

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
Curso de Medicina Veterinária

Manuela Neves Ribeiro da Silva

CERATOCONJUNTIVITE SECA EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

São Paulo

2018

Manuela Neves Ribeiro da Silva

CERATOCONJUNTIVITE SECA EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina Veterinária. Orientadora: Profa. Dra. Andréa Barbosa

São Paulo

2018

Manuela Neves Ribeiro da Silva

CERATOCONJUNTIVITE SECA EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina Veterinária.
Orientadora: Profa. Dra. Andréa Barbosa

São Paulo, de de 2018

Banca Examinadora:

Prof. Dr.:

Prof. Dr.:

Prof. Dr.:

Conceito final: _____

Aos amores da minha vida:
Maria das Neves Ribeiro, Eme e Beia.

Agradeço a Deus pela benção da vida, pois Ele é bom o tempo todo e o tempo todo Ele é bom conosco.

À minha mãe pelo amor incondicional, pois é através dela que sinto o amor dEle.

À minha pequena (grande) família que tanto se preocupou com o meu crescimento e investiram nos meus estudos, pois acreditaram e sempre estiveram ao meu lado.

À Selma e Mauricio Félix por terem acreditado e incentivado o início dessa conquista.

Às grandes amizades que conquistei ao longo do curso. Sorte de quem as conhecem... elas valem a pena.

E um eterno agradecimento à minha orientadora que me motivou a continuar no dia que disse que apesar da minha limitação de tempo para a realização desse trabalho faríamos o possível... e aqui está!!

Hoje sou o que sou graças a cada um, pois carrego parte de vocês em mim!

FOI POR TODOS VOCÊS!!

OBRIGADA.

“Por isso nunca ficamos desanimados. Mesmo que o nosso corpo vá se gastando, o nosso espírito vai se renovando dia a dia, e essa pequena e passageira aflição que sofremos vai nos trazer uma glória enorme e eterna, muito maior do que aquilo que passamos”

(2Co 4:16-17)

RESUMO

O filme lacrimal pré-corneano é formado por uma camada trilaminar: lipídica, aquosa e mucosa. Esses componentes ao serem produzidos em condições ideais por glândulas meibomianas, glândulas lacrimais da órbita e da terceira pálpebra, e células calciformes conferem características qualitativas e quantitativas à lágrima. A ceratoconjuntivite seca (CCS) é uma doença inflamatória resultada da desestabilização do filme lacrimal pois, quando há deficiência de uma ou mais frações da lágrima, o ressecamento e a inflamação da superfície ocular são provocados. A CCS é uma oftalmopatia recorrente em cães e multifatorial, porém as causas imunomediadas são consideradas prevalentes nesses animais, quando descartados os fatores secundários. A sintomatologia varia conforme a progressão da doença, e pode ser confundida com outras doenças oculares, quando os sinais são inespecíficos como a hiperemia conjuntival, secreção mucóide e lacrimejamento reflexo por desconforto ocular. O diagnóstico é realizado com os sinais clínicos e exames oftalmológicos específicos para a mensuração da quantidade e qualidade do filme lacrimal afim de se identificar qual a fração deficiente para a instituição de terapia específica. O tratamento promove a recuperação da superfície ocular com o uso de fármacos de estimulem a produção lacrimal ou a substitua de forma artificial e temporária promovendo ação lubrificante, e antiinflamatória, principalmente. A escolha do tratamento medicamentoso para a CCS, também a terapia suporte e cirúrgica, deve ser feita de forma individualizada para cada paciente, visando atender às suas necessidades clínicas.

Palavras-Chave: Filme Lacrimal. Superfície Ocular. Oftalmopatia.

ABSTRACT

The precorneal tear film is formed by a trilaminar layer: lipid, aqueous and mucosa. These components, when produced under optimal conditions by lacrimal glands and goblet cells anatomically arranged in the connective tissue of the eye, confer qualitative and quantitative characteristics to the tear. The keratoconjunctivitis sicca (KCS) is a chronic inflammatory disease resulting from the destabilization of the tear film, because when there is a deficiency of one or more tear fractions, dryness and inflammation of the ocular surface are provoked. The KCS is a recurrent ophthalmopathy in dogs and multifactorial, but the immunomediated causes are considered prevalent in these animals, when secondary and congenital possibilities are ruled out. The symptomatology is varied according to the progression of the disease, and can be confused with other eye diseases when the signs are nonspecific, such as conjunctival hyperemia, mucoid secretion and tearing reflex due to ocular discomfort. The diagnosis is made through clinical examination and specific ophthalmologic examinations to measure the quantity and quality of the tear film, in order to identify the fraction produced in a deficient way for the institution of specific therapy. The treatment promotes the recovery of the ocular surface, with the use of drugs of lubricating action and anti-inflammatory, mainly. The choice of medical treatment for CCS, as well as support and surgical therapy, should be made in an individualized way for each patient, in order to meet their clinical needs.

Keywords: Lacrimal Film. Ocular Surface. Ophthalmopathy.

Lista de Abreviaturas

BID	<i>"Bis in Die"</i>
CCS	Ceratoconjuntivite Seca
CMHA-S	Carboximetil-HA Tiolado
CsA	Ciclosporina A
DHA	Ácido Docosa-Hexaenóico
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
HA	Ácido Hialurônico
KCS	Keratoconjunctivitis Sicca
kg	Quilograma
IgA	Imunoglobulina A
min	Minutos
mm	Milímetro
pH	Potencial Hidrogênionico
PFA	Proteína de Fase Aguda
PMC	Pimecrolimus
PNC	Par de Nervo Craniano
QID	<i>"Quaque Die"</i>
TDP	Transposição de Ducto Parotídeo
TID	<i>"Ter in Die"</i>
TF	Teste de Fluoresceína
TMT	Teste de Meniscometria de Tira
TLS	Teste Lacrimal de Schirmer
TLV	Teste de Lissamina Verde
TRG	Teste de Rosa Bengala
TRFL	Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal
Tr	Tacrolimus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Anatomofisiologia da Superfície Ocular e Sistema Lacrimal	12
2.2 Ceratoconjuntivite Seca (CCS)	17
2.2.1 Classificação	17
2.2.1.2 Ceratoconjuntivite Seca Quantitativa	17
2.2.1.3 Ceratoconjuntivite Seca Qualitativa	21
2.2.2 Epidemiologia	22
2.2.2.1 Predisposição Racial	22
2.2.2.2 Predisposição Sexual.....	23
2.2.2.3 Predisposição Etária	24
2.2.2.4 Outras Características	24
2.3 Manifestações Clínicas	24
2.4 Diagnóstico	27
2.4.1 Exames Oftalmológicos	28
2.4.1.1 Teste Lacrimal de Schirmer (TLS)	29
2.4.1.2 Teste de Ruptura do Filme Lacrimal (TRFL).....	30
2.4.1.3 Teste de Meniscometria de Tira (TMT)	31
2.4.1.4 Teste com Corantes Vitais	31
2.4.1.4.1 Teste de Fluoresceína (TF)	31
2.4.1.4.2 Teste de Rosa Bengala (TRB)	32
2.4.1.4.3 Teste de Lissamina Verde (TLV)	33
2.4.1.5 Avaliação do Conteúdo Glandular	33
2.4.2 Exames Complementares	33
2.4.2.1 Hemograma e Bioquímicos	33
2.4.2.2 Cultura e Antibiograma	34
2.4.2.3 Citologia Esfoliativa	35
2.4.2.4 Histopatológico	35
2.4.2.5 Imunohistoquímica	36
2.5 Tratamento	37
2.5.1 Tratamento Medicamentoso	37

2.5.2 Tratamento Suporte	42
2.5.3 Tratamento Cirúrgico	43
2.6 Prognóstico	46
3 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A ceratoconjuntivite seca (CCS) é uma doença oftalmológica altamente incidente nos cães, causada pela instabilidade do filme lacrimal pré-corneano que desencadeia o ressecamento e inflamação da superfície ocular e conjuntivas.¹ O filme lacrimal é formado por uma camada trilaminar composta por uma fração lipídica, aquosa e mucosa que conferem qualidade e quantidade à lágrima, e quando produzidos adequadamente promovem lubrificação e manutenção da superfície ocular.²

A CCS pode ocorrer de forma primária (imunomediada), essa que é considerada prevalente por afetar cerca de 30% dos pacientes com queixa oftálmica semelhante ao quadro; alteração congênita de glândula lacrimal, predisposição racial e etária, desordens metabólicas e infecções, por exemplo; que por diferentes mecanismos resultam em alteração das estruturas secretoras dos componentes que formam o filme lacrimal.³

O ressecamento e a inflamação da córnea, causados pela desestabilização do filme, provocam uma superfície corneana irregular que impossibilita a adesão da lágrima, provocando dor ocular e desenvolvimento de sinais clínicos como conjuntiva hiperêmica, secreção mucóide, pigmentação e opacificação de córnea; como também as úlceras e perfuração de córnea, no caso de doença aguda. Essas alterações clínicas progredem conforme a evolução da doença e podem acarretar em perda de visão.⁴ O diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado para a CCS e etiologias secundárias, se existirem, permitem a regressão do quadro e melhora clínica.⁵

O presente trabalho visou o levantamento de literatura sobre a ceratoconjuntivite seca em cães, dado a sua elevada ocorrência nos serviços de oftalmologia veterinária, afim de elucidar a etiopatogenia da doença, verificar e comparar as possibilidades terapêuticas para essa oftalmopatia que requer tratamento específico e manejo adequado para a preservação ocular e, conseqüentemente, qualidade de vida para o animal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomofisiologia da Superfície Ocular e Sistema Lacrimal

O bulbo ocular é um órgão especializado, porém com uma simples função primária: captar e focar luz sobre a retina fotossensível para a formação da visão.⁶ Essa estrutura é composta pela disposição concêntrica das túnicas fibrosa: camada externa que compõem a córnea e a esclera; vascular: camada média referente à úvea, formada por coróide, corpo ciliar e íris; e nervosa: camada interna que onde se localiza a retina e o nervo óptico. A estrutura também conta com duas câmaras (anterior e posterior) que são preenchidas pelo humor aquoso. Esse fluido transparente e refrativo é produzido pelo corpo ciliar e flui entre as câmaras pela pupila, e a relação entre sua secreção e o fluxo da saída das câmaras determinam a pressão intraocular.⁷ O olho recebe o ramo oftálmico do nervo trigêmeo, referente ao V par de nervos cranianos (V PNV), e esse divide-se em nervos sensitivos supraorbitais, nasociliar e lacrimal. A glândula lacrimal também recebe inervação parassimpática do nervo facial (VII PNC).^{1,8}

A córnea é representada pela túnica fibrosa anterior, que é transparente e normalmente avascular e não pigmentada, e confere estrutura e resistência para o bulbo ocular. Essas características dão à córnea a função de refração e transmissão de luz dado a sua curvatura lisa e transparência, respectivamente. A refração também é permitida pela dinâmica do filme lacrimal na superfície ocular, uma vez que esse fluido é indispensável para a fisiologia do olho, pois é responsável por oxigenar, nutrir, lubrificar e auxiliar a remoção de debris na superfície da córnea. A córnea é composta por cerca de 75% de água, sendo considerada relativamente desidratada quando comparada a outros tecidos, e isso permite a sua transparência.⁹ A passagem de luz também pode ser atribuída a composição estrutural das camadas da córnea, que favorecem a transparência. Essas camadas são divididas em epitélio, estroma, membrana de Descemet e endotélio.^{10,11}

O epitélio corneal é estratificado, não queratinizado e possui inervação sensorial pelos nervos ciliares longos, originados do nervo trigêmeo (V PNC). Essa

maior sensibilidade se dá pela presença de receptores de dor na superfície ocular, e variam entre as raças devido a relação do formato do crânio e a distribuição das ramificações nervosas na órbita e bulbo ocular durante o desenvolvimento do animal.^{1,9} As células achatadas superficiais presentes no epitélio possuem microvilosidades cobertas por glicocálix que promove a aderência do filme lacrimal no epitélio anterior.¹⁰ A reparação da superfície ocular está relacionada com a migração celular e com o processo de mitose, que ocorrem em 24 horas e em média 7 dias, respectivamente; a depender do grau da lesão epitelial pois essa condição é mediada principalmente pelo sistema nervoso simpático.^{11,12}

O estroma é referido como a estrutura suporte da córnea, pois representa cerca de 90% da espessura dessa camada. O estroma é composto por lamelas paralelas, organizadas por fibrilas de colágeno e com ceratócitos espaçados entre si.¹¹

A membrana de Descemet é uma membrana basal homogênea composta por fibrilas de colágeno fino e é originada do endotélio posterior que a produz de forma contínua, e essa é espessada conforme o envelhecimento do animal. Essa membrana é elástica e tensionada entre estroma posterior e endotélio, representando um limite interno de proteção dentro da córnea.^{11,12}

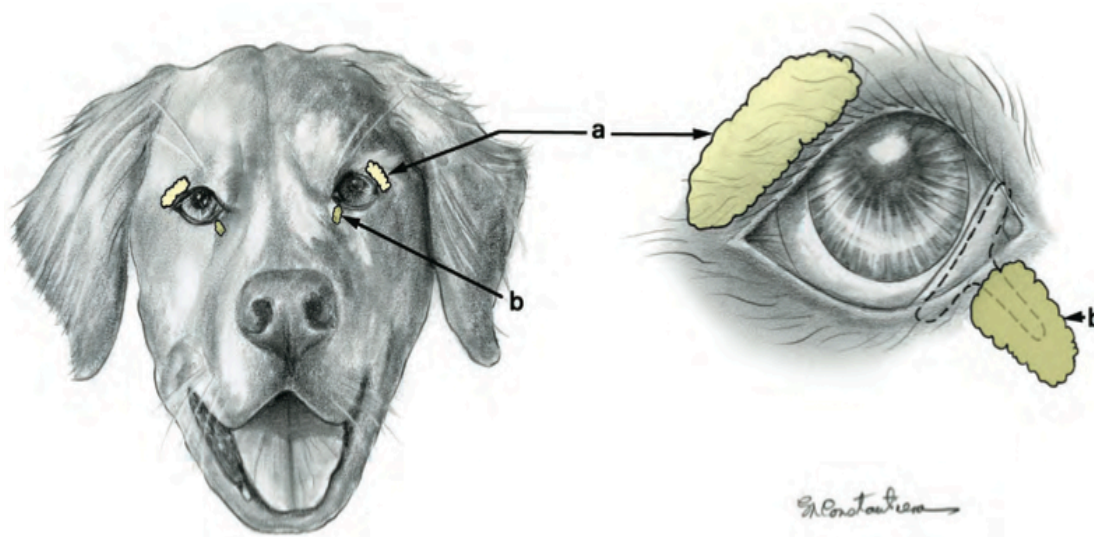
O endotélio é composto por uma única camada de células. A deturgescência (desidratação) é provocada pela ação contínua da bomba de sódio e potássio presente no endotélio, pois é metabolicamente ativo. A osmolaridade entre os tecidos permite a perda de água do estroma para o humor aquoso e lágrima provocando a desidratação da córnea, e contribuindo para a sua transparência.⁹

As pálpebras são formadas por musculatura, pele e uma fibrosa placa tarsal que dá origem às glândulas tarsais (meibomianas), que são glândulas sebáceas modificadas secretoras de componente lipídico que compõe a lágrima, e essas se distribuem na rimas palpebrais sob a conjuntiva. O componente secretado por elas possui lipídios polares e não polares, onde a região polar (hidrofílica) atrai água para o filme lacrimal promovendo seu espessamento.¹⁰ Essas estruturas possuem papel na proteção mecânica, somada à função sensorial dos cílios, por servirem de barreira física para a superfície ocular e dificultar a evaporação lacrimal; e também fisiológica, pois além de secretarem a fração lipídica da lágrima promoverem a distribuição uniforme do fluido por meio do movimento de piscar.^{10,13,14}

A conjuntiva é uma fina membrana mucosa vascularizada, brilhante e úmida que é dividida em conjuntiva palpebral e conjuntiva bulbar, por recobrir a região posterior das pálpebras e por refletir no bulbo, respectivamente. Sendo assim, a conjuntiva se estende da parte interna das pálpebras em direção ao bulbo e se inserindo nele, próximo limbo, na junção corneoescleral.¹⁵ O encontro dessas conjuntivas formam o fórnix conjuntival. Na região ventral medial do olho há união das conjuntivas que dão origem à membrana nictante, conhecida como terceira pálpebra; e a dobra formada sobre essa membrana dá origem ao saco conjuntival onde está situada a glândula da terceira pálpebra. O epitélio da conjuntiva é composto por nódulos linfóides e por células caliciformes que secretam o componente mucoso presente no filme lacrimal.^{6,16} Essas células globosas se encontram em maior quantidade no fórnix conjuntival. A membrana conjuntival também possui melanócitos, que pigmentam a conjuntiva e a protege dos efeitos da radiação solar.^{1,11,17}

As glândulas lacrimais da órbita são lobuladas e estão localizadas dorsolateral ao bulbo ocular (**Figura 1**) e, assim como as da terceira pálpebra, são tubuloacinares e secretam um fluido aquoso da lágrima, sendo essa última glândula responsável por 30% da produção aquosa, demonstrando sua importância quantitativa na lágrima.^{1,16,18}

Figura 1 – Topografia das glândulas lacrimais



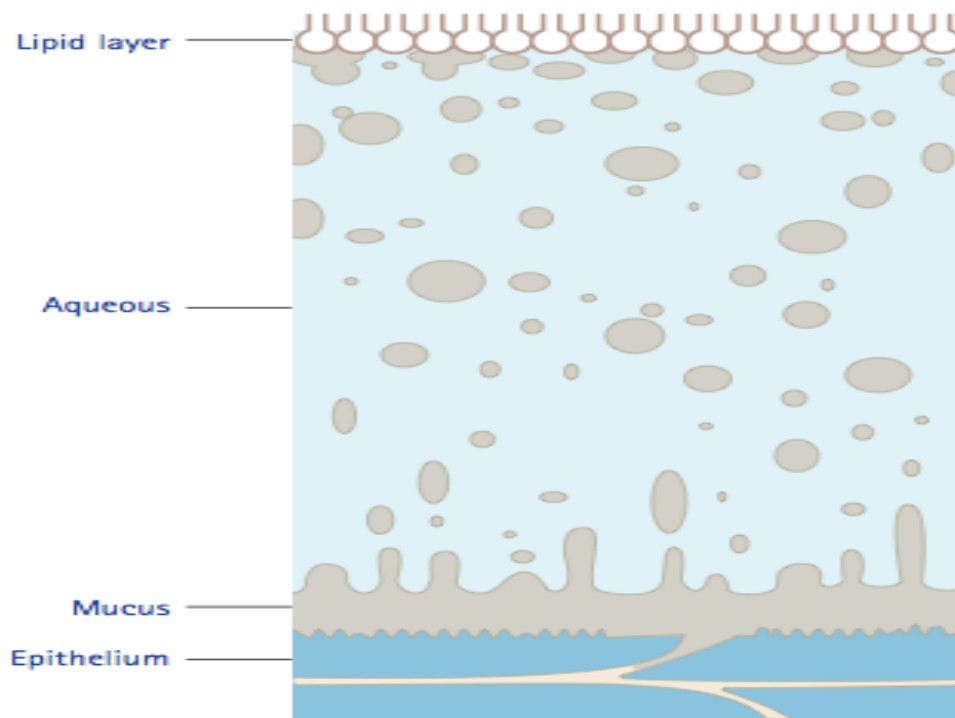
Legenda: a) Glândula Lacrimal da Órbita. b) Glândula da Terceira Pálpebra

Fonte: GIULIANO, 2013¹

Somados à essas, as glândulas tarsais e as células caliciformes compõem o sistema lacrimal, além de um sistema de drenagem dessas secreções: pontos e canalículos lacrimais, e ducto nasolacrimal. O ducto nasolacrimal serve para a drenagem e eliminação da lágrima em excesso na superfície ocular, garantindo a manutenção adequada do filme lacrimal. Os compostos secretados pelo aparelho lacrimal conforme produzidos fluem por meio dos ductos e canalículos até o ângulo medial do olho, conhecido como lago lacrimal, formando a lágrima.^{3,6,16}

O filme lacrimal pré-corneano é composto pelas frações lipídicas, aquosas e mucosas (**Figura 2**), sendo então um fluido de característica trilaminar que se encontram sobrepostos recobrendo a superfície ocular e que juntos dão características qualitativas e quantitativas à lágrima. O suprimento lacrimal adequado para a manutenção da córnea, quando produzidos em proporções adequadas têm pH de 6,8 a 8, e a função de auxiliar na lubrificação ocular e impedir a perda excessiva de lágrima por meio da evaporação, além nutrir e oxigenar a superfície ocular.^{4,11}

Figura 2 – Composição trilaminar do filme lacrimal



Fonte: MARTIN, 2010²⁹

A fração lipídica secretada pelas glândulas meibomianas é a camada mais externa do filme lacrimal e tem a função de impedir a evaporação dos demais componentes, e também favorece o deslizamento e a distribuição uniforme da lágrima na superfície ocular.^{10,16} O componente aquoso é a camada intermediária do filme lacrimal e possui nutrientes como eletrólitos, glicose, proteínas séricas, lactoferrina, lisozima e imunoglobulinas que fazem parte do mecanismo de defesa ocular; portanto, a camada aquosa participa diretamente das necessidades metabólicas da superfície ocular, promovendo adequada lubrificação e proteção à córnea.^{1,4,10} A fração de mucina, secretada pelas células caliciformes, se mantém em contato íntimo com a córnea devido sua característica adesiva, e isso confere a aderência e estabilidade do filme lacrimal na superfície ocular, além de promover a manutenção dessa superfície lisa e, junto ao movimento das pálpebras, favorece a distribuição da lágrima sobre a córnea.^{1,19}

Normalmente os cães hígidos possuem uma microbiota bacteriana e fúngica na superfície ocular que promovem a resposta imunológica local, servindo como mecanismo de defesa por meio da competição entre organismos e pela produção de substâncias antimicrobianas. Em pelo menos 60% das culturas bacterianas da secreção do saco conjuntival desses animais, há predomínio das Gram positivas, como o *Staphylococcus intermedius*; e na cultura fúngica a levedura mais encontrada é a *Candida sp.*²⁰ Apesar cães suportarem uma pequena carga de agentes na superfície ocular, a composição da microbiota ocular é única em cada indivíduo, podendo variar por interferência de fatores externos como o método de cultura, o contato entre os animais e o local que residem.²¹

2.2 Ceratoconjuntivite Seca (CCS)

A ceratoconjuntivite seca é uma oftalmopatia muito comum na clínica de pequenos animais, encontrada principalmente nos cães. Essa condição se caracteriza pela diminuição de uma das frações do filme lacrimal, sendo a deficiência da porção aquosa predominante nos casos de CCS. O decréscimo de qualquer uma das frações pode resultar em deficiente lubrificação da superfície ocular, tendo como consequência o ressecamento e inflamação da córnea e

conjuntiva.^{4,18} Essa inflamação local progride conforme a evolução da doença, e o resultado da hiperosmolaridade causada pela desestabilização dos componentes lacrimais levam ao acúmulo de eletrólitos na superfície ocular e hipóxia do epitélio, desencadeando e agravando a inflamação existente.^{1,3,23}

2.2.1 Classificação

2.2.1.2 Ceratoconjuntivite Seca Quantitativa

A CCS quantitativa ocorre em função do decréscimo da fração aquosa do filme lacrimal, geralmente por condição imunomediada, mas também pode ocorrer por disfunção das glândulas lacrimais por etiologias secundárias.^{3,18} Por isso, durante a avaliação clínica, deve-se considerar e descartar outras causas que se assemelham ao quadro clínico da síndrome do olho seco, usando-as como base para diagnóstico diferencial para outras oftalmopatias, ou também para outras etiologias que levam à ceratoconjuntivite seca.²⁴ A deficiência da fração aquosa torna o filme lacrimal hiperosmótico, que desencadeia a inflamação de conjuntivas e córnea, doença corneana progressiva, desconforto ocular e déficit visual.^{3,19}

A CCS de caráter imunomediado é considerada de etiologia primária, pelo resultado da inflamação mediada por linfócitos T e B que acarretam em destruição multiglandular, geralmente afetando os olhos dos cães de forma bilateral.^{4,25,26} Essa etiopatogenia acontece em pelo menos 30% dos casos de CCS, e quando submete-se a glândula lacrimal à análise histopatológica, achados de infiltrado inflamatório mononuclear com predomínio de células linfocíticas e diversos graus de fibrose revelam a natureza autoimune da CCS, que varia de acordo com a evolução da síndrome.^{24,27,28} A CCS também pode ocorrer, em menos frequência, nos animais portadores de doenças imunomediadas, como o lúpus eritematoso sistêmico, a anemia hemolítica autoimune e a atopia, por exemplo.^{29,30}

Existem causas congênitas da glândula lacrimal, como a atrofia e a hipoplasia acinar que afetam a diretamente a produção normal da lágrima por ausência do

tecido lacrimal da glândula afetada.³¹ Essa condição causa diminuição parcial ou total da fração aquosa do filme lacrimal (alacrimia) de forma severa, unilateral e irreversível em animais de pequeno porte e com predisposição racial.^{1,4,25}

As causas secundárias, como as afecções sistêmicas causadas por doenças infecciosas em cães, como no caso da cinomose, leishmaniose e erliquiose geram processos reacionais, como a adenite que torna a secreção da fração aquosa deficiente, desencadeando a CCS.^{1,3,4} Esses agentes causam depósito de imunocomplexos que, conseqüentemente, causam hipofunção glandular e levam à notórias mudanças oftalmológicas, tais como o edema e lesão de córnea, uveíte anterior, conjuntivite e blefarite, podendo ser temporárias ou definitivas.³² Há um relato sobre a infecção por protozoários agravar a CCS já existente em um cão da raça Pug diagnosticado e tratado para a essa oftalmopatia e ceratite pigmentar, que apresentou formações corneanas e conjuntival com intervalo de tempo de dois meses de surgimento entre elas, onde todas as massas causaram conjuntivite ao animal. As formações foram excisadas e analisadas histologicamente, onde a primeira massa revelou apenas displasia epitelial; já a segunda e a terceira formação foram confirmadas para protozoários e uma delas, que sob imunohistoquímica, que revelou presença de *Toxoplasma gondii*, além da biópsia da córnea também confirmar o diagnóstico de inflamação granulomatosa por protozoários. Apesar da infecção por *T. gondii* ser pouco descrita na oftalmologia veterinária, a condição provoca uveíte anterior e retinite, e a hipótese é de que as manifestações clínicas de doença corneana e conjuntival causadas pela infecção desse agente estejam relacionadas com a terapia imunossupressora da CCS.^{33,34}

Outra condição secundária que predispõe à CCS são as alterações idiopáticas da glândula lacrimal relacionadas à idade, já que essas atrofiam devido as ações fisiológicas ligadas ao envelhecimento natural do organismo.²⁴

Há também a condição iatrogênica que, por indução de fármacos a exemplo de atropina tópica, e opióides como morfina e butorfanol, podem diminuir de forma leve à significativa a produção lacrimal; e sob a administração de sulfonamida sistêmica e seus derivados, essa condição pode tomar curso irreversível em alguns pacientes devido a atrofia e fibrose glandular gerada pela resposta da defesa celular na liberação de metabólitos oxidativos desses princípios.^{1,5,35} O uso de fenotiazínicos e AINEs (p. ex. etodolac) podem afetar a produção lacrimal de cerca de 15% dos pacientes submetidos à essas terapias. Os anestésicos medetomidina,

halotano e metoxiflorano, assim como as sedações realizadas com xilazina em associação com o butorfanol reduzem a produção lacrimal de forma transitória. Sendo assim, nessas situações temporárias, a descontinuidade desses fármacos permite o retorno da produção lacrimal e a melhora clínica da CCS.^{1,3,36}

Um estudo demonstrou que o tramadol, por não alterar a produção dos componentes da lágrima, além de manter a pressão intraocular e o diâmetro pupilar normais, pode ser escolhido para analgesia de procedimentos cirúrgicos oftálmicos, e também para animais que possuam alguma oftalmopatia, porém com necessidades de controle de algias multifatoriais.³⁷

Foi relatado que um English Cocker Spaniel (raça predisposta à CCS) de idade média, portador de CCS imunomediada controlada com pomada de Ciclosporina A a 0,2% e lacrimomimético a base de Ácido Hialurônico (HA), foi diagnosticado com estonose pulmonar e, posteriormente, tratado com Atenolol por via oral. Após o início dessa terapêutica, notou-se que a condição oftalmológica se agravou em poucos dias, e que houve completa reversão da mesma quando o betabloqueador foi suspenso, o que faz necessário novas pesquisas sobre a influência desse fármaco na ceratoconjuntivite seca.³⁸

As intervenções cirúrgicas para a remoção glândula da terceira pálpebra também predispõem à CCS secundária devido à ausência da glândula secretora lacrimal.¹⁷ Quando essa cirurgia é realizada unilateralmente em um animal sem predisposição racial é bem tolerada, porém, sob a mesma condição cirúrgica, a condição de CCS é rapidamente induzida em animais predispostos racialmente.¹⁵ Os tumores de glândula lacrimal são pouco descritos na literatura, porém quando diagnosticados têm indicação de remoção cirúrgica, o que, conseqüentemente leva à ceratoconjuntivite seca.¹⁷ Ainda, quando a glândula da terceira pálpebra permanece prolapsada sem o devido manejo clínico ou cirúrgico, ela desidrata e perde sua função secretora, também predispondo a CCS secundária. Os animais submetidos ao reposicionamento da glândula possuem 14% de chance de desenvolver essa oftalmopatia, enquanto os animais com predisposição racial possuem 17%.^{4,15,36}

As causas neurogênicas são caracterizadas por significativa perda de estímulo nervoso dos V e VII pares de nervos cranianos (PNC), que são responsáveis por inervação sensitiva da superfície ocular e parassimpática das glândulas lacrimais, respectivamente.^{1,3} A lesão do nervo trigêmeo causa disfunção

motora facial e, presumivelmente, das pálpebras, o que as impede de realizar o movimento de piscar, acarretando em exposição ocular e desenvolvimento de úlcera corneana por ressecamento da superfície ocular, além de outras alterações a nível facial.¹² As causas podem ser de origem idiopáticas, que são predominantes entre os animais com esse tipo de CCS; traumáticas e compressivas por neoplasias nessas regiões nervosas, sendo essa última a de menor ocorrência na origem da oftalmopatia. Na CCS neurogênica os animais podem apresentar narina seca ipsilateral devido à perda sensitiva do nervo facial que também abrange as glândulas nasais laterais.³ A lesão de nervo facial, decorrente de ablação de conduto auditivo, por vezes, também é causa de CCS em cães, pois a denervação das glândulas lacrimais afeta a secreção do fluido, fazendo com que os animais com essa lesão tenham dez vezes mais chances de desenvolver a ceratoconjuntivite seca.³⁹ As condições de etiologia secundária, como a otite média e interna, e radioterapia em neoplasias de crânio comprometem a inervação da região ocular, assim como os traumas e processos inflamatórios diretos no bulbo ocular que lesionam diretamente a raiz nervosa e as glândulas lacrimais locais.^{3,4,27}

As endócrinopatias, como hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo e *diabetes mellitus* são potenciais fatores para alterações oculares e frequentemente associadas às causas de CCS no cão, visto que causam alterações metabólicas levando ao retardo da cicatrização epitelial, displasia epitelial conjuntival e inflamação multiglandular, respectivamente. Todos esses fatores alteram a produção dos componentes da lágrima, por afetarem direta ou indiretamente os tecidos secretores da lágrima.^{4,39}

2.2.1.3. Ceratoconjuntivite Seca Qualitativa

Ao se realizar o exame oftalmológico, apesar da predominância de CCS quantitativa, não se pode descartar a possibilidade de deficiência qualitativa, visto que essa também exibe manifestações clínicas de ceratoconjuntivite seca, apesar da produção lacrimal se mostrar normal ou até aumentada no Teste Lacrimal de Schirmer (TLS).⁴

Nos cães, a deficiência qualitativa se caracteriza pela deficiência dos componentes lipídicos e/ou de mucina do filme lacrimal, produzidas pelas glândulas tarsais (meibomianas) e células caliciformes, respectivamente.^{4,11,26} Essa instabilidade da produção dos componentes do filme lacrimal também lesionam a superfície ocular.^{3,40}

A camada lipídica do filme lacrimal, por ser a porção mais externa da lágrima e sobrepor os demais componentes tem a função de impedir a evaporação lacrimal, mantendo a estabilidade do filme lacrimal sobre a superfície ocular. Com a instabilidade desse componente oleoso há evaporação da lágrima, ressecamento e inflamação da córnea, que é agravada pela fricção do movimento de piscar.^{3,3,32}

A camada de mucina, por se encontrar em contato íntimo com a superfície ocular, tem a finalidade de sustentar e aderir todo o filme lacrimal que, uma vez estável, os componentes lacrimais se encontram sobrepostos. Portanto, a diminuição de células caliciformes por inflamação crônica impossibilita a aderência da lágrima na superfície ocular, e inevitavelmente o ressecamento desse olho.⁴ Quando há deficiência do componente aquoso, concomitante a isso, ocorre hiperplasia das células caliciformes e maior secreção mucoide, de modo compensatório.³ A medida que o ressecamento evolui, a superfície ocular se torna irregular, edematosa e inflamada, impossibilitando a função adesiva da mucina e agravando a ceratoconjuntivite seca já existente, tornando-se um ciclo progressivo.^{1,3} No desenvolvimento da CCS qualitativa, o filme lacrimal se torna hipertônico favorecendo a desidratação do epitélio corneal e conjuntival e, por consequência, agravando o quadro inflamatório dessa oftalmopatia.^{3,23}

2.2.2. Epidemiologia

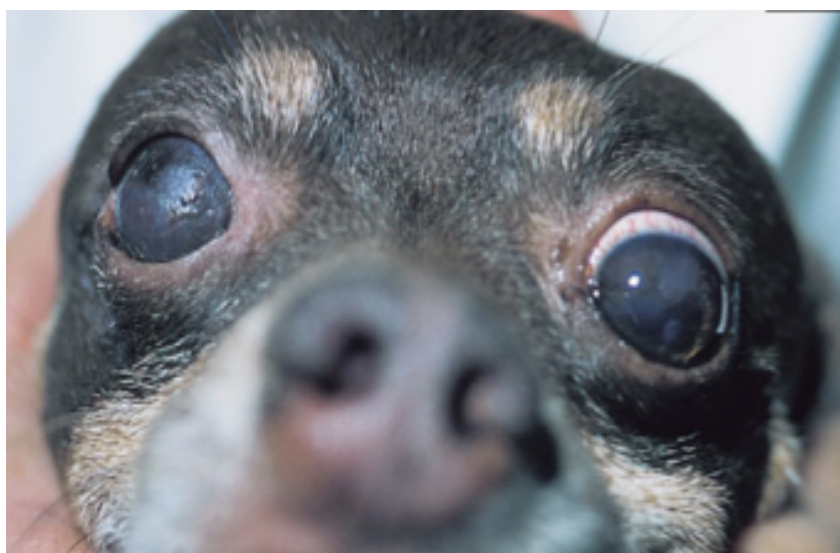
2.2.2.1 Predisposição Racial

As raças West Highland White Terrier, Boston Terrier, Jack Russeal Terrier, Pequinês, Dachshund, Bloodhound, Cocker Spaniel Americano, English Springer

Spaniel, Schnauzer miniatura, Poodle, Samoieda e Pastor Alemão são frequentemente relatadas e devem ser consideradas ao se investigar ceratoconuntivite seca imunomediada e, não obstante, se averiguar a possibilidade de hereditariedade que é sugerida nos casos de CCS primárias e congênicas.^{1,3,29}

As formas congênicas de CCS, como a aplasia glandular, são descritas em raças como o Yorkshire Terrier e em Bedlington Terrier, ocorrendo antes mesmo dos seis meses idade.^{3,36} Já a hipoplasia da glândula é comumente encontrada no Chihuahua (**Figura 3**), e unilateralmente em Cavalier King Charles Spaniel associada à dermatose ictiosiforme, condição conhecida como síndrome do olho seco e do pêlo encaracolado.³⁹ A ocorrência de agenesia palpebral, que impossibilita o fechamento natural dessa estrutura, além da área defeituosa ser desprovida de glândulas tarsais, são pouco descritas nos cães.¹

Figura 3 – Hipoplasia glandular congênita unilateral em Chihuahua



Fonte: MARTIN, 2010²⁹

Nos cães braquicefálicos, embora seja um grupo predisposto a desenvolver CCS imunomediada no primeiro ano de vida, deve-se considerar que a sintomatologia semelhante à CCS pode ser resultado da órbita rasa somada à maior exposição do bulbo ocular que acarretam na evaporação lacrimal e ressecamento ocular, mesmo com produção lacrimal normal. Essa condição deve ser investigada em Bulldog Inglês, Shih-Tzu e Lhasa Apso, por exemplo.^{1,36} Os braquicefálicos requerem atenção especial quando em consultas rotineiras, pois especialmente

nessas raças há menor sensibilidade em região de córnea, e por isso podem não manifestar a dor decorrente do olho seco, dificultado que o tutor identifique essa alteração.²⁹

2.2.2.2 Predisposição Sexual

Estudos apontam que os hormônios andrógenos atuam diretamente na funcionalidade das glândulas de meibômio, sendo assim, a deficiência deles predispõem ao quadro de ceratoconjuntivite seca qualitativa.^{1,21} Portanto, fêmeas submetidas à ovariectomia, eletiva ou não, diminuem a produção hormonal de testosterona e estrógeno, e apresentam condições favoráveis para a oftalmopatia em questão. As fêmeas da raça West Highland White Terrier são especialmente citadas quando tratado de predisposição sexual e racial.³²

2.2.2.3. Predisposição Etária

Os cães com idade igual ou maior que sete anos estão mais sujeitos a CCS idiopática, pois a produção lacrimal normal é gradualmente diminuída com o avanço da idade, levando a uma desestabilização do filme lacrimal, além de ocorrer hiperosmolaridade da superfície ocular por mudanças fisiológicas relacionadas à senilidade.³

2.2.2.4 Outras Características

Foi sugerido, em estudo recente que animais com peso menor que 12kg quando

submetidos à terapia com Trimetoprim-Sulfadiazina são mais propensos ao desenvolvimento de CCS iatrogênica.^{1,41}

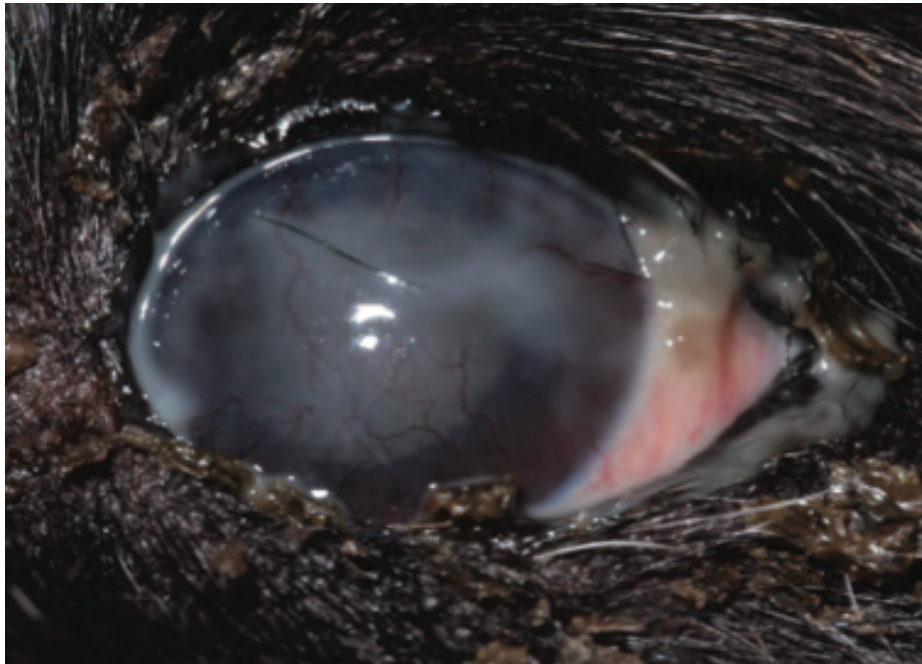
2.3. Manifestações clínicas

A CCS primária é um oftalmopatia progressiva que possui manifestações clínicas que variam com a fase de evolução da doença e grau de ressecamento, podendo se apresentar de forma uni ou bilateral.^{3,19} É comum que o tutor relate durante a anamnese que o animal se distancia de ambientes luminosos ou com focos de luz. Essa queixa se enquadra com a fotossensibilidade que é comum na ceratoconjuntivite seca.⁴⁰

Os sinais como conjuntivas hiperêmicas (sinal de processo inflamatório) e perda de brilho pelo ressecamento da superfície ocular são observados na fase inicial da CCS, bem como a indução do lacrimejamento reflexo decorrente da dor ocular por ressecamento que pode estar acompanhada ou não de blefaroespasmos. Esse sinal é identificado como a contração involuntária das pálpebras demonstrando o piscar constante, característico da alteração dolorosa.^{1,29} O edema de conjuntiva (quemose) pode ser observado nos casos mais crônicos de CCS, assim como a epífora que pode ocorrer por compressão mecânica dessa conjuntiva edemaciada no ducto nasolacrimal, impedindo a drenagem da lágrima e, conseqüentemente seu acúmulo no saco conjunival.³

A ceratite, vascularização (**Figura 4**) e pigmentação de córnea também são comuns, sendo que esses sinais indicam cronicidade da doença, podendo observar superfície ocular com aspecto irregular devido a hipertrofia do epitélio, e até usá-los como parâmetro para compreensão do tempo de evolução da doença ocular.^{22,29,35} A pigmentação da córnea se dá pela migração dos melanócitos da conjuntiva para a superfície ocular, por meio da vascularização.²⁹

Figura 4 – Sinais de secreção mucopurulenta, moderada hiperemia conjuntival, vascularização da córnea, exsudato ressecado periocular (crostas)



Fonte: GIULIANO, 2013¹

Nos quadros agudos são comuns as ceratites ulcerativas centrais, que progridem para ceratomalácia (melting), ruptura de córnea e endoftalmite.⁴² O agravamento dos sinais também podem gerar uveíte e perda do lacrimejamento reflexo por disfunção glandular.^{5,22} As úlceras de córnea podem se apresentar superficiais ou profundas, e quando nessa última condição é considerada grave, pois pode evoluir para o prolapso de estruturas intraoculares, como a íris.⁴² Esse sinal referente a complicação de CCS, mesmo quando superficial, não deve ser negligenciado durante uma queixa oftalmológica.^{1,3} Os casos graves dessa condição apresentam exposição da membrana de Descemet (descemetocèle) que pode ser identificada, após a realização do teste de fluoresceína (TF), como uma área centralizada da ulcera e que não será pigmentada.^{3,5} A perfuração da córnea predispõe à infecções secundárias, inflamação e exteriorização de estruturas intraoculares.⁴²

Outro sinal característico da ceratoconjuntivite seca é a secreção mucóide pelas células caliciformes. Quando há deficiência da porção aquosa do filme lacrimal, a camada de mucina é acumulada na superfície ocular devido a sua não distribuição pelo filme lacrimal que se encontra instável, e essa pode se apresentar

como filamentos dispersos sobre a córnea, se espessando conforme a progressão da doença ocular. Já a secreção mucopurulenta, quando presente, é o resultado do líquido inflamatório da conjuntiva e exsudato celular produto da infecção bacteriana secundária.²⁹ Nessas alterações específicas, a inflamação da glândula meibomiana é visualizada como um aumento de volume palpebral, podendo indicar blefarite na margem palpebral, meibomite e conjuntivite, e também a presença de granulomas lipídicos e calázios. Na disfunção crônica do componente lipídico também podem estar presentes as ceratites superficiais. Já deficiência de mucina acarreta em superfície ocular sem brilho devido o ressecamento, podendo evoluir para ceratite ulcerativa, e também a ausência de secreção por falta componente.¹

Um relato de caso reportou um cão de 14 anos com histórico de CCS crônica de origem desconhecida e tratada com Ciclosporina A. Após a terapêutica dessa oftalmopatia unilateral em olho esquerdo, o animal apresentou importante blefaroespasma, secreção mucoide e presença de placa superficial de cor escura no centro da córnea no mesmo olho, além enoftalmia por severa atrofia bilateral dos músculos mastigatórios, associada à senilidade do animal. O Teste Lacrimal de Schirmer (TLS) foi realizado no olho acometido e teve valor de 12 mm/min, indicando moderada redução da fração aquosa da lágrima. O sequestro corneano é pouco descrito em cães, porém, diferente dos casos já relatados em literatura, essa ocorrência foi comparada com a mesma etiopatogenia do sequestro corneano em gatos, que muitas vezes desenvolvem a condição por irritação crônica e úlcera de córnea, que causam necrose e degeneração do colágeno estromal. Portanto, o sequestro corneano, embora raro, deve ser considerado como diagnóstico diferencial para aqueles animais que apresentam sintomatologia semelhante ao do caso relatado; e além do tratamento para a sintomatologia, pode-se realizar a ceratectomia para a remoção da placa.^{42,43}

Os fatores que afetam a transparência natural da superfície ocular provocam déficit visual, e esse ocorre de forma gradual conforme o desenvolvimento da CCS crônica. A deficiência de componentes do filme lacrimal acarretam em falha do bombeamento eletrolítico pelo endotélio corneal, fazendo com que a desidratação natural da córnea não seja mantida, desencadeando edema da superfície que assume coloração azul-acinzentada (opacificação) por alteração na osmolaridade. Em decorrência da desestabilização do filme lacrimal, a metaplasia e a queratinização da córnea também causam déficit visual progressivo.^{22,32} As úlceras

complicadas e ruptura de córnea também são fatores que levam à cegueira, por diferentes mecanismos.^{5,9}

É importante se atentar às particularidades de algumas raças predispostas à CCS autoimune, pois é comum que apresentem manifestações clínicas extra-oftálmicas, como no caso de cães da raça Cocker Spaniels; e os braquicefálicos (p. ex. Shih-Tzu e Lhasa-apso), que em mais de 70% dos casos possuem dermatopatia seborreia e atopia, respectivamente.²⁷

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico dessa oftalmopatia é basicamente obtido pelo histórico do animal, apresentação clínica, exames específicos e exames complementares.^{1,44} Ao se diagnosticar a CCS é possível graduá-la em leve, moderada e grave de acordo com a intensidade dos sinais clínicos e resultados obtidos nos exames específicos, como o Teste Lacrimal de Schirmer que tem seus valores variados conforme a deficiência quantitativa do filme lacrimal.²⁶ Normalmente, de forma geral, no grau leve nota-se secreção mucoide ou mucopurulenta, hiperemia conjuntival e blefaroespasma; no grau moderado essa secreção é mais evidente, somado à neovascularização e opacificação da córnea; e o estado grave possui sinais mais severos como a pigmentação, fibrose e úlcera com perfuração de córnea e até cegueira.³⁶

2.4.1 Exames Oftalmológicos

Após a realização de uma anamnese completa, investigando fatores que podem ser relevantes para o exame e condutas, é necessário realizar inspeção de ambos os olhos, independente de qual lado for referido na queixa principal.⁴⁵ Além das outras etiologias possíveis, é importante se atentar a fatores ambientais como

exposição a ambientes com baixa umidade; e também os comportamentais, pois animais sob estresse fazem estímulo simpático e, conseqüentemente, diminuição da secreção lacrimal; pois podem influenciar diretamente os resultados dos exames específicos para CCS.²⁹

Na inspeção, é possível verificar os sinais clínicos de uma oftalmopatia semelhante à CCS, e esses irão variar de acordo com o grau de acometimento e outros fatores associados, se existirem. O exame deve ser iniciado de forma pré-determinada, conforme a semiologia oftalmológica aprendida pelo clínico, de modo a seguir um raciocínio lógico para o sucesso do diagnóstico.⁴⁵

O diagnóstico de ceratoconjuntivite seca é confirmado com a positividade de exames específicos, como o Teste Lacrimal de Schirmer (TLS) abaixo dos valores de referência para a espécie, superfície ocular corada pelo uso de colírios marcadores, além dos sinais clínicos característicos de CCS.^{4,41}

Exames para avaliação da visão são necessários quando se observa sinais que justifiquem a perda dessa; e sob o relato do tutor, que refere que o animal parece desorientado em um ambiente, além de se chocar com objetos.⁹ A avaliação do reflexo de ameaça pode revelar importantes informações quanto ao grau de opacificação da córnea, pois a presença do reflexo indica que a transparência da superfície ocular e sua função primária estão preservadas, enquanto que a ausência do reflexo indica cegueira.⁵

2.4.1.1 Teste Lacrimal de Schirmer (TLS)

O exame específico realizado para os animais com sintomatologia semelhante à CCS é o Teste Lacrimal de Schirmer (TLS). Esse teste é o de primeira escolha por ser básico e de extrema relevância quanto ao resultado, pois reflete as alterações quantitativas do filme lacrimal, ou seja, o quanto dessa fração aquosa está sendo produzida.⁴⁶

O TLS é subdividido em TLS-I que quantifica a produção lacrimal basal e reflexa, e em TLS-II é mensurada apenas a basal sob auxílio de anestésico oftálmico para insensibilização do olho e suas estruturas, e possui valores de referência

diferentes. O primeiro tipo é o mais utilizado na rotina médica, por avaliar o olho sob ação do nervo trigêmeo.^{41,45}

Esse teste deve ser realizado antes de qualquer manipulação ou limpeza das pálpebras e instilação de colírios, mesmo os corantes, para se evitar divergências nos resultados.⁴⁵ O material utilizado é um par de fitas absorventes estéreis, que devem ser dobradas e posicionadas no interior do saco conjuntival inferior de cada olho (**Figura 5**). As tiras graduem a quantidade (mm) de lágrima residual absorvida dentro de um minuto (min).^{36,45}

Figura 5 – Teste Lacrimal de Schirmer



Fonte: ORIÁ, 2010²⁷

A leitura e interpretação dos valores padrões de TLS-I pré-estabelecidos para cães é: 15 a 25 mm/min para produção aquosa normal; 11 a 14 mm/min para animais suspeitos ou com CCS leve (fase inicial ou subclínica); < 10 mm/min nos animais confirmados para CCS moderada, e < 5 mm/min em caso de CCS grave.^{1,40}

Os animais com valores menores que 10 mm/min devem iniciar terapia para CCS o quanto antes, pois o ressecamento encontrado nesse estado oferece riscos à integridade da superfície ocular. Aqueles que obtiverem resultado até 15 mm/min são considerados suspeitos ou em fase inicial da doença devem iniciar o tratamento para CCS quantitativa, especialmente quando forem braquicefálicos. Os animais que apresentam os mesmos valores de TLS, porém sem predisposição racial, devem

iniciar o tratamento para conforto ocular e passar por nova avaliação após um mês do primeiro teste, visando eliminar outras causas de base para a CCS. Os cães com TLS-I acima de 15 mm/min e com sintomatologia clínica devem ser investigados para CCS qualitativa ou outras oftalmopatias. Para isso, é necessário a realização de exame específico para disfunção qualitativa, como o Teste de Ruptura do Filme Lacrimal (TRFL).⁴⁶

2.4.1.2 Teste De Ruptura do Filme Lacrimal (TRFL)

Os cães que possuem sinais clínicos característicos de CCS, e com TLS considerado normal para animais sem essas alterações clínicas, devem ser suspeitos de deficiência em algum componente qualitativo do filme lacrimal.³

O Teste de Ruptura do Filme Lacrimal (TRFL) avalia especificamente a deficiência do componente do filme lacrimal que se adere à superfície da córnea: a fração de mucina. Para o TRFL, é utilizado: colírio corante (Fluoresceína Sódica a 1%) que após instilado será dispersado sobre a superfície ocular mediante ao movimento natural de piscar; foco luminoso com filtro azul cobalto; e contenção das pálpebras do olho avaliado após o último piscar, para que o animal não tenha esse reflexo durante o exame.²⁹ A partir do momento da contenção é cronometrado o tempo a partir da homogênea distribuição do colírio sobre o olho até o momento em que se percebe o surgimento de áreas secas (regiões de cor escura) na superfície; ou seja, o momento em há a “quebra” da camada corada indica a adesão insuficiente da mucina na superfície ocular.^{24,31,41} Os animais que obtiverem TRFL superior a 20 segundos possuem filme lacrimal estável, e os testes inferiores a 5 segundos indicam CCS qualitativa, pois rapidamente houve descontinuidade do filme lacrimal, indicando falta de aderência do mesmo na superfície ocular.^{3,16}

2.4.1.3 Teste de Meniscometria de Tira (TMT)

Uma pesquisa recente têm comparado o TMT com o TLS e o TRFL. A realização desse exame consiste de uma fita absorvente estéril e graduada que é posicionada na borda do menisco lacrimal localizado na rima palpebral inferior, sendo considerado um exame pouco invasivo quando comparado à técnica utilizada no TLS. O resultado do volume lagrimal é obtido em 5 segundos, configurando um exame rápido. Os valores de referência e suas interpretações para os cães ainda estão sob estudado, e quando obtido o teste poderá ser utilizado assim como os que foram comparados.⁴⁷

2.4.1.4 Teste com Corantes Vitais

2.4.1.4.1. Teste de Fluoresceína (TF)

A Fluoresceína Sódica a 1% é um colírio oftálmico utilizado para a avaliação da superfície ocular, por sua natureza hidrofílica e corante, que se adere ao estroma devido as áreas irregulares na córnea que são indicativas de descontinuidade epitelial, e por isso é amplamente utilizado nos exames específicos de um animal suspeito para CCS.^{45,46}

É possível identificar áreas afetadas do epitélio por meio da visualização de pigmentação fluorescente. Essas áreas são classificadas por pontuações que identificam a extensão da coloração e também a presença de úlceras, que devem ser avaliadas e pontuadas separadamente. A ausência de impregnação e de úlcera, por consequência, recebe pontuação nula (zero); 1 ponto para pigmentação em zona ocular periférica e úlceras superficiais até 2mm; 2 pontos para coloração em $\frac{1}{4}$ da superfície ocular e úlcera maior que 2mm; 3 pontos indicam a impregnação de metade da superfície e descemetocel menor que 2mm; 4 pontos quando $\frac{3}{4}$ da superfície for preenchido e presença de descemetocel maior que 2mm; e 5 pontos para referir pigmentação de toda a superfície e perfuração de córnea.⁴⁸

A presença de descemetocelose é indicada quando o centro da úlcera não é corado, devido composição colágena (hidrofóbica) da membrana de Descemet. Nos casos de perda da integridade da córnea, é possível visualizar o extravasamento de humor aquoso, que será corado e identificado como um fluxo sobre a córnea, e esse sinal caracteriza o Teste de Seidel positivo.⁴⁶ Ao realizar o TF, além de se avaliar a superfície ocular, é possível obter o Teste de Jones, que verifica a capacidade de drenagem do ducto nasolacrimal. Se essa função estiver preservada é possível verificar a presença de fluoresceína no interior da narina ipsilateral, e com isso é possível referir que o teste é positivo, e caso a integridade do ducto esteja comprometida o resultado será negativo.^{45,45}

2.4.1.4.2 Teste de Rosa Bengala (TRB)

O TRB utiliza esse princípio sob solução a 0,5% ou 1%, ou na forma de tiras estéreis impregnadas com o corante para avaliar áreas desprovidas de cobertura de mucina, lesões celulares da córnea, e lesões agudas de córnea e conjuntiva, sendo capaz de corar células íntegras e desvitalizadas. Por isso, o teste pode ser utilizado para diagnóstico de CCS qualitativa por deficiência de mucina, e também para a identificação de deformidades corneanas extremamente superficiais. O TRB necessita de administração prévia de anestésico tópico para evitar reações da superfície ocular, por causa da natureza irritativa da solução em concentrações maiores que 1%, que também é citotóxica quando exposta à luz por liberar radicais de oxigênio. A realização desse teste não é recomendada prévia à cultura bacteriana, por esse corante ter propriedade viricida e bactericida que podem interferir no resultado do isolamento bacteriano.^{1,45}

2.4.1.4.3 Teste de Lissamina Verde (TLV)

A lissamina verde é um corante celular assim como o rosa bengala, porém identifica apenas a membrana danificada das células. O uso dessa solução, sob a forma de tiras estéreis impregnadas com a lissamina verde é menos irritante e citotóxica, podendo substituir o TRB.^{45,46}

2.4.1.5 Avaliação do Conteúdo Glandular

Ao identificar a presença de calázios, resultados da deficiência lipídica do filme lacrimal, é possível realizar compressão desses com auxílio de material não perfurante (p. ex. pinça romba) para avaliação do conteúdo. Em condições normais, as glândulas meibomianas na margem palpebral secretam um líquido viscoso e claro, e na inflamação crônica o conteúdo lipídico será denso e opaco podendo formar granulomas.^{4,18}

2.4.2. Exames Complementares

2.4.2.1 Hemograma e Bioquímicos

Um estudo com cães portadores de CCS autoimune, recém diagnosticados, mostrou ausência de alterações significativas em todos os elementos presentes na análise hematológica da porção vermelha, ou seja, se encontravam dentro dos padrões de referência laboratorial, assim como a contagem plaquetária. O discreto aumento de proteínas plasmáticas no sangue desses animais pode ser relacionado com a resposta inflamatória sistêmica, decorrente das lesões locais dessa oftalmopatia. Quanto a parte branca do sangue, esses mesmos animais apresentaram significativa leucocitose, neutrofilia, linfocitose e monocitose, podendo até mostrar desvio à esquerda, indicando processo inflamatório importante, e que muito provavelmente estará correlacionado com o quadro avançado de CCS. As

alterações hematológicas desses animais demonstram as características da condição imunológica da ceratoconjuntivite seca.⁴⁹

A solicitação de exames bioquímicos e sorologia pode auxiliar no diagnóstico de etiologias secundárias causadoras da ceratoconjuntivite seca, como as endocrinopatias.^{3,45}

2.4.2.2 Cultura e Antibiograma

Os cães que possuem a ceratoconjuntivite seca, por terem deficiência na produção lacrimal quali-quantitativa, por consequência também têm diminuição de substâncias antibacterianas como a lisozima, beta-lisina, peroxidase, IgA e lactoferrina que agem como importante mecanismo de defesa do bulbo ocular, pois estimulam resposta imune local.^{20,27}

Para análise de infecção secundária à CCS, é necessário coleta de material contaminado (secreção mucopurulenta) com auxílio de *swab* estéril. É recomendado não utilizar anestésicos tópicos para esse procedimento, pois a maioria dos anestésicos possuem conservantes que podem inibir o crescimento de algumas bactérias, divergindo o resultado desse exame.⁴⁶

A microbiota conjuntival de animais portadores de CCS normalmente é composta por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas com predomínio em cultura, principalmente, de *Staphylococcus intermedius*, *Streptococcus β-hemolítico* e *Staphylococcus aureus*; além de isolados de leveduras, onde também é válido a solicitação de cultura fúngica para instituição de tratamento específico, no caso de positividade no exame.²⁷

Afim de verificar a sensibilidade aos antibióticos oftálmicos mais utilizados no tratamento de CCS, um projeto visou o resultado desses antimicrobianos sobre o *Staphylococcus pseudointermedius*. Demonstrou-se que essa bactéria sobre a Tetraciclina apresentou 60% de resistência, e 30% no Clorofenicol. Apesar desse último se mostrar mais efetivo em relação à Tetraciclina, as chances de resistência bacteriana continuam altas, sendo necessário que o médico veterinário se habitue a realizar mais testes de sensibilidade para selecionar a antibioticoterapia mais adequada para o paciente.⁵⁰

2.4.2.3 Citologia Esfoliativa

A citologia é um exame complementar de baixo custo e de certa importância, uma vez que pode ser utilizado para diagnóstico diferencial entre as oftalmopatias. O exame de citologia esfoliativa é realizado sem instilação de anestésico tópico para que esse não altere a fisiologia celular, pois na CCS pode-se encontrar padrões celulares característicos do olho seco, como o infiltrado inflamatório polimorfonuclear com predomínio de leucócitos, neutrófilos e monócitos, diferentes graus de queratinização e degeneração celular, e presença de agente etiológico.⁴⁵ Nos animais positivos à infecção por cinomose, o esfregaço da conjuntiva é composto por corpúsculos de inclusão citoplasmáticos, confirmando então a CCS de etiologia sistêmica/infecciosa.^{46,51}

2.4.2.4 Histopatológico

Sob análise histopatológica, alterações como tecido fibroso e infiltrado inflamatório multifocal das glândulas lacrimais indicam o processo degenerativo que essas estruturas sofrem na progressão da CCS. Os animais portadores de CCS idiopática apresentam infiltrado mononuclear, que sugere distúrbio imunológico na glândula examinada.¹ Também é possível realizar a extração de fragmento da conjuntiva palpebral medial inferior por meio de biópsia, pois é a região que alberga maior número de células caliciformes. A análise desse tecido avalia a integridade das células, assim como a quantidade dessas que são responsáveis por secretar a fração de mucina do filme lacrimal, auxiliando o diagnóstico de CCS qualitativa por falta desse componente.¹⁵

Nos cães com infecção viral têm-se como achado a adenite linfoplasmocítica, atrofia dos ácinos e corpúsculos de inclusão viral na glândula lacrimal, principalmente da glândula da terceira pálpebra. Esses resultados auxiliam no diagnóstico definitivo da etiologia da CCS.⁵¹

2.4.2.5 Imunohistoquímica

O diagnóstico complementar com esse método identifica os antígenos específicos dos linfócitos T e B avaliados, principalmente, da glândula da terceira pálpebra por sua alta capacidade secretora. Os cães portadores de CCS idiopática possuem números elevados de linfócitos do tipo T, o que sustenta a possibilidade de que essa condição é autoimune. Já os cães com CCS neurogênica têm baixa quantidade desse tipo celular, o que condiz com o fato da dessa oftalmopatia ser decorrente de lesão na inervação das estruturas glandulares, e não por mediação dessas células.²⁸

Por fim, quando o diagnóstico CCS é obtido, é necessário expor para o tutor sobre a doença e as particularidades que ela possui, uma vez que o tratamento empregado pode não ser curativo e sim paliativo nos casos primários e congênitos, para a melhora da qualidade de vida do animal devido as diversas manifestações clínicas, incluindo o desconforto ocular e possível déficit de visão. Por isso, é necessário ciência e comprometimento por parte do tutor, que terá que arcar o custo dos fármacos, retorno às consultas para avaliação e realização de exames para acompanhamento evolutivo e controle da doença, além de ter que dispor de tempo para a administração constante dessas medicações.⁵²

2.5. Tratamento

2.5.1 Tratamento Medicamentoso

O tratamento clínico preconiza o uso de colírios a base de medicamentos que tenham função estimulante de produção lacrimal, antiinflamatória e lacrimomimética, sendo esse último utilizado como substituto da lágrima, promovendo lubrificação contra o ressecamento da superfície ocular e consequentemente dando suporte a um olho que possui deficiência em alguma porção do filme lacrimal.^{22,26}

De antemão, é necessário realizar higienização local utilizando produto a base de substância estéril e não irritante, visando umedecer e remover a secreção e crostas que podem estar presentes, e assim minimizar o processo inflamatório.²⁴

Na presença de secreção mucoide contínua, associado à limpeza, pode ser utilizado um agente mucolítico encontrado na forma de colírio oftalmológico, como a Acetilcisteína na formulação de 5% ou 10%, devendo ser instilado inicialmente de três a quatro vezes ao dia.^{4,36} Porém, o uso desse mucolítico é controverso, uma vez que pode causar processo irritativo para alguns animais devido a característica de pH baixo.²⁴

A antibióticoterapia tópica é indicada nos casos de infecções bacterianas secundárias, como na adenite bacteriana que produz secreção mucopurulenta, por exemplo. O uso de antibiótico é indicado para o início do tratamento da CCS e é intensificado no caso de úlcera de córnea e descemetocelose, para controle da infecção e prescrito para se utilizar pelo menos quatro vezes ao dia (QID), e ao notar diminuição dos sinais de infecção deve ser utilizado com menos frequência até a total suspensão do fármaco.^{1,36} Para escolher o antimicrobiano mais adequado é necessário a realização de cultura e antibiograma da estrutura ocular contaminada, e ter conhecimento técnico sobre a possibilidade de crescimento de *Streptococcus* e *Staphylococcus* no resultado da cultura bacteriana, pois nem sempre indicará infecção bacteriana, e sim a composição normal da microbiota da conjuntiva, quando em crescimento habitual.^{20,23,53} Porém, quando for necessária a instituição de antibióticoterapia, pode-se optar pela administração de algum dos princípios ativos disponíveis nos colírios comerciais, como a Ciprofloxacina e a Tobramicina.³¹

Os agentes imunomodulares são indispensáveis para o tratamento da CCS, visto que sua ação antiinflamatória atua na principal consequência da doença: o processo inflamatório. Ao atenuar esse processo, o olho fica vivável a estabilizar e produzir os componentes do filme lacrimal, favorecendo o tratamento.^{36,53}

Diante de diversas possibilidades terapêuticas, o surgimento de agentes imunomoduladores como a Ciclosporina (CsA) e o Tacrolimus (Tr) se apresentam como boa alternativa para o tratamento do processo inflamatório, pois ambos agem reduzindo o infiltrado linfocítico e bloqueando a ação da enzima calcineurina que é responsável pela transcrição gênica de linfócitos T.²²

A Ciclosporina A é derivado do fungo *Tolypocladium inflatum* e possui caráter imunossupressor, porém tem sido descrita como menos funcional em alguns

pacientes por apresentarem irritação ocular e não voltarem a produção lacrimal mínima após as aplicações recomendadas.^{24,36} Apesar disso, a CsA ainda é a primeira escolha dos clínicos para a terapêutica da CCS, visto que há aumento da secreção lacrimal em mais 70% dos animais tratados, pois além de aumentar a camada aquosa do filme, simultaneamente, também eleva a de mucina.^{3,23}

O uso de Ciclosporina A também ajuda a estabilizar o depósito de pigmento na córnea (ceratite pigmentar) que provoca déficit visual conforme sua acentuação. A terapia medicamentosa para esse sinal clínico é mais eficaz que a cirúrgica, uma vez que esse procedimento, que remove mecanicamente o epitélio corneano, pode causar danos à superfície ocular como a úlcera de córnea e cicatrização irregular, provocando cicatrizes.⁵

A recomendação de CsA como base para a terapia da CCS é na concentração de 0,2% quando em pomada oftálmica (Optimmune®), e de 1% ou 2% sob colírio, BID ou TID dependendo do grau de acometimento.^{3,23,27} Quando utilizadas nessas últimas concentrações ocorre diminuição significativa da sintomatologia da CCS, com relato de que CsA a 1% melhora a produção lacrimal de 80% dos cães com CCS severa.^{24,31,54}

O Tacrolimus é considerado um potente antibiótico imunomodulador isolado da bactéria *Streptomyces tsukubaensis*, que possui ação semelhante ao da CsA, porém com potencial de 20 a 50 vezes superior à essa, com função de inibir o início da mediação dos linfócitos T.^{36,54} O Tr atua sobre o processo inflamatório e estimula a produção lacrimal por meio da proliferação de células caliciformes, e é recomendado nas concentrações 0,02% e 0,03%.³⁰

Ao prescrever um imunomodulador como tratamento da CCS, o clínico dispõe de algumas alternativas para a veiculação do fármaco. O Tr a 0,03% sob os veículos de óleo de oliva ou óleo de linhaça, revela resultados macro-microscopicamente favoráveis desse olho, pois visualmente nota-se melhora de úlcera de córnea, da baixa produção lacrimal confirmada pelo TLS e de diminuição de células inflamatórias analisadas citologicamente. Ambos os meios de diluição mostram-se promissores; contudo foi observado que o óleo de linhaça reduziu consideravelmente a presença de células neutrofílicas ficando à critério do médico veterinário e do resultado de citologia o meio mais adequado para o paciente.³⁰

Em um estudo recente, um grupo de cães portadores de CCS recebeu Tacrolimus a 0,02% como base terapêutica e demonstraram melhora e aumento na

produção lacrimal, avaliado pelo TLS aos 15 dias de tratamento; enquanto outro grupo de cães, também portadores da oftalmopatia que recebeu ciclosporina a 0,1%, reagiram produtivamente somente aos 45 dias de tratamento.²² De forma geral, a resposta ao uso de CsA é notada de duas a seis semanas do início da terapêutica.^{1,3,29}

Em um outro estudo, afirma-se que a administração de Tr a 0,1% sob pomada oftalmológica retarda de forma efetiva o depósito de pigmentos na córnea e, conseqüentemente, a sua progressão quando comparada com CsA a 0,05% colírio, apesar de ambos estimularem a produção lacrimal independente do grau da afecção.⁵⁵

Há relato de que a combinação entre Tr e CsA, ao serem administrados de forma intercaladas entre si, podem ser uma boa alternativa para cães refratários ao uso de um desses fármacos de forma isolada.⁵⁶ Apesar disso, nos casos de CCS autoimune, ambos os fármacos, combinados ou não, devem ser feitos de forma contínua e até novas recomendações médicas. Normalmente são instituídos até o final da vida do animal e ajustados quanto a dose e quantidade utilizada de acordo com a evolução clínica.¹⁸ Portanto, a predileção pelo Tr para tratar a síndrome do olho seco se mostra mais vantajosa quando comparada a CsA além de que a produção lacrimal continua superior nos animais que recebem o Tr, mesmo após o retirada do medicamento.^{22,54}

O Pimecrolimus (PMC) é um antiinflamatório altamente seletivo e de baixo peso molecular derivado do fungo *Streptomyces hygroscopicus* que ao ser utilizado topicamente na concentração de 1% age inibindo a ação de prostaglandinas, ativando linfócitos T e mastócitos locais. Dado o potencial do fármaco, também é possível utilizar esse imunomodulador a 0,5% sob a forma de pomada oftalmológica, tornando o tratamento menos custoso e tão eficiente quanto a maior concentração.⁵⁷

O Sirolimus, também conhecido como Rapamicina, é um agente isolado do mesmo fungo que o PMC, e que atua sobre a fase tardia da ativação dos linfócitos T. É um fármaco pouco estudado na medicina veterinária mas que, em estudo inicial, mostrou-se com grande potencial no tratamento da CCS. Os cães testados receberam em um dos olhos o Sirolimus sob colírio a 0,02% e tiveram aumento considerável no TLS quando comparado com o olho contralateral que recebeu Tacrolimus na mesma concentração em um período de 6 semanas.⁵⁸ Um estudo relatou que a associação entre injeções subconjuntivais de lisossomas contendo

Rapamicina com o Tr colírio a 0,03%, sendo essas injeções quinzenais durante dois meses e uso contínuo de Tr, potencializaram os resultados esperados pelos dois fármacos, pois houve melhora quali-quantitativa do filme lacrimal. Esse sinergismo entre os fármacos se deve às ações nas diferentes fases de ativação do linfócito T.⁵⁹

A Pilocarpina é um fármaco colinérgico que atua diretamente na inervação das glândulas lacrimais como um parassintomimético, ou seja, age como estimulante de secreção lacrimal. Por essa razão, esse agente tende a ser mais efetivo nos animais com CCS neurogênica.³⁶ Esse lacrimoestimulante formulado como solução oftálmica a 1% ou 2%, diferente dos supracitados, pode ser administrado por via oral associado à alimentação, com uma gota para cada 10 kg de peso do animal, BID; e o aumento da dose pode implicar em efeitos adversos, como bradicardia, êmese e diarreia.^{24,29,31} Quando utilizado topicamente é recomendado na frequência QID e uso mínimo de um mês, porém há relatos de que a instilação do fármaco pode provocar reações como conjuntivas hiperêmicas e uveíte, bem como ser menos efetiva sobre a produção lacrimal, quando comparada com os resultados de TLS da forma oral.²⁹ Esse colírio a 0,125% ou 0,25%, quando diluído em um lacrimomimético, tem ação antiinflamatória, porém pode causar blefaroespasmos.^{3,23,36} A Pilocarpina entrou em desuso com o surgimento da CsA, porém, eventualmente, os animais refratários à CsA podem responder ao uso de Pilocarpina oral.²⁹

O uso de corticoesteróides tópicos é indicado para potencializar a ação dos imunomoduladores, que também possuem ação antiinflamatória, para controle da inflamação local e seus efeitos; porém seu uso deve ser ponderado já que se usado em um olho ulcerado pode desencadear ceratomalácia, perfuração de córnea e infecção secundária.^{1,3,24} É recomendada a utilização tópica de Prednisolona a 1% ou Dexametasona a 0,5%, com duração de até um mês e frequência variada, a depender do quadro clínico do animal.³¹

Alguns estudos propõem que a associação de imunossupressor, antibiótico e antiinflamatório esteroideais tópicos, a longo prazo, podem acarretar no desequilíbrio microbiológico do olho, possivelmente por resistência antibiótica, que leva à infecções secundária e, associado a isso ou não, o provável desenvolvimento de Carcinoma de Células Escamosas.^{31,52}

Outra categoria terapêutica a se considerar para a reposição do filme lacrimal são os lacrimomiméticos. que têm função proporcionar qualidade ao olho ressecado

e inflamado, por simular a função lubrificante da lágrima de forma temporária.^{60,61} A administração de lacrimomiméticos melhora a composição eletrolítica do ambiente ocular pois são de natureza hipotônica e isotônica, estabilizando o filme lacrimal que é produzido naturalmente ou mediante lacrimoestimulantes.²³

A maioria das formulações desses substitutos lacrimais possuem ativos como o Ácido Hialurônico (HA), pois esse se encontra de forma orgânica na composição do filme lacrimal e regiões intra-articulares devido a característica lubrificante e viscosa, que em ambas as regiões, de forma específica para cada uma, proporcionam estabilidade às estruturas.^{26,60} Estudos comprovam que os colírios com HA permanecem mais tempo na superfície ocular de cães com CCS imunomediada.²⁶ Semelhante à esse agente, a Carboximetilcelulose é comumente encontrada nos substitutos lacrimais nas concentrações 0,25%, 0,5% e 1%.^{1,61} Os colírios com celulose em sua composição são indicados para CCS quantitativa, pois a sua característica insolúvel garante a aderência na superfície ocular no momento da estimulação lacrimal por outros fármacos.²³ Ambos os produtos possuem alto grau de viscosidade, propriedade essa que favorece o maior tempo de permanência do produto sobre a superfície ocular, impedindo a evaporação da lágrima e levando a uma maior lubrificação, e por isso podem ser utilizados em associação à outros fármacos tópicos.^{26,61}

O Carboximetil-HA Tiolado (CMHA-S) é um hidrogel de potente ação lacrimomimética e é mais viscoelástico que o substituto lacrimal a base de HA, pois permanece mais tempo na superfície ocular, garantindo ação lubrificante prolongada. Em um estudo com cães, essa alternativa terapêutica foi administrada três vezes ao dia durante três semanas, e demonstrou grande efeito sobre a melhora da qualidade da superfície ocular, diminuindo sinais de hiperemia conjuntival e secreção ocular quando comparada a administração de colírio HA. Portanto, essa variação de HA também pode ser utilizada como terapêutica para CCS.⁶⁰

2.5.2 Tratamento Suporte

Tratamentos adjuvantes com óleos ricos em ácidos graxos, naturalmente antiinflamatórios, podem reduzir de forma significativa a presença de células inflamatórias da conjuntiva de animais acometidos pelo CCS. As substâncias ricas em Ômega 3 e 6 podem ser adotadas para o tratamento suporte, sendo encontradas em forma de cápsulas de óleo de linho e de peixe e administradas por via oral e em única dose. Essa terapia mostrou que ambos os produtos, após 60 dias de tratamento, favorecem a qualidade da superfície ocular, e conseqüentemente maior estabilização do filme lacrimal, trazendo benefícios e auxiliando no tratamento de animais que possuem a CCS. Ao se associar uma substância de Ômega 3 e 6 que possuam maiores valores de Ácido Eicosapentaenoico (EPA) do que de Ácido Docosa-Hexaenóico (DHA) com um imunomodulador como o Tr a 0,03% tópico é possível obter maior resposta terapêutica, devido o efeito potencializador do ácido graxo sobre o imunossupressor, já que a associação demonstra bom resultado sobre a superfície ocular, apontado em estudo recente.³⁵ Esses antioxidantes também são encontrados no óleo de oliva e no de amêndoa e, com isso, geralmente os imunossupressores Tr e CsA são manipulados sob esses veículos.³⁰

Experimentalmente, em coelhos, foi demonstrado que a administração de óleo de linhaça, por via oral, associada a um imunomodulador melhorou os parâmetros avaliados na ceratoconjuntivite seca desses animais, portanto, essa alternativa serve como questionamento a respeito dos benefícios da utilização desse ácido graxo em cães portadores de CCS.³⁰

Em um ensaio científico recente, um grupo de cães diagnosticados com CCS de etiologia exclusivamente autoimune e já submetidos à terapêutica medicamentosa tradicional, receberam uma dieta específica composta por ingredientes conhecidos por suas propriedades antioxidantes e antiinflamatórias. Após dois meses de associação entre tratamento tópico e suplementação oral, os animais demonstraram melhora na qualidade e quantidade lacrimal, o que foi avaliado pelo controle de TLS periódicos e sinais como vascularização de córnea e hiperemia conjuntival. Essa alternativa também pode ser aplicada à animais responsivos ou não ao tratamento medicamentoso convencional.⁶² Alguns animais submetidos a pelo menos três meses de tratamento medicamentoso voltam a produzir a lágrima de maneira relevante, de modo a se considerar a redução na frequência de utilização dos colírios prescritos.²⁴

Tendo em vista que a escolha e duração do tratamento varia de acordo com as manifestações clínicas e o grau de acometimento dessas, o tratamento deve ser individualizado para cada paciente e feito por, no mínimo, dois meses para se descartar a possibilidade de CCS transitória ou permanente, mediante à resposta da terapia empregada.^{2,29}

2.5.3 Tratamento Cirúrgico

A escolha cirúrgica, como terapêutica para a CCS, é uma alternativa para animais refratários ao uso crônico de medicações por mais de dois meses consecutivos, como nas alterações congênitas: aplasia e hipoplasia glândular; animais com resistência aos fármacos (fator individual); impossibilidade de manutenção de tratamento por parte do tutor, por manejo inadequado do paciente que exige colaboração e dedicação rigorosa; ou por restrição financeira, pois os colírios oftalmológicos requerem investimento financeiro constantes, o que torna o tratamento custoso.^{4,24,44}

Os animais que possuem úlcera de córnea podem ser submetidos à técnica de flap conjuntival, que visa o fechamento mecânico da úlcera por um fragmento pediculado conjuntival que irá vascularizar o local ulcerado, acelerando o processo cicatricial.⁵

Quando há prolapso da glândula da terceira pálpebra uni ou bilateral, é de eleição que se realize o sepultamento da mesma para que ela volte a sua posição anatômica e funcionamento normal, reduzindo as chances de desenvolvimento de CCS, ou melhorando esse quadro quando já existente. A técnica aplicada no reposicionamento é de escolha pessoal do cirurgião.¹⁷

O método de transposição de ducto parotídeo (TDP) visa a irrigação da superfície ocular pela secreção salivar que é conduzida por meio desse canal. A TDP deve ser indicada por cirurgiões que tenham conhecimento teórico-prático da técnica, pois ela é considerada de moderada a difícil execução.^{1,24} O procedimento requer transferência do local de desembocadura do ducto, que passa da cavidade oral, para a região do saco conjuntival ventral.^{3,4,53} É comum que os proprietários relatem epífora prandial no pós-operatório, que deixa a pelagem do animal úmida e

com odor característico devido o acúmulo do fluido, causando dermatite periocular e blefarite, o que gera incomodo físico para o animal e estético para o tutor.^{3,27,53} O acúmulo de fluido no saco conjuntival pode ocorrer por falha da técnica cirúrgica, obstrução do ducto parotídeo, sialoadenite e infecção secundária local.²⁹

Também, no que tange o leque de possibilidades terapêuticas para a síndrome do olho seco, destaca-se o transplante de glândulas salivares menores (TGSM) relatado em um estudo. A escolha desse tipo de glândula se dá por ela possuir secreção salivar seromucosa de característica mucoproteica e com alta presença de imunoglobulina A (IgA) em sua composição, o que a torna físico-quimicamente próxima à estrutura lacrimal. Os animais testados foram avaliados diariamente até os 60 dias pós procedimento e, diferentemente da TDP, o TGSM permitiu que a superfície ocular recebesse um fluido de melhor qualidade lubrificante, e que ao ser secretado não causasse epífora prandial. Portanto, o TGSM é uma opção terapêutica possível em sua execução e resultado.⁴⁴

Em contrapartida, um estudo realizado recentemente afirma que, ao se analisar amostras histológicas da mucosa oral de cães, células secretoras não foram encontradas nos fragmentos estudados. Isso faz com que se questione e se busque por novos estudos para compreender a razão pela qual o transplante de glândulas salivares menores proporciona melhora no quadro de CCS, mesmo que de forma temporária, já que o uso de uma mucosa oral sem estruturas secretoras lagrimais é inadequada para a conjuntiva ocular, devido a pouca semelhança estrutural entre os tecidos.⁶³

Antes de eleger um dos procedimentos que propõem a substituição da lágrima por fluido salivar, os animais candidatos à eles devem ser testados quanto à funcionalidade de suas glândulas salivares, pois aqueles que possuem olho seco tendem a ter xerostomia (boca seca), o que impossibilita a realização dessas técnicas. O animais também devem ser submetidos à tratamento periodontal com limpeza ortodôntica e antibioticoterapia sistêmica, visando diminuir a carga infectante bucal que também inviabiliza os procedimentos pretendidos.^{3,4,32} Devido a composição mineral da saliva pode haver acúmulo desses elementos na superfície ocular (sialolitíase), sendo necessária a administração de quelante tópico (p. ex.: EDTA a 1% ou 2%), antiinflamatórios e antibióticos, além dos lubrificantes convencionais.^{3,4,53}

A técnica de tarsorrafia parcial permanente é escolhida para aqueles cães com defeitos palpebrais ou com incapacidade de fechamento completo das pálpebras no movimento de piscar, esse último sendo comum em cães braquicefálicos. O procedimento também é uma alternativa para o tratamento de úlceras de córnea, a depender de sua localização, pois ao se fundir parcialmente as pálpebras superior com a inferior, permite-se uma melhor distribuição do filme lacrimal, diminuindo a evaporação lacrimal existente; além de gerar proteção ao olho exposto e facilitar o tratamento de ceratite ulcerativa.^{4,24}

A oclusão do ducto nasolacrimal deve ser feita de forma paliativa e associada a outros tratamentos medicamentosos, pois a obstrução de um ponto lacrimal, superior e/ou inferior apenas impede a drenagem da lágrima existente para o ducto nasolacrimal, e conseqüentemente a sua perda. Para a oclusão podem ser utilizados plugs de silicone e de colágeno, para oclusões definitivas ou temporárias, respectivamente. Portanto, a técnica é indicada apenas para os animais que possuem alguma produção lacrimal espontânea, visando manter essa produção, mesmo que mínima; e é contraindicada em animais de grande porte, por possuírem ducto inferior largo, o que dificulta a oclusão por plug.^{48,64} Uma alternativa menos onerosa para a oclusão do ducto nasolacrimal é a utilização de sutura do ducto e etil-cianoacrilato (Super Bonder®) intra-ducto. Ambas as técnicas permitem a retenção da lágrima e, conseqüentemente, melhora no quadro da CCS. Apesar de viável, o método com o adesivo têm implicações técnicas quando a sua natureza secante.⁶⁴

Além disso, há um trabalho inicial que trás boas expectativas para o futuro do tratamento da CCS: células-tronco mesenquimais colhidas de membranas amnióticas (CTMA) de fetos caninos. O emprego de CTMA sob forma de injeções aplicadas diretamente nas glândulas lacrimais, durante um período de 60 dias de tratamento, resultou em melhora da superfície dos olhos avaliados e aumento no TLS, porém esse último sofreu diminuição gradual no decorrer dos dias. Vale ressaltar que os animais submetidos aos testes possuíam alta cronicidade da CCS, e por isso o estudo propõe novos testes com diferentes graus de ceratoconjuntivite seca e uma maior casuística.⁵²

Outro estudo, referente ao transplante de células-tronco mesenquimais alogênicas (MSCs), é promissor no tratamento da CCS. Esse material é derivado do tecido adiposo de gordura ovariana, proveniente de descarte cirúrgico de

ovariohisterectomias. As células foram aplicadas intraglandular e periglandular (glândula da terceira pálpebra) e em região de fórnix conjuntival. Como resultado, o MSCs reduziu os sinais clínicos e aumentou a produção lacrimal de forma significativa em animais com olho seco de grau leve até grave. O uso dessas células manteve resposta satisfatória durante um ano após a aplicação. A terapia a base de células-tronco, independente da procedência é custosa e por isso é pouco utilizada na medicina veterinária, porém é muito próspera para o futuro terapêutico da ceratoconjuntivite seca, uma vez que os resultados são de longa duração e bem tolerados pelos animais, pois esse tipo celular tem capacidade de se diferenciar em outras linhagens celulares, além de atividade imunomoduladora, dispensando o uso de medicamentos tópicos com essa função.^{40,65}

O emprego das técnicas devem ser previamente estudadas junto às necessidades de cada paciente para entender a conveniência de se associar a terapia medicamentosa à cirúrgica para uma melhor recuperação; além do cirurgião estar a par das consequências pós cirúrgicas e suas possíveis correções, e também manter o tutor ciente sobre os benefícios e efeitos da técnica escolhida.⁵ Vale acrescentar que, independente da escolha terapêutica medicamentosa ou cirúrgica, o tutor precisa ser norteado sobre a importância e obrigatoriedade do animal usar colar elizabetano ou óculos protetor em tempo integral. Esses adereços garantem integridade ao olho, evitando ações externas que possam interferir diretamente na recuperação do animal, acarretando em contaminação e lesões para a superfície ocular e retardando a cicatrização.⁹

2.6. Prognóstico

Os animais submetidos à terapia medicamentosa de CCS devem ser clinicamente acompanhados por retornos às consultas, pois o prognóstico dependerá da causa de base da oftalmopatia.³¹ É de suma importância estabelecer uma relação de confiança com o tutor, para que esse entenda a importância do protocolo prescrito e o siga de forma disciplinada para a boa evolução clínica do animal.^{1,24,41}

Os animais que possuem CCS autoimune necessitam de tratamento imunossupressor de forma contínua durante toda a sua vida, adequando a quantidade e o princípio ativo do fármaco conforme a utilização.¹⁸ Já aqueles com CCS iatrogênica apresentam melhora do quadro de forma espontânea, percebida em até 60 dias.³ Nos pacientes não complicados (que não possuem úlcera de córnea) o tratamento tende a tomar curso favorável, com melhora dos sinais clínicos pelo uso do imunossupressor. Ao se notar melhora completa da clínica de olho seco, com retorno da produção lacrimal de forma adequada, julgada pelo TLS, pode ser estudada a possibilidade de suspensão medicamentosa, porém com a condição de observação por parte do tutor, que ao menor sinal de CCS deve retornar à consulta o quanto antes para avaliação clínica.^{3,4} Os animais que possuem a úlcera de córnea, em decorrência do grau avançado de CCS ou por má evolução terapêutica por descuido por parte do tutor, desuso de colar protetor e/ou não administração medicamentosa, necessitam de terapia intensiva para a recuperação desse epitélio ulcerado que se encontra exposto, favorecendo infecções secundárias e inflamação de estruturas intraoculares.^{1,3,42}

Independente da evolução clínica, sempre que possível, os animais portadores de CCS devem realizar exames oftálmicos periódicos, como o TLS após 30 dias do início da terapia, para controle e comparação de resultados afim de adequar a terapia com base nos achados. Portanto, a realização do TLS é básico e fundamental para o estadiamento da oftalmopatia, pois o resultado da produção lacrimal indica o grau da CCS que irá variar de acordo com a resposta da doença à terapia instituída. Por isso, o exame oftalmológico servirá de instrumento para a conduta terapêutica pois na grande maioria dos casos o paciente é diagnosticado tardiamente, e muitas das vezes esse já possui CCS grave, com outras afecções associadas, conduzindo ao mau prognóstico.^{3,27}

3 CONCLUSÃO

Dada a incidência da ceratoconjuntivite seca em cães é necessário o entendimento de sua etiopatogenia, pois essas podem ter causas multifatoriais, principalmente por fator imunomediado. Os pacientes com queixa oftalmológica merecem atenção especial, principalmente os animais de raças e idades predispostas e histórico de hereditariedade. Com isso, também deve-se averiguar por meio de exames específicos e interpretação correta dos mesmos a existência de etiologias secundárias que predisõem à CCS.

A instituição de tratamento medicamentoso se torna oneroso, devido a frequência de utilização dos fármacos, além de também exigir disposição e dedicação para o manejo adequado dessa oftalmopatia. A busca por alternativas terapêuticas é necessária uma vez que a desistência do tratamento por parte do tutor é a maior causa de insucesso e agravamento da CCS. Portanto, a associação entre as possibilidades terapêuticas colaboram para o processo de recuperação do animal e diminuição do tempo de tratamento, e devem ser planejadas visando a sua eficiência, praticidade e necessidades do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Giuliano EA. Diseases and Surgery of the Canine Lacrimal Secretory System. In: Gelatt KN, Gilber BC, Kern TJ. *Veterinary Ophthalmology*. 5 ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2013.
2. Ribeiro AP, Brito FLC, Martins BC, Mamede F, Laus JL. Anormalidades Quali-Quantitativas do Filme Lacrimal de Cães. *Ciência Rural*.2008 mar-abr; 38(2): 568-575
3. Miller, PE. Lacrimal System. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri, R. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4 ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2007
4. Gelatt KN. Doenças e Cirurgia dos Sistemas Lacrimal e Nasolacrimal do Cão. In: Gelatt KN. *Manual de Oftalmologia Veterinária*. São Paulo: Manole; 2003.
5. Turner SM. Ceratoconjuntivite Seca Complicada. In Turner SM. *Oftalmologia em Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010
6. Leite AGB, Oliveira D, Baraldi-Artoni SM. Morfologia do Sistema Ocular dos Animais Domésticos. *ARS Veterinária*.2013; 29(1): 42-51.
7. Gum GG, MacKay EO. Physiology of the Eye. In: Gelatt KN, Gilber BC, Kern TJ. *Veterinary Ophthalmology*. 5 ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2013.
8. Miller, PE. Struture and Function of the Eye. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri, R. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4 ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2007
9. Martin CL. Cornea and Sclera. In: Martin CL. *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. Londres: Manson Publishing; 2010.
10. Davidson HJ, Kuonen VJ. The Tear Film and Ocular Mucins. *Veterinary Ophthalmology*. 2004; 7(2): 71–77
11. Samuelson DA. Ophthalmic Anatomy. In: Gelatt KN, Gilber BC, Kern TJ. *Veterinary Ophthalmology*. 5 ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2013.

12. Maggs DJ. Cornea and Sclera. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri, R. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4 ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2007.
13. Maggs DJ. Eyelids. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri, R. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4 ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2007.
14. Martin CL. Eyelids. In: Martin CL. Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine. Londres: Manson Publishing; 2010.
15. Martin CL. Conjunctiva and Third Eyelid. In: Martin CL. Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine. Londres: Manson Publishing; 2010.
16. Andrade AL. Semiologia do Sistema Visual dos Animais Domésticos; In: Feitosa FL. Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico. Semiologia do Sistema Visual dos Animais Domésticos. 3 Ed. São Paulo: Roca; 2014.
17. Maggs DJ. Third Eyelid. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri, R. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4 ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2007.
18. Colitz CMH. Doenças do Sistema Lacrimal. In: Birchad SJ, Sherding, RG. Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais. 3 ed. São Paulo: Roca; 2008.
19. Pigatto JAT, Pereira FQ, Almeida ACVR, Redaelli R, Albuquerque L. Ceratoconjuntivite Seca em Cães – Revisão de Literatura. Veterinária em Foco. 2008 jan-jun; 5(2): 191-200.
20. Oriá AP et all. Microbiota Conjuntival em Cães Clinicamente Sadios e Cães com Ceratoconjuntivite Seca. Cienc. Anim Bras. 2013 out-dez; 14(4): 495-500.
21. Campinho DSP. Efeito da Ovariosalpingohisterectomia Sobre a Produção Lacrimal, Citologia e Microbiota Conjuntival de Cadelas. [Tese]. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2016.
22. Voitena JN et all. Eficácia dos Colírios Ciclosporina e Tacrolimo no Tratamento de Ceratoconjuntivite Seca em Cães. Arq Bras Med Vet Zootec. 2018; 70(3): 699-703.

23. Grahn BH, Storey ES. Lacrimostimulants and Lacrimomimetics. *Vet Clin Small Anim.* 2004. 34: 739-753.
24. Biondi F, Wouk AFPF, Dornbush PT. Ceratoconjuntivite Seca – Revisão de Literatura. *Medvep: Revista Científica de Medicina Veterinária.* 2010; 8(24): 93-98.
25. Herrera HD, Weichsler N, Gomez JR, Jalon JAG. Severe, Unilateral, Unresponsive Keratoconjunctivitis Sicca in 16 Juvenile Yorkshire Terriers. *Veterinary Ophthalmology.* 2007; 10(5): 285-288.
26. Madruga GM, Ribeiro AP, Magalhães TBS, Rondelli LAS, Furlan FH. Effect of 0.15% Sodium Hialuronate and 0.5% Carboxymethylcellulose on Tear Film Breakup Time in Healthy Dogs and Dogs with Keratoconjunctivitis Sicca. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2018; 70(5): 1388-1396.
27. Oriá AP, Furtado MA, Júnior ESS, Pinna MH. Ceratoconjuntivite Seca em cães. *Ed 135. Pubvet: Londrina.* 2010; 4(30).
28. Williams DL, Tighe A. Immunohistochemical evaluation of lymphocyte populations in the nictitans glands of normal dogs and dogs with Keratoconjunctivitis sicca. *Open Veterinary Journal.* 2018 jan; 8(1): 47-52.
29. Martin CL. Lacrimal System. In: Martin CL. *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine.* 1 ed. Londres: Manson Publishing; 2010.
30. Zulim LFC et al. Comparação do colírio Tacrolimus 0.03% em óleo de oliva e linhaça no tratamento da Ceratoconjuntivite Seca em cães. *Arq Bras de Oftalmol.* 2018; 81 (4): 293-301.
31. Best LJ, Hendrix DVH, Ward DA. Diagnosis e Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in Dogs. *Today's Veterinary Practice.* 2014 jul-agos. 4(4): 16-22.
32. Turner SM. Sistema Nasolacrimal - Introdução. In Turner SM. *Oftalmologia em Pequenos Animais.* 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
33. Swinger RL, Schmidt Jr. KA, Dubielzig RR. Keratoconjunctivitis associated with *Toxoplasma gondii* in a dog. *Veterinary Ophthalmology.* 2009; 12(1): 56-60.

34. Beckwith-Cohen B et al. Protozoal Infections of the Cornea and Conjunctiva in Dogs Associated with Chronic Ocular Surface Disease and Topical Immunosuppression. *Veterinary Ophthalmology*. 2016 mai; 19(3): 206-213.
35. Silva DA et al. Oral Ômega 3 in Different Proportions of EPA, DHA, and Antioxidants as Adjuvant in Treatment of Keratoconjunctivis sicca in dogs. *Arq Bras de Oftalmol*. 2018; 81(5): 421-428.
36. Dodi PL. Immune-Mediated Keratoconjunctivis Sicca in Dogs: Current Perspectives on Management. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. 2015 out; 6: 341-347.
37. Ruiz T. Efeitos do Tramadol sobre os Parâmetros Oftálmicos em Cães. [Tese]. Cuiabá: Universidade Federal do Mato Grosso; 2017.
38. Barsotti G, Vezzosi T. Keratoconjunctivis sicca exacerbation in a dog treated with systemic atenolol. *Journal of Small Animal Practice*. 2016 jul; 57(7): 379-381.
39. Cullen CL, Webb AA. Ocular Manifestations of Systemic Disease. In: Gelatt KN, Gilber BC, Kern TJ. *Veterinary Ophthalmology*. 5 ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2013.
40. Bittencourt MKW et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Dogs with Keratoconjunctivis Sicca. *Cell Medicine*. 2016; 8(3): 63-7.
41. Lewin A. Keratoconjunctivitis Sicca in Dogs: Causes, Diagnosis and Treatment. *Vet Times*. 2014; 6(2014): 16-17
42. Leadbetter EC, Gilger BC. Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. In: Gelatt KN, Gilber BC, Kern TJ. *Veterinary Ophthalmology*. 5 ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2013.
43. Dubin AJ, Pizzirani S, Beamer GL. Corneal Sequestrum in a Dog With Chronic Unilateral Keratoconjunctivis Sicca. *JAVMA*. 2013; 243(12): 1751-1755
44. Angélico GT et al. Transplante de Glândulas Salivares Menores no Tratamento da Ceratoconjuntivite Seca em Cães. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2011; 63(5): 1087-1092.

45. Martins BC, Galera PD. Semiologia Oftálmica em Cães e Gatos – Revisão de literatura. Medvep: Revista Científica de Medicina Veterinária. 2011; 9(31): 612-620

46. Featherstone HJ, Heinrich CL. The Eye Examination and Diagnostic Procedures. In: Gelatt KN, Gilber BC, Kern TJ. Veterinary Ophthalmology. 5 ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2013.

47. Nascimento, FF, et. al. Comparação entre o Teste de Meniscometria de Tira e o Teste de Schirmer, Teste de Ruptura do Filme Lacrimal e Teste de Lissamina Verde em Cães com Olhos Normais e com Ceratoconjuntivite Seca. XXIII Encontro Nacional de Ensino, Pesquisa e Extensão - ENEPE, 2010 out 22 a 25; São Paulo. 1077.

48. Rocha GLS. Transplante autólogo das glândulas salivares labiais oclusão cirúrgica dos pontos lacrimais ou associação das duas técnicas no tratamento da Ceratoconjuntivite Seca em cães. [Tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.

49. Romano FS, Liguori F, Maceno LR. Perfil Hematológico de Cães com Ceratoconjuntivite Seca - CCS. [acesso em 4 nov 2018]. Disponível em: <http://medvep.com.br/wp-content/uploads/2015/10/MedVep-Trabalhos-Aprovados.pdf>

50. Repik AF, et. al. Perfil de Sensibilidade Microbiana de Staphylococcus Pseudointermedius Isolado de Cães com Ceratoconjuntivite Seca. XXIII Encontro Nacional de Ensino, Pesquisa e Extensão - ENEP, 2018 out 22 a 25; São Paulo. 1093

51. Pereira FB. Comparação de Métodos de Diagnóstico para a Cinomose Canina, com ênfase nas Alterações Oculares. [Dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2010.

52. Ramos DS. Células-tronco de Membrana Amniótica de Cão como Terapia Alternativa para o Tratamento de Ceratoconjuntivite Seca em Cães. [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016.

53. Williams DV. Canine Keratoconjunctivitis Sicca: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. J Clin Ophthalmol Optom. 2017. 2(1).

54. Radziejewski K, Balicki I. Comparative Clinical Evaluation of Tacrolimus and Cyclosporine Eye Drops for the Treatment of Canine Keratoconjunctivis sicca. *Acta Veterinaria Hungarica*. 2016 maio. 64(3): 313-329.
55. John C, Gopinathan A, Singh K, Sharma P, Sowbharenaya C, Saragom SB. Clinical Evaluation of Topical Tacrolimus Ointment Usage in Different stages of Keratoconjunctivis Sicca in Dogs. *Turk Vet Anim Sci*. 2018; 42: 259-268.
56. Berdoulay A, English RV, Nadelstein B. Effect of Topical 0.02% Tacrolimus Aqueous Suspension on Tear Production in Dogs with Keratoconjunctivis Sicca. *Veterinary Ophthalmology*. 2005. 8(4): 225-232.
57. Rankin A. Anti-Inflammatory and Immunosuppressant Drugs. In: Gelatt KN, Gilber BC, Kern TJ. *Veterinary Ophthalmology*. 5 ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2013.
58. Spatola R, Nadelstein B, Berdoulay A, English RV. The Effects of Topical aqueous Sirolimus on Tear Production in Normal Dogs and Dogs with Refractory dry Eye. *Veterinary Ophthalmology*. 2017 out; 21(3): 255-263.
59. Fonzar JF. Uso Subconjuntival de Lipossomas com Rapamicina e Tacrolimus Tópico no Tratamento da Ceratoconjuntivite Seca em Cães. [Tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista: 2014
60. Williams DV, Mann BK. Efficacy of a Crosslinked Hyaluronic Acid-Based Hydrogel as a Tear Film Supplement: A Masked Controlled Study. *Plos One* (é o nome da revista?). 2014 june; 9(6).
61. Araújo DML, Galera PD. Ocular lubricants: what is the best choice? *Ciência Rural*. 2016 nov; 46(11): 2055-2063.
62. Destefanis S et all. Clinical Evaluation of a Nutraceutical Diet as na Adjuvante to Pharmacological Treatment in Dogs Affected by Keratoconjunctivitis Sicca. *BMC Veterinary Research*. 2016; 12(214): 1-12.
63. Cherry RL, Smith JD, Bem-Shlomo. Canine oral mucosa evaluation as a potencial autograft tissue for the treatment of unresponsive keratoconjunctivis sicca. *Veterinary Ophthalmology*. 2018; 21(1): 48-51

64. Rosa AS. Utilização do Etil-Cianoacrilato no Tratamento da Ceratoconjuntivite Seca Através da Obstrução do Ducto Nasolacrimal em Cães. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro; 2011.

65. Villatoro AJ, Fernandez V, Claros S, Rico-Lianos GA, Becerra J, Andrades JA. Use of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Keratoconjunctivis Sicca in a Canine Model. Biomed Reserch International. 2014 out; 2015.