians using bedside ultrasound. *J Emerg Med*. 2015;48(4):450-7.

Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension.I. Experimental study. *Pediatr Radiol.* 1996;26(10):701-5.

Ilie LA, Thomovsky EJ, Johnson PA, Bentley RT, Heng HG, Lee HC, Moore GE. Relationship between intracranial pressure as measured by an epidural intracranial pressure monitoring system and optic nerve sheath diameter in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2015;76(8):724-31.

Kaiser GM, Heuer MM, Frühauf NR, Kühne CA, Broelsch CE. General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs. *J Surgical Res.* 2006;130(1):73-9.

Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med.* 2008;15(2):201-4

Lochner P, Leone MA, Coppo L, Nardone R, Zedde ML, Cantello R, Brigo F. B-mode transorbital ultrasonography for the diagnosis of acute optic neuritis. A systematic review. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(1):803-809.

Moon PF, Smith L. General anesthetic techniques in swine. *J Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1996;12(3):663-91.

Newman WD, Hollman AS, Dutton GN, Carachi R. Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: a means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(10):1109-13.

O'Brien WD. Assessing the Risks for Modern Diagnostic Ultrasound Imaging. *Japan J Applied Physics*. 1998; 37(5):2781-8.

Pehbock D, Dietrich H, Klima G, Paal P, Lindner KH, Wenzel V. Anesthesia in swine. Optimizing a laboratory model to optimize translational research. *Anaesthetist*. 2015;64(1):65-70.

Reis Jr. A. O primeiro a utilizar anestesia em cirurgia não foi um dentista. Foi o médico Crawford Williamson Long. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56:3:304-.24

Rezende JM. *À sombra do plátano: crônicas de história da medicina*. São Paulo: Editora Unifesp, 2009.

Robba C, Donnelly J, Bertuetti R, Cardim D, Sekhon MS, Aries M, Smielewski P, Richards H, Czosnyka M. Doppler non-invasive monitoring of icp in an animal model of acute intracranial hypertension. *Neurocrit Care*. 2015;23(3):419-26.

Ruiz-Ederra J, García M, Hernández M, Urcola H, Hernández-Barbáchano E, Araiz J, Vecino E. The pig eye as a novel model of glaucoma. *Exp Eye Res*. 2005;81(5):561-9

Runnels SLJ. Tranquilization, anesthesia and common surgical procedures. Swine her health programming conference. 1979: sep. 16-18.

Sisson S, Grossman JD. *Anatomia dos animais domésticos*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *J Emerg Med.* 2009;26(9):630-4.

Souza ALP, Paula VV, Cavalcante PH, Oliveira MF. Efeito da pré-medicação com acepromazina ou xilazina na indução da anestesia dissociativa com cetamina e diazepam em catetos (tayassu tajacu). *Ci Anim Bras.* 2008;9(4):1114-20.

Thijssen JM. The history of ultrasound techniques in ophthalmology. *Ultrasound Med Biol.* 1993;19(8):599-618.

Tranquilli WJ, Maze M. Clinical pharmacology and use of α_2 -adrenergic agonists in veterinary anaesthesia. *Anaesth Pharmac Rev.* 1993;1:297-309.

Turner BK, Wakim JH, Secret J, Zachary R. Neuroprotective effects of thiopental, propofol, and etomidate. *AANA J.* 2005;73(4):297-302.

Vissum: Ciencia. Compromiso. Visión. Presbicia y cataratas a causa del envejecimiento natural del cristalino [internet]. 2018 [acesso 10 out 2018]. Disponível em: <https://www.vissum.com/presbicia-cataratas-envejecimiento-cristalino/>

Wang X, Ding X, Tong Y, Zong J, Zhao X, Ren H, Li Q. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2014;28(6):821-7.