

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA**

CERATOCONJUNTIVITE SECA EM CÃES

**Elaborado por: Luciana Vicente Rosa
Pacicco de Freitas
Acadêmica da Faculdade de Veterinária
da UFRGS**

PORTO ALEGRE

2009

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA**

CERATOCONJUNTIVITE SECA EM CÃES

Aluna: Luciana Vicente Rosa Pacicco de Freitas

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária da UFRGS como requisito parcial para obtenção de graduação em Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto

Co-Orientadora: M. V. Fabiana Quartiero Pereira

PORTO ALEGRE

2009

F863c Freitas, Luciana Vicente Rosa Pacicco de
Ceratoconjuntivite seca em cães / Luciana Vicente Rosa
Pacicco de Freitas - Porto Alegre: UFRGS, 2009/2.

56f.; il. – Monografia (Graduação) – Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Comissão de
Estágio, Porto Alegre, BR-RS, 2009/2. João Antonio Tadeu
Pigatto, Orient., Fabiana Quartiero Pereira, Co-orient.

1. Ceratoconjuntivite seca 2. Filme lacrimal pré-corneano
3. Oftalmologia veterinária I. Pigatto, João Antonio Tadeu,
Orient. II. Pereira, Fabiana Quartiero, Co-orient. III. Título.

CDD 619

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Jeane e João Carlos, por todo amor, apoio, dedicação e incentivo que me deram ao longo de toda a minha vida. Em especial a minha mãe, que sempre esteve comigo e me apoiou em todos os momentos em que precisei. Ao meu namorado, Guilherme, por todo o apoio, carinho, dedicação e compreensão. A todos os meus animais de estimação, por todo o amor, carinho e amizade sincera.

A minha supervisora de Estágio Curricular Obrigatório, Professora Enefer Rosana Oberst, por todo o apoio, dedicação e paciência comigo durante o período em que realizei o Estágio Curricular Obrigatório.

A todas as pessoas do Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV-UFRGS, por toda a amizade, auxílio e ensinamentos. Em especial a minha co-orientadora de monografia, M. V. Fabiana Quartiero Pereira, e ao meu orientador de monografia, Professor João Antonio Tadeu Pigatto, por toda a paciência, amizade, dedicação, confiança e ensinamentos transmitidos ao longo de todo o período em que realizei estágio no Serviço de Oftalmologia.

As minhas amigas de faculdade, por toda a amizade, paciência e companheirismo, tanto nos momentos bons, quanto nos momentos difíceis, e que com certeza fizeram com que esses cinco anos e meio de graduação se tornassem inesquecíveis.

RESUMO

A ceratoconjuntivite seca é uma doença comum em cães que pode ocorrer devido à deficiência quantitativa ou qualitativa do filme lacrimal pré-corneano, ou ainda por uma combinação de ambas. Em casos de deficiência quantitativa há uma diminuição na porção aquosa da lágrima. Já os casos de deficiência qualitativa são caracterizados por anormalidades nas porções lipídica e/ou mucosa do filme lacrimal pré-corneano. Esta afecção também pode ocorrer em indivíduos da espécie humana, gatos e eqüinos. No cão, a ceratoconjuntivite seca possui diversas etiologias, porém, acredita-se que a causa imunomediada seja a mais comum. Esta afecção é geralmente bilateral, e apresenta como principais sinais clínicos desconforto ocular, fotofobia, blefarospasmo, opacificação da córnea, secreção ocular, hiperemia conjuntival, ceratite pigmentar, vascularização e úlceras corneanas. O diagnóstico é baseado no histórico, nos sinais clínicos, na coloração ocular positiva com corantes vitais e Teste Lacrimal de Schirmer reduzido. O meio primário de tratamento dessa doença é medicamentoso, através da utilização de agentes imunomoduladores, antiinflamatórios, antibióticos, mucolíticos e substitutos da lágrima. Os casos que não respondem à terapia medicamentosa devem ser avaliados antes de serem submetidos a tratamento cirúrgico. O presente trabalho objetiva realizar uma revisão bibliográfica e relatar um caso clínico referente a este assunto.

Palavras-chave: Ceratoconjuntivite seca, cães, filme lacrimal pré-corneano.

ABSTRACT

Keratoconjunctivitis sicca is a common disease in dogs that can occur due to quantitative or qualitative deficiency of the pre-ocular tear film, or also by a combination of both. In cases of quantitative deficiency there is a decrease in the aqueous tear portion. Cases of qualitative deficiency are characterized by abnormalities in lipid and/or mucosal portions of the pre-ocular tear film. This disease can also occur in individuals of the human species, cats and horses. In dogs, the KCS has many etiologies, however, it is believed that the immunmediated cause is the most common. This condition is usually bilateral, and presents as main clinical signs ocular discomfort, photophobia, blepharospasm, corneal opacity, ocular discharge, conjunctival hyperemia, pigmentary keratitis, vascularization and corneal ulcers. The diagnosis is based on history, clinical signs, positive ocular staining using vital stains and reduced Schirmer Tear Test. The primary means of treatment of this disease is medical therapy with the use of immunomodulators, anti-inflammatories, antibiotics, mucolytics and tear substitutes. The cases that do not respond to drug therapy should be evaluated before undergoing surgery. This paper aims to review literature and report a clinical case regarding this matter.

Key-words: *Keratoconjunctivitis sicca, dogs, pre-ocular tear film.*

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

%: Porcentagem

µm: Micrômetros

5-ASA: Ácido 5-Amino Salicílico

CCS: Ceratoconjuntivite Seca

cm: Centímetro

CsA: Ciclosporina A

Dr.: Doutor

EDTA: Ácido Etilenodiaminetetraacético

h: Horas

HCV: Hospital de Clínicas Veterinárias

kg: Quilograma

mm/min: Milímetro por Minuto

mm: Milímetro

mmHg: Milímetros de Mercúrio

Prof.: Professor

TLS: Teste Lacrimal de Schirmer

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ilustração das três camadas do filme lacrimal pré-corneano	11
Figura 2	Ilustração dos componentes do sistema nasolacrimal de um canino.....	16
Figura 3	Prolapso da glândula da terceira pálpebra em um cão.....	25
Figura 4	Teste da fluoresceína positivo em um cão com ceratoconjuntivite seca, indicando a presença de úlcera de córnea	29
Figura 5	Superfície ocular de um cão com ceratoconjuntivite seca. A - hiperemia conjuntival, B - Secreção ocular mucopurulenta.....	29
Figura 6	Superfície corneana ressecada e opacificada de um cão.....	30
Figura 7	Superfície corneana de um cão com ceratoconjuntivite seca. A - Vascularização da córnea, B - Ceratite pigmentar	31
Figura 8	Realização do Teste Lacrimal de Schirmer 1 em um cão (Teste Lacrimal de Schirmer [®] , Ophthalmos).....	33
Figura 9	Localização da glândula parótida esquerda e o curso do ducto rostralmente em um cão. As linhas tracejadas ilustram o curso do ducto transposto resultante da transposição do ducto parotídeo. Figura menor: Localização da papila oral após a transposição e fixação ao fórnix conjuntival ventral	41
Figura 10	Plugue de silicone para oclusão de ponto lacrimal.....	43
Figura 11	Presença de secreção ocular mucopurulenta bilateral	46
Figura 12	Olho direito no dia da primeira consulta, A - Secreção ocular mucopurulenta, B - Ceratite pigmentar, C - Vascularização corneana.....	46
Figura 13	Olho esquerdo no dia da primeira consulta, A - Secreção ocular mucopurulenta, B - Ceratite pigmentar, C - Vascularização corneana.....	47
Figura 14	Olho direito quatro semanas após a primeira consulta, A - Pouca secreção ocular, B - Ceratite pigmentar, C - Vascularização corneana	48
Figura 15	Olho esquerdo quatro semanas após a primeira consulta, A - Pouca secreção ocular, B - Ceratite pigmentar, C - Vascularização corneana	48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LACRIMAL DO CÃO	11
3	CERATOCONJUNTIVITE SECA EM CÃES	17
3.1	Classificação da Disfunção Lacrimal	17
3.1.1	Deficiência Quantitativa da Lágrima	18
3.1.2	Deficiência Qualitativa da Lágrima	19
3.2	Etiologia	21
3.3	Apresentação Clínica	28
3.4	Diagnóstico	32
3.5	Tratamento	35
3.5.1	Tratamento Clínico	36
3.5.2	Tratamento Cirúrgico	40
3.5.3	Prognóstico	43
4	CASO CLÍNICO	45
4.1	Discussão	49
5	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

Doenças do sistema lacrimal e nasolacrimal não são incomuns em cães, e a ceratoconjuntivite seca (CCS), também conhecida como “olho seco”, é frequentemente encontrada na prática clínica (GELATT, 2003). Essa afecção pode ser causada por deficiências qualitativas e quantitativas do filme lacrimal pré-corneano, sendo geralmente bilateral. O filme lacrimal é um fluido trilaminar complexo constituído de componentes lipídico, aquoso e mucoso. As deficiências quantitativas são caracterizadas pela diminuição da porção aquosa da lágrima, já as deficiências qualitativas são caracterizadas por anormalidades nos componentes lipídico ou mucoso. No entanto, essa afecção geralmente resulta de alterações quantitativas do componente aquoso do filme lacrimal (STADES *et al.*, 1999; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008; GALERA *et al.*, 2009). A deficiência da porção aquosa da lágrima é um distúrbio que ocorre ocasionalmente em gatos e cavalos (GELATT, 2003; GALERA *et al.*, 2009). A incidência de ceratoconjuntivite seca, mais recentemente relatada, em pacientes caninos é de aproximadamente 1 % (GELATT, 2003).

Há várias causas de ceratoconjuntivite seca em cães, porém acredita-se que a causa mais comum seja por doença imunomediada. Outras etiologias incluem, por exemplo, o vírus da cinomose canina, causas iatrogênicas, radioterapia local para neoplasias na cabeça, trauma orbital ou supra-orbital, problemas neurológicos, neoplasias, doenças metabólicas sistêmicas e alacrimia congênita ou hipoplasia congênita de ácinos lacrimais (CRISPIN, 2002; KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Além disso, várias raças de cães são predispostas a desenvolverem essa doença, demonstrando uma tendência hereditária (KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005).

Os sinais clínicos de ceratoconjuntivite seca variam dependendo do tempo decorrido do surgimento da afecção e da extensão do ressecamento corneano, podendo estar presente desconforto ocular, fotofobia, blefarospasmo, secreção ocular mucopurulenta, hiperemia conjuntival crônica, vascularização na córnea, úlceras corneanas e ceratite pigmentar (KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Embora doenças nasolacrimais e lacrimais sejam incomuns em gatos, a ceratoconjuntivite seca é a doença lacrimal mais importante nesta espécie. A maioria dos casos de ceratoconjuntivite seca felina ocorre secundária a blefaroconjuntivite crônica, alguns dos quais, parecem ser secundários a infecção recidivante ou crônica pelo herpesvírus felino tipo-1. Experimentalmente, CCS

transitória tem sido observada em gatos com infecção crônica pelo herpesvírus felino tipo-1 (GELATT, 2003).

O diagnóstico é estabelecido com base nos sinais clínicos típicos, na coloração ocular positiva com corantes vitais e no Teste da Lágrima de Schirmer (TLS) reduzido. O TLS avalia a produção da porção aquosa da lágrima. No entanto, cães com distúrbios das glândulas tarsais ou meibomianas e das células caliciformes conjuntivais, podem apresentar sinais clínicos de CCS, mas mantêm as medidas do TLS geralmente dentro do padrão de normalidade (KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).

Em relação ao tratamento, este pode ser medicamentoso ou cirúrgico. No entanto, a terapia medicamentosa é a primeira escolha de tratamento, podendo ser utilizados antibióticos tópicos, agentes mucolíticos, antiinflamatórios, substitutos da lágrima, imunomoduladores e agentes colinérgicos. Os tratamentos cirúrgicos existentes para cães incluem a transposição do ducto parotídeo, a tarsorrafia parcial permanente e a oclusão dos pontos lacrimais (KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005).

A falha dos proprietários em tratar de forma adequada e consistente seus animais é uma causa freqüente de resultados terapêuticos deficientes em casos de ceratoconjuntivite seca. O custo, a conveniência, os objetivos e as alternativas de terapia devem ser discutidos com o proprietário no início do tratamento e enfatizados durante o seu decorrer (SLATTER, 2005).

A presente monografia cursa sobre a afecção denominada ceratoconjuntivite seca, sendo este tema escolhido pela acadêmica devido ao seu interesse na área de oftalmologia veterinária, e também pelo interesse em ampliar o seu conhecimento sobre esta doença ocular, a qual é comum em cães, sendo bastante encontrada na prática clínica. Este trabalho pretende elaborar uma revisão bibliográfica, enfatizando a fisiopatologia, a etiologia, os sinais clínicos, o diagnóstico e o tratamento da CCS, além de relatar um caso clínico acompanhado pela aluna.

2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LACRIMAL DO CÃO

O sistema lacrimal é constituído pelos seguintes componentes: glândula lacrimal principal da órbita, glândula da terceira pálpebra, glândulas lacrimais acessórias, glândulas de Meibômio, células caliciformes da conjuntiva, filme lacrimal pré-corneano, filamentos mucosos, pontos e canálculos lacrimais, ducto nasolacrimal, ponto nasal e saco nasolacrimal (SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Os componentes secretores do sistema lacrimal incluem as glândulas lacrimais acessórias e principal, a glândula da terceira pálpebra, as glândulas de Meibômio e as células caliciformes da conjuntiva (CRISPIN, 2002).

O filme lacrimal pré-corneano (lágrima), recobre a córnea e a conjuntiva e é constituído por três camadas distintas: lipídica, aquosa e mucosa (**Figura 1**). A camada de lipídio é a mais externa, a aquosa é a intermediária e a mucosa é a mais interna (CRISPIN, 2002; KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). O filme lacrimal pré-corneano é crucial para a manutenção de uma superfície ocular saudável. Suas funções incluem o suprimento primário de oxigênio para a córnea, a qual é avascular, lubrificação entre as pálpebras e a superfície ocular, suprimento de proteínas antimicrobianas e remoção de debris e células esfoliativas através da drenagem (GELATT, 2003). O filme lacrimal pré-corneano em cães possui pH entre 6,8 a 8,0, com uma média em torno de 7,5 (CRISPIN, 2002).

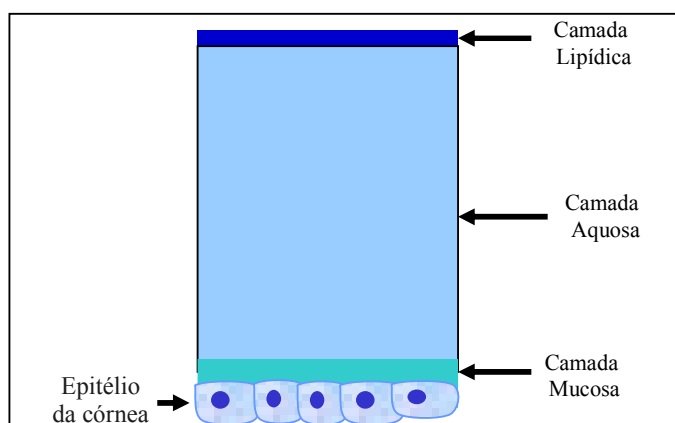


Figura 1 - Ilustração das três camadas do filme lacrimal pré-corneano

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

De acordo com Giuliano e Moore (2007), anteriormente se estimava que a espessura do filme lacrimal pré-corneano era de 7 a 10 μm , porém, através de novas tecnologias constatou-se que as estimativas anteriores subestimavam a espessura do filme lacrimal. Atualmente, acredita-se que o componente predominante do filme lacrimal pré-corneano é a camada mucosa, ao invés da porção aquosa, e a espessura total varia de 35 a 45 μm em humanos. Ainda são necessários mais estudos sobre a composição e espessura do filme lacrimal pré-corneano nas demais espécies.

A camada lipídica é formada pela secreção das glândulas tarsais ou meibomianas, as quais são glândulas sebáceas modificadas, e secretam materiais oleosos e fosfolipídeos. Essas glândulas são holócrinas e altamente desenvolvidas no cão, havendo a presença de 20 a 40 dessas glândulas por pálpebra (SLATTER, 2005; GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). As glândulas tarsais localizam-se ao longo da placa tarsal, nos quais elas formam agregados lineares de ácinos secretórios, os quais são usualmente visualizados através da conjuntiva palpebral semitransparente. Esses ácinos abrem-se em ductos centrais arranjados em ângulo reto na margem palpebral, e liberam lipídeo para a superfície palpebral através de pequenas aberturas externas à junção mucocutânea. A compressão das pálpebras durante o ato de piscar contribui para a liberação da secreção das glândulas de Meibômio, mas o mecanismo neural e hormonal preciso que regula a liberação da porção lipídica da lágrima ainda não está bem elucidado (GIULIANO & MOORE, 2007). Entre as suas funções está a redução na perda por evaporação da porção aquosa da lágrima, aumentando a estabilidade do filme lacrimal e promovendo a distribuição estável da lágrima sobre a córnea (COLITZ, 2008).

A porção aquosa da lágrima, a qual é secretada pela glândula lacrimal principal e pela glândula da terceira pálpebra, é composta de 98,2 % de água e 1,8 % de sólidos, em sua maioria proteínas, incluindo também eletrólitos, glicose, uréia, polímeros de superfície ativos, glicoproteínas e proteínas lacrimais (GELATT, 2003; COLITZ, 2008). Exemplos de proteínas lacrimais incluem globulinas (Imunoglobulina secretora A, Imunoglobulina G, Imunoglobulina M), albumina e lisozima (GELATT, 2003). Essa camada supre a maioria das necessidades metabólicas da córnea, através da suplementação de imunoglobulinas, lactoferrinas, lisozimas, glicose, eletrólitos, oxigênio e água à superfície corneana. A porção aquosa também lubrifica a córnea, a conjuntiva e a terceira pálpebra, além de fornecer uma superfície lisa à córnea para uma ótima eficiência óptica (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Também é responsável por remover metabólitos como o dióxido de carbono e o ácido lático, além de bactérias, da superfície ocular (GIULIANO & MOORE, 2007).

A camada mucosa é formada pela secreção das células caliciformes da conjuntiva (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Esta camada é composta por mucina, imunoglobulinas, uréia, sais, glicose, leucócitos, debris celulares e enzimas (GIULIANO & MOORE, 2007). Essa camada auxilia na manutenção de uma superfície ocular lisa, lubrifica a córnea e a conjuntiva, ancora a porção aquosa do filme lacrimal ao epitélio da córnea e inibe a aderência de bactérias (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). As células caliciformes da conjuntiva são células secretoras apócrinas. No cão, elas são encontradas em maior densidade no fórnix conjuntival e são a principal fonte de mucina, que é uma glicoproteína hidratada (GIULIANO & MOORE, 2007). Segundo Slatter (2005), os filamentos mucóides são constituídos por acúmulo de muco proveniente das células caliciformes e se localizam nos fórnices conjuntivais superior e inferior.

A produção lacrimal pode ser reflexa ou basal, sendo ambas controladas pelo sistema nervoso autônomo. O nervo trigêmeo tem importante função no controle neurogênico da produção lacrimal. A parte oftálmica do nervo trigêmeo, bem como do nervo zigomático, propicia informação sensitiva aferente à glândula lacrimal, às estruturas perioculares e ao globo ocular. A córnea está diretamente inervada pelas terminações nervosas livres do nervo trigêmeo, que penetram no limbo e no estroma corneano anterior. A estimulação dessas terminações nervosas resulta na formação reflexa de lágrima. O sistema nervoso parassimpático inerva o ramo eferente da produção lacrimal. As fibras parassimpáticas se originam no núcleo do nervo facial e são distribuídas às glândulas lacrimais com o nervo zigomático (COLITZ, 2008).

A glândula lacrimal principal da órbita é lobulada, possuindo coloração vermelho clara ou cor de rosa. Ela possui um comprimento de 0,5 a 2,0 cm, uma largura de 1,5 a 3,0 cm e uma espessura de 0,7 a 1,5 cm (DIESEM, 1986). Essa glândula localiza-se dorsolateralmente ao globo ocular, entre o globo, o ligamento orbital e o processo zigomático do osso frontal. É responsável pela produção de 50 a 70 % da porção aquosa da lágrima. O tamanho dessa glândula depende do tamanho do cão. Segundo Slatter (2005) a glândula da terceira pálpebra localiza-se na superfície interna da terceira pálpebra e é responsável por produzir em torno 50 % do filme lacrimal pré-corneano normal. De acordo com Colitz (2008), a glândula da terceira pálpebra produz de 30 a 50 % da porção aquosa da lágrima. A glândula lacrimal da órbita e a glândula da terceira pálpebra são tubuloacinares e histologicamente similares. Os ductos dessas glândulas fornecem a porção aquosa da lágrima através do fórnix conjuntival. No cão, três a cinco ductos da glândula lacrimal abrem-se no fórnix conjuntival dorsolateral, enquanto a glândula da terceira pálpebra libera a porção aquosa da lágrima na

superfície corneana através de múltiplos ductos entre os folículos linfóides na terceira pálpebra pósterocentral (GELATT, 2003).

Segundo o estudo de Helper (1970), a contribuição relativa da glândula lacrimal orbitária e da glândula da terceira pálpebra na secreção da porção aquosa da lágrima foi investigada nos cães através da remoção cirúrgica de uma, ou de ambas as glândulas, sendo posteriormente feita a medição da quantidade de produção lacrimal resultante. O volume de fluido lacrimal produzido por cada uma das glândulas variou consideravelmente entre os animais. A glândula lacrimal orbitária foi a principal fonte de produção da porção aquosa da lágrima em alguns cães, enquanto a glândula da terceira pálpebra foi a principal fonte em outros. Quando cada glândula foi removida individualmente, um aumento compensatório na produção de lágrima foi observado na glândula remanescente. A remoção das duas glândulas resultou em uma quase ausência de produção lacrimal, o que sugere que as glândulas lacrimais acessórias podem não estar presentes no cão ou então que estas não têm influência na secreção da porção aquosa da lágrima.

Os mediadores químicos da secreção da glândula lacrimal são agonistas colinérgicos, liberados de nervos parassimpáticos, e norepinefrina, liberada de nervos simpáticos, localizados na córnea e na conjuntiva. Esses neurotransmissores ativam sinais de transdução, afetando células acinares, células dos ductos e veias do sistema lacrimal, levando à secreção da lágrima. Outro estímulo à produção lacrimal inclui várias proteínas tais como: neuropeptídeo Y, Substância P e peptídeo calcitonina gene-relacionada, além de hormônios. A deficiência de hormônios andrógenos resulta em degeneração do tecido lacrimal, decréscimo no volume total de lágrima e também em uma diminuição no conteúdo de proteína da lágrima. Os efeitos dos hormônios estrógenos sobre a glândula lacrimal permanecem controversos (GIULIANO & MOORE, 2007).

As glândulas lacrimais acessórias, as quais se localizam próximas às margens palpebrais, compreendem as glândulas tarsais, as glândulas de Moll e as glândulas de Zeis. As glândulas de Moll são glândulas sudoríparas modificadas. As glândulas de Zeis são glândulas sebáceas rudimentares que se abrem no interior dos folículos que produzem os cílios. Já as glândulas tarsais são glândulas sebáceas muito maiores, as quais se abrem depois dos cílios (SLATTER, 2005). Porém, a significância funcional das glândulas de Moll e de Zeiss em animais é desconhecida (SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).

De acordo com um estudo realizado por Cabral *et al.* (2005), foram colhidas as glândulas lacrimal e da terceira pálpebra de 14 cães mestiços, hípidos e adultos (sete machos e sete fêmeas), totalizando 56 amostras, com o objetivo de se analisar os aspectos morfológicos

e morfométricos do parênquima e do estroma de ambas as glândulas. As glândulas lacrimais foram significativamente maiores em comparação com as da terceira pálpebra. Diferenças morfométricas expressivas foram evidenciadas quanto aos vasos e ductos interlobulares, ducto interlobular, infiltração linfocitária e parênquima secretório entre os dois tipos glandulares. Os machos apresentaram as glândulas lacrimais significativamente maiores comparativamente às fêmeas, assim como as glândulas da terceira pálpebra apresentaram-se mais espessas. A maior infiltração linfocitária e a menor proporção de parênquima secretor nas fêmeas pode ser uma das razões para uma maior incidência de ceratoconjuntivite seca em fêmeas na população canina.

No cão, os pontos lacrimais superior e inferior são aberturas de formato oval de aproximadamente 0,3 mm, sendo o eixo mais longo paralelo à margem palpebral. Localizam-se na conjuntiva palpebral, na borda das pálpebras superior e inferior, dois a cinco mm do canto medial. Os pontos são as aberturas dos canaliculos superior e inferior, os quais possuem aproximadamente 4 a 7 mm de comprimento e 0,5 a 1 mm de diâmetro. Os canaliculos se estendem através do músculo orbicular do olho, e se unem ventral ao canto medial para formar o saco lacrimal pouco desenvolvido, o qual se situa na fossa lacrimal do osso lacrimal. O ducto nasolacrimal possui uma constrição ao passar pelo osso lacrimal, sendo este estreitamento importante no cão para a retenção de corpos estranhos e desenvolvimento de dacriocistite. O ducto passa através de um canal na superfície medial do osso maxilar e termina em um ponto nasal, os quais usualmente localizam-se no meato nasal ventrolateral, abrindo-se, aproximadamente, 1 cm para dentro das narinas externas (**Figura 2**). Em torno de 50 % dos cães, o ducto nasolacrimal tem uma segunda abertura na mucosa oral do palato duro central, atrás dos incisivos, no nível dos dentes caninos. O ducto nasolacrimal tem aproximadamente 1 mm de diâmetro, variando consideravelmente entre os cães braquicefálicos, mesocefálicos e dolicocefálicos (GELLAT, 2003).

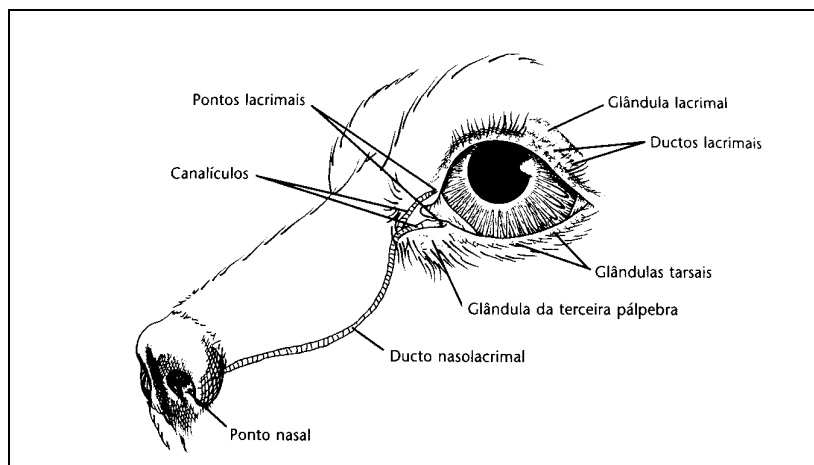


Figura 2 - Ilustração dos componentes do sistema nasolacrimal de um canino

Fonte: Slatter, [2005].

Aproximadamente 25 % do filme lacrimal pré-corneano é perdido por evaporação. O restante passa para o interior dos pontos lacrimais, canaliculos, saco e ducto nasolacrimal, drenando na cavidade nasal (SLATTER, 2005). O objetivo do sistema de ducto nasolacrimal é drenar a lágrima da superfície ocular para as passagens nasais. A maior parte do volume lacrimal é, normalmente, drenada através do ponto e canaliculo inferiores (GELATT, 2003). A funcionalidade do filme lacrimal pré-corneano depende da produção normal dos componentes da lágrima, da integridade das pálpebras, da motilidade ocular normal e de um mecanismo de piscar efetivo (GIULIANO & MOORE, 2007).

3 CERATOCONJUNTIVITE SECA EM CÃES

3.1 Classificação da Disfunção Lacrimal

A ceratoconjuntivite pode ser causada por deficiências qualitativas e quantitativas do filme lacrimal pré-corneano. Porém, a condição geralmente resulta de alterações quantitativas do componente aquoso do filme lacrimal pré-corneano, podendo, ainda, decorrer de deficiência dos componentes lipídico e mucoso, resultando em uma desordem qualitativa da lágrima (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008; GALERA *et al.*, 2009).

O olho seco pode ocorrer por conseqüência de deficiência lacrimal ou por aumento na perda de lágrima por evaporação, ou ainda, por uma combinação desses dois fatores. A perda lacrimal por evaporação é freqüentemente relacionada a um distúrbio nas glândulas meibomianas, mas também pode ser causada por uma anormalidade estrutural ou funcional das pálpebras. A disfunção das glândulas de Meibômio é uma importante causa de perda evaporativa do filme lacrimal pré-corneano, sendo que a perda resultante da cobertura oleosa normal permite a dispersão prematura da porção aquosa da lágrima. O desenvolvimento de pálpebras defeituosas pode afetar o número e a distribuição das glândulas meibomianas. Uma deficiência na porção mucosa da lágrima também pode acarretar em perda lacrimal por evaporação, e é vista mais comumente como uma conseqüência de conjuntivite crônica em associação com ceratoconjuntivite seca. A produção insuficiente da mucina pré-ocular também resulta na perda da estabilidade do filme lacrimal, com conseqüente ressecamento corneano (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003). Já a deficiência na produção aquosa da lágrima resulta de uma ausência ou redução das secreções lacrimais, podendo resultar de uma única doença ou de uma combinação de condições afetando tanto a glândula lacrimal orbitária quanto a da terceira pálpebra (GELATT, 2003).

A distribuição anormal do filme lacrimal pré-corneano pode ocorrer por várias razões, incluindo casos de lagofthalmia, buftalmia, paresia palpebral, anestesia corneana, deformidades palpebrais ou da terceira pálpebra que causem falha no fechamento das pálpebras, ou ainda, por anormalidades no ato de piscar, podendo resultar em um recobrimento anormal da córnea com o filme lacrimal, com a conseqüente ruptura do filme lacrimal pré-corneano e ressecamento da superfície corneana. Essas desordens devem ser distinguidas de deficiências

primárias quantitativas e qualitativas da lágrima (CRISPIN, 2002; GIULIANO & MOORE, 2007).

3.1.1 Deficiência Quantitativa da Lágrima

A deficiência da porção aquosa do filme lacrimal pré-corneano é um distúrbio comum em cães, e que ocorre ocasionalmente em gatos e cavalos e acarreta xerose (dessecação anormal) e ceratoconjuntivite seca (SLATTER, 2005). A deficiência quantitativa da lágrima, a qual é caracterizada por uma deficiência na porção aquosa do filme lacrimal pré-corneano, resulta em ressecamento e inflamação da conjuntiva e da córnea, dor ocular, doença corneana progressiva, e visão reduzida (GELATT, 2003).

A hipoplasia acinar congênita (alácrima congênita) ou a aplasia congênita da glândula lacrimal e/ou da glândula da terceira pálpebra é constatada em cães de raça miniatura, mas é incomum, e caracteriza-se por um ressecamento corneano grave. Os animais afetados geralmente apresentam o nariz seco (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003; COLITZ, 2008). Os casos de hipoplasia acinar congênita são freqüentemente unilaterais (GIULIANO & MOORE, 2007).

As causas adquiridas de deficiência na produção da parte aquosa da lágrima incluem doenças imunomediadas, doenças sistêmicas, como a cinomose, cirurgias, como a remoção da glândula da terceira pálpebra, traumas diretos, incluindo lesões de origem neurogênica, drogas lacrimotóxicas, tais como sulfonamidas, decréscimo de produção lacrimal em decorrência de idade avançada, doenças metabólicas, entre outras. O desenvolvimento desse distúrbio também pode ser de causa idiopática, e doença imunomediada é provavelmente a causa adquirida mais comum (CRISPIN, 2002; KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005).

De acordo com Dodam *et al.* (1998), seu estudo revelou que o uso combinado de xilazina e butorfanol para sedação causa um importante decréscimo transitório na produção lacrimal, devendo o olho ser lubrificado durante o uso desses sedativos. A administração tópica ou parenteral de atropina também pode causar redução na produção lacrimal (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003).

Os sinais clínicos de CCS variam dependendo do tempo de existência da doença e também da extensão do ressecamento da córnea. Casos agudos, que apresentam ressecamento

corneano grave manifestam-se com dor aguda, blefarospasmo e úlcera de córnea axial. Nesses casos, a secreção ocular é freqüentemente mucopurulenta ou supurativa e a úlcera de córnea pode progredir para uma perfuração ocular, se não tratada adequada e rapidamente. Na maioria dos casos, no entanto, o aparecimento dessa doença é gradual. Conforme aumenta a gravidade, a conjuntiva fica extremamente hiperêmica e a córnea adquire aspecto sem brilho e irregular, e pode desenvolver edema, ceratite pigmentar, vascularização, área de fibrose e possivelmente, úlcera (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).

O histórico, os sinais clínicos, a coloração ocular positiva com corantes vitais, como a fluoresceína e o Rosa Bengala, e os resultados do Teste Lacrimal de Schirmer reduzidos definem o diagnóstico de CCS nos casos de deficiência quantitativa de produção do filme lacríam (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). O TLS é um teste semiquantitativo e avalia a produção da porção aquosa da lágrima (SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Os valores normais para o Teste Lacrimal de Schirmer 1, o qual é feito sem anestesia ocular, situa-se entre 15 e 25 mm/min (GELATT, 2003; COLITZ, 2008).

No tratamento da CCS devido à diminuição da produção da porção aquosa da lágrima, deve-se estimular a produção lacrimal, repor a lágrima até aumentar a sua produção, tentar restabelecer a microbiota normal, minimizar a inflamação e remover o excesso de muco. Para isso devem ser utilizados antibióticos tópicos, agentes mucolíticos, antiinflamatórios não esteróides tópicos, ou então corticosteróides tópicos nos casos de conjuntivite e blefarite graves sem úlcera de córnea, além de agentes substitutos da lágrima e de estimulantes lacrimais, como os imunomoduladores Ciclosporina A e o Tacrolimus (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).

3.1.2 Deficiência Qualitativa da Lágrima

Casos problemáticos de CCS podem ocorrer, nos quais o volume aquoso da lágrima parece ser adequado e outras reconhecidas causas de doenças da superfície ocular tenham sido excluídas, tais como, infecção, irritação por fricção e piscar não efetivo. Nestes casos, a deficiência qualitativa da lágrima por anormalidades nos componentes lipídicos ou mucosos podem ser causas primárias da doença da superfície ocular, ou então contribuir para isso (GELATT, 2003). Cães com distúrbios das glândulas tarsais e das células caliciformes da conjuntiva podem mostrar os sinais clínicos de ceratoconjuntivite seca, mas têm as medidas

do TLS geralmente dentro da variação da normalidade. Doenças das glândulas de Meibômio produzem lipídeos altamente ionizados, que prejudicam a superfície de lipídeos não-ionizados do fluido lacrimal, perdendo o revestimento oleoso normal do filme lacrimal, o que resulta em dispersão prematura da porção aquosa (GELATT, 2003; COLITZ, 2008). Além disto, esses lipídeos anormais podem ser diretamente tóxicos às células epiteliais. Infecções das glândulas de Meibômio por bactérias (*Staphylococcus spp.*) ou leveduras (*Candida e Malassezia spp.*) podem resultar em blefarite marginal, blefaroconjuntivite e adenite tarsal. Outras causas incluem seborréia generalizada, lúpus eritematoso, penfigóide bolhoso, desenvolvimento anormal das glândulas tarsais e gatos com agenesia de pálpebra (COLITZ, 2008).

A deficiência de mucina também causa instabilidade do filme lacrimal pré-corneano, resultando em ressecamento da córnea (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). As causas específicas de deficiência de mucina são doenças infecciosas ou imunomediadas, resultando em destruição de células caliciformes conjuntivais. Outras causas incluem inflamação crônica, fibrose, cicatriz grave, após doença ulcerativa da conjuntiva, e deficiência de vitamina A, que provoca metaplasia escamosa da conjuntiva e subsequente perda de células caliciformes (CRISPIN, 2002; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).

Os sintomas de doença da glândula de tarsais podem ser variáveis. A adenite tarsal aguda pode provocar tumefação das margens palpebrais, com as glândulas claramente tamponadas. A adenite tarsal crônica pode resultar em granulomas lipídicos e calázios, os quais também podem irritar a superfície da córnea, e provocar lesão adicional, como ceratite crônica ou úlcera de córnea (GELATT, 2003; COLITZ, 2008). Anormalidades de células caliciformes e perda da camada de mucina do filme lacrimal resultam em rápido tempo de ruptura da lágrima. A superfície da córnea fica sem brilho e apresenta-se evidentemente irregular ou ulcerada (COLITZ, 2008).

Ambas as deficiências, de lipídeos e mucina, podem envolver um componente aquoso da lágrima adequado, portanto o TLS pode não indicar alteração. O diagnóstico de anormalidades lipídicas depende dos achados clínicos, de um exame detalhado através do uso de uma luz focal e de magnificação, com particular atenção às margens palpebrais e glândulas meibomianas. O diagnóstico clínico de deficiência de mucina ocular pode ser verificado através dos resultados do teste do tempo de ruptura do filme lacrimal, o qual avalia a capacidade da superfície da córnea em reter um revestimento homogêneo de lágrima. O tempo de ruptura normal no cão deve ser de 20 segundos ou mais. O diagnóstico também pode ser confirmado pelos resultados de biópsia conjuntival e quantificação das células caliciformes conjuntivais (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003; COLITZ, 2008).

O tratamento específico para anormalidades na porção lipídica da lágrima depende do distúrbio glandular tarsal específico. A adenite tarsal bacteriana deve ser tratada com antibióticos tópicos e sistêmicos. A curetagem cirúrgica de calázios é indicada para casos de granulomas. Em casos de adenite tarsal difusa deve-se fornecer substitutos lipídicos à superfície ocular. Casos graves com blefarite granulomatosa secundária à ruptura de glândulas tarsais podem requerer o uso de corticosteróides sistêmicos e de compressas úmidas quentes. A terapia para CCS por deficiência de mucina consiste em se utilizar uma reposição tópica de mucina, tratamento sintomático das úlceras corneanas caso estejam presentes e uso de antiinflamatórios tópicos (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).

3.2 Etiologia

Em cães, a CCS é geralmente bilateral (cerca de 60 %) e ocorre mais frequentemente em fêmeas (cerca de 65 %). Em gatos, esta afecção é vista com menos frequência (STADES *et al.*, 1999). A ceratoconjuntivite seca no cão possui diversas etiologias, mas uma das causas de base comuns parece ser uma destruição inflamatória multiglandular que é provavelmente imunomediada. A CCS também pode ser causada de forma iatrogênica, quando há a remoção da glândula da terceira pálpebra ou da glândula lacrimal principal, ou ainda por indução desta afecção por fármacos. Além disso, outras etiologias podem estar envolvidas, tais como: cinomose canina, leishmaniose, blefaroconjuntivite crônica, traumas orbital e supra-orbital, congênita, idiopática, afecções neurogênicas, doenças metabólicas sistêmicas, radioterapia local, neoplasia, idade, ou ainda por outras causas (KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).

Várias raças são desproporcionalmente afetadas por CCS adquirida, assim sugerindo uma predisposição genética. Diversas raças são também de grande risco para o desenvolvimento de ceratoconjuntivite seca, ocorrendo mais frequentemente em cães das raças Cocker Spaniel americano, Bloodhound, Boston Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Buldogue inglês, Springer Spaniel inglês, Lhasa Apso, Schnauzer miniatura, Pequinês, Poodle, Samoieda, Pug, Shih-Tzu, West Highland White terrier, Yorkshire Terrier e Dachshund pêlo longo (STADES *et al.*, 1999; CRISPIN, 2002; KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005). Em gatos, a CCS pode decorrer de infecção pelo

herpesvírus felino, particularmente quando se tem conjuntivite grave, que afeta a função dos ductos lacrimais (COLITZ, 2008; GALERA *et al.*, 2009).

Uma das causas mais comuns de CCS é a destruição imunomediada das glândulas lacrimais, a qual tende a ocorrer em cães adultos e apresenta-se tipicamente de forma bilateral (HERRERA *et al.*, 2007). A evidência de inflamação glandular imunomediada é fornecida pela presença de anticorpos circulantes, isto é, fator reumatóide e anticorpos antinucleares, em uma quantidade significativa de animais afetados (34 % e 40 %, respectivamente), além de especificidade racial, patologia glandular e a presença de várias outras doenças que podem ter um componente imunomediado. As glândulas salivar e da tireóide são frequentemente envolvidas, em torno de 20 % dos casos, com as glândulas lacrimais (GELATT, 2003). Em até 30 % dos casos idiopáticos de CCS a causa é a destruição auto-imune das glândulas lacrimais e da terceira pálpebra, de modo que essas glândulas mostram infiltração por linfócitos e evidências sorológicas são sugeridas.

Assim como em humanos, os animais com ceratoconjuntivite seca também podem ser afetados por uma variedade de doenças auto-ímmunes relacionadas, incluindo xerostomia, hipotireoidismo, diabetes mellitus, polimiosite, poliartrite, piodermatites interdigital e crônica generalizadas, glomerulonefrite e colite ulcerativa. É provável que algumas dessas adenites observadas sejam causadas por ceratoconjuntivite seca com infiltração ascendente através dos ductos excretórios para o saco conjuntival. Lesões que sugerem uma causa auto-imune foram reportadas em glândulas lacrimais de cavalos com CCS (SLATTER, 2005). A causa imunomediada mais comum de ceratoconjuntivite seca é a adenite lacrimal (CHAMPAGNE, 2003; COLITZ, 2008). A síndrome de Sjögren, na qual todas as membranas mucosas são excessivamente secas, é a causa mais importante de CCS em humanos (STADES *et al.*, 1999). Essa síndrome é uma doença auto-imune sistêmica caracterizada por ceratoconjuntivite seca, xerostomia (boca seca) e adenite linfoplasmocitária. A incidência dessa doença é mais alta em cães das raças Buldogue Inglês, West Highland White Terriers e Schnauzers miniatura, sendo provável que exista uma predisposição genética nestas raças (SYNDER, 2003).

A CCS pode ser congênita e, possivelmente, hereditária (STADES *et al.*, 1999). A hipoplasia congênita de ácinos lacrimais (alácrima congênita) e a aplasia congênita são constatadas em cães de raças miniaturas, tais como Chihuahua, Pug e Yorkshire Terrier, no entanto, é incomum de ocorrer, sendo caracterizada pela ausência total da produção do filme lacrimal pré-corneano, resultando em ressecamento grave (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). O Yorkshire Terrier é descrito como uma raça que possui

a hipoplasia acinar congênita como um defeito genético, e a ceratoconjuntivite seca é, portanto, vista em animais jovens desta raça (KOCH & SYKES, 2002). A aplasia ou hipoplasia da glândula lacrimal deve ser considerada quando um cão jovem, de uma raça pequena, apresenta sinais severos de ressecamento ocular unilateral, especialmente fêmeas da raça Yorkshire Terrier (HERRERA *et al.*, 2007).

A ceratoconjuntivite seca pode ser induzida por fármacos ou por cirurgias, como por exemplo, a remoção da glândula da terceira pálpebra, sendo estas consideradas causas iatrogênicas (CRISPIN, 2002; KOCH & SYKES, 2002; ALMEIDA *et al.*, 2004; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Causas de CCS relacionadas a medicamentos incluem terapia com sulfonamidas sistêmicas (sulfadiazina, sulfassalazina e a combinação trimetoprim-sulfonamida), fenazopiridina, anestesia tópica e geral, anti-histamínicos e etodolaco (CRISPIN, 2002; KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; COLITZ, 2008). A fenazopiridina, um analgésico urinário, causa ceratoconjuntivite seca após 7 a 10 dias de uso na maioria dos casos, porém não em gatos. É necessária a administração de sulfadiazina por longos períodos (três a quatro meses) para que ocorra ceratoconjuntivite seca e esta ocorre apenas em uma proporção de animais que recebem a dose. Animais mais velhos são mais suscetíveis aos danos permanentes da glândula lacrimal pela sulfadiazina. A sulfassalazina e seus derivados (empregados para tratar colites crônicas em cães) também causam ceratoconjuntivite seca em cães, mas nem todos os fármacos do grupo a causam. O ácido 5-amino salicílico (5-ASA), um derivado da sulfassalazina que é um constituinte ativo no tratamento de colites, também causa CCS em cães. Ele também está disponível como fármaco independente. Tanto a sulfassalazina quanto o 5-ASA não são aprovados para serem utilizados em cães (SLATTER, 2005).

A redução temporária na produção lacrimal pode ser causada por agentes anestésicos e pré-anestésicos e atropina tópica ou parenteral (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005). Conforme o estudo de Herring *et al.* (2000), verificou-se que a anestesia geral possui um efeito prolongado e deletério na produção lacrimal de cães. Os cães que foram submetidos à anestesia geral de curta duração (menos que duas horas) retornaram à produção lacrimal normal mais rapidamente que os cães que passaram por anestesia geral de moderada a longa duração. De acordo com o estudo de Dodam *et al.* (1998), verificou-se que o uso da associação de acepromazina e oximorfina, assim como de diazepam e butorfanol e de xilazina e butorfanol para sedação causam decréscimo transitório na produção lacrimal, no entanto, o uso de xilazina associada com butorfanol causa um decréscimo consistente e profundo nesta

produção, devendo ser utilizados lubrificantes oculares estéreis durante a sedação com estes dois fármacos.

A remoção da glândula da terceira pálpebra, assim como a glândula da terceira pálpebra prolapsada não corrigida resultam clinicamente em ceratoconjuntivite seca e experimentalmente já foi verificado que a remoção de ambas as glândulas, a da terceira pálpebra e a lacrimal, também resulta nessa afecção (KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005). Trauma cirúrgico do suprimento nervoso ou das glândulas lacrimais ou de seus ductos também pode causar CCS (STADES *et al.*, 1999).

O prolapso da glândula da terceira pálpebra é o distúrbio primário mais comum da terceira pálpebra em cães (**Figura 3**), sendo que esta condição ocorre mais comumente em cães do que em gatos (GELATT, 2003; SLATTER, 2005). Acredita-se que o prolapso seja resultado da fraqueza do tecido conjuntivo entre a porção ventral da terceira pálpebra e os tecidos periorbitários e esta fraqueza permite que a glândula, que está normalmente localizada ventralmente, se mova dorsalmente, onde então se torna aumentada e inflamada pela exposição crônica (GELATT, 2003; HEDLUND, 2005). O prolapso da glândula da terceira pálpebra pode ser tanto unilateral quanto bilateral, mas geralmente ocorre antes dos dois anos de idade, aparecendo como uma massa avermelhada no canto medial do olho. Conjuntivite crônica e secreção ocular estão freqüentemente presentes, e a produção lacrimal está afetada também, inicialmente flutuante a quase normal, mas pode tornar-se subnormal. Por várias décadas, a remoção cirúrgica da porção prolapsada da glândula da terceira pálpebra era o tratamento de escolha. Como a importância desta glândula na produção lacrimal tornou-se aparente, entretanto, o reposicionamento cirúrgico da glândula tornou-se amplamente recomendado (GELATT, 2003). Devido à contribuição significativa da glândula da terceira pálpebra na produção da porção aquosa do filme lacrimal, a remoção cirúrgica desta glândula, quando prolapsada, constitui-se em uma importante causa de ceratoconjuntivite seca iatrogênica (SWANSON & HERRMANN, 2002; GELATT, 2005; ALMEIDA *et al.*, 2004; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).



Figura 3 - Prolapso da glândula da terceira pálpebra em um cão

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

Lesões traumáticas na região orbital e supra-orbital, afetando diretamente as glândulas lacrimais ou seu suprimento nervoso pode resultar em inflamação e/ou atrofia das próprias glândulas ou em um distúrbio de sua inervação (STADES *et al.*, 1999; SLATTER, 2005). Inflamação, especialmente devida à infecção das glândulas lacrimais, é uma causa importante de CCS. Infecções do saco conjuntival presumidamente propiciam uma importante porta de entrada para infecção das glândulas lacrimais, mas podem resultar em bloqueio do sistema de drenagem. Além disso, a inflamação dos ouvidos pode causar um distúrbio na inervação parassimpática das glândulas lacrimais (STADES *et al.*, 1999). Radioterapia local de supervoltagem e megavoltagem utilizadas no tratamento de neoplasias na cabeça também pode causar ceratoconjuntivite seca (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Neoplasias podem destruir direta ou indiretamente as glândulas lacrimais, causando ceratoconjuntivite seca (STADES *et al.*, 1999; KOCH & SYKES, 2002). Contudo, as neoplasias da glândula lacrimal são raras em cães, mas quando ocorrem são frequentemente adenocarcinomas primários (GELATT, 2003; SLATTER, 2005). O adenocarcinoma lacrimal apresenta um bom prognóstico se removido precocemente, enquanto continua localizado (SLATTER, 2005). O adenocarcinoma da glândula da terceira pálpebra constitui uma das mais raras indicações para a completa excisão da terceira pálpebra (GELATT, 2003).

Em muitos pacientes com ceratoconjuntivite seca a causa primária não pode ser determinada, tratando-se de uma causa idiopática (STADES *et al.*, 1999; CRISPIN, 2002). De acordo com o estudo de Hartley *et al.* (2006), a produção lacrimal diminui com o avançar da idade em cães normais. Neste mesmo estudo, o peso e o sexo dos cães estudados não apresentou associação com os resultados do Teste Lacrimal de Schirmer 1. Além disso,

verificou-se que houve estatisticamente um efeito significativo entre o horário do dia e a idade na medição do TLS 1. A média do TLS 1 decresceu 0,4 mm para cada ano a mais de idade. E a média dos valores do TLS 1 realizados às 10h da manhã foi 0,7 mm menor que os realizados às 16h da tarde.

A cinomose canina também pode causar ceratoconjuntivite seca. Os sinais clínicos desta afecção viral variam conforme a cepa do vírus, a imunidade e a idade do hospedeiro. Os sinais agudos de cinomose usualmente estão associados a uma conjuntivite bilateral que progride de natureza serosa para mucopurulenta. O vírus da cinomose pode produzir uma reação inflamatória na glândula lacrimal, a qual é caracterizada por infiltrado inflamatório mononuclear e neutrofilico, bem como por acentuadas alterações degenerativas no tecido glandular. A ceratoconjuntivite seca usualmente resolve-se em quatro a oito semanas, contudo, se o animal se recuperar da infecção sistêmica (GELATT, 2003).

Conforme o estudo de Brito *et al.* (2007), foram analisadas, à microscopia óptica, 28 glândulas da terceira pálpebra de cães, que morreram com cinomose, sendo que o diagnóstico de ceratoconjuntivite seca foi baseado nas alterações da superfície ocular e no Teste da Lágrima de Schirmer. À histologia, foi visto atrofia tubuloacinar, espessamento do tecido conjuntivo e exsudação inflamatória de leve a intensa com presença de plasmócitos, histiócitos e hipertrofia compensatória de algumas glândulas. O lúmen das células encontrou-se hipertrofiado e continha células epiteliais descamadas, polimorfonucleares e hemáceas, além da presença de muco. As alterações histológicas observadas na terceira pálpebra de cães em que a dacrioadenite predominou, demonstraram que a atrofia glandular e a obstrução e exsudação inflamatória são as principais causas de CCS secundária à cinomose. De acordo com o trabalho realizado por Almeida *et al.* (2009), verificou-se que os cães com CCS de causa não infecciosa e os cães com CCS induzida pelo vírus da cinomose canina apresentaram o exame histopatológico conjuntival bastante semelhantes. Os achados encontrados neste estudo sugerem que a fisiopatologia da ceratoconjuntivite seca induzida pelo vírus da cinomose canina é provavelmente a mesma da ceratoconjuntivite seca de origem não infecciosa, que é resultado de deficiência lacrimal e inflamação da superfície ocular.

O estudo de Naranjo *et al.* (2005) teve como objetivo caracterizar as lesões presentes nas glândulas lacrimais de cães com leishmaniose e determinar a presença do parasita por imunohistoquímica. O infiltrado inflamatório foi descrito como granulomatoso ou piogranulomatoso e estava localizado ao redor dos ductos das glândulas. As amostras de olhos que possuíam sinais clínicos compatíveis com CCS apresentaram infiltrado inflamatório e a presença do parasita mais comumente que os olhos que não apresentavam os sinais clínicos

desta afecção. Um dos mecanismos da ceratoconjuntivite seca em cães com leishmaniose pode ser devido ao infiltrado inflamatório localizado ao redor dos ductos das glândulas lacrimais, produzindo acúmulo retrógrado e retenção de secreção. As glândulas de Meibômio foram as acometidas pelo infiltrado, ressaltando a possibilidade de CCS qualitativa nesses cães.

Doenças metabólicas sistêmicas como o hipotireoidismo, o hiperadrenocorticismo e a diabetes mellitus podem causar ceratoconjuntivite seca em cães (CRISPIN, 2002; KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003). O hipotireoidismo pode ser associado clinicamente a uma variedade de lesões oculares. Tem sido relatado que quase 20 % dos cães com hipotireoidismo têm também CCS, e suspeita-se que esta associação seja decorrente de uma inflamação imunomediada multiglandular (GELATT, 2003).

Segundo o estudo de Cullen *et al.* (2005), verificou-se que os valores do Teste da Lágrima de Schirmer foram significativamente menores nos cães com catarata diabética, quando comparados com os cães sem catarata e sem diabetes mellitus. A média do tempo de ruptura do filme lacrimal foi significativamente menor nos cães que apresentavam catarata diabética, em comparação com os cães que apresentavam catarata não diabética e os cães que não apresentavam catarata nem diabetes mellitus. Este estudo chegou à conclusão de que cães com catarata diabética possuem características ceratoconjuntivais significativamente alteradas quando comparados com cães com catarata não diabética e cães que não apresentam diabetes mellitus e nem catarata. De acordo com o estudo de Williams *et al.* (2007), verificou-se uma redução significativa na produção lacrimal de cães com diabetes mellitus, hipotireoidismo e hiperadrenocorticismo, quando comparados com cães sem doenças sistêmicas e oculares. Este estudo sugere que a produção lacrimal seja avaliada em cães com essas endocrinopatias, evitando-se que desordens subclínicas do filme lacrimal não sejam percebidas.

A disfunção das glândulas de Meibômio é uma importante causa de perda evaporativa da lágrima. Anormalidades lipídicas adquiridas envolvendo as glândulas tarsais incluem blefarites marginais (inflamação das margens palpebrais), as quais são comumente causadas por bactérias ou, menos comumente, por parasitas e fungos. Além disso, as próprias glândulas meibomianas podem tornar-se inflamadas ou infectadas. As secreções das glândulas de Meibômio ficam espessas devido à obstrução do ducto da glândula, resultando em uma resposta lipogranulomatosa estéril, conhecida como calázio. Outras causas de ceratoconjuntivite seca qualitativa incluem seborréia generalizada, lúpus eritematoso e desenvolvimento anormal das glândulas de Meibômio, como por exemplo, em regiões onde há coloboma palpebral aparentemente não há glândulas tarsais, e o número e a distribuição de

glândulas pode ser irregular em cães que apresentam distiquíase. A perda de mucina também pode acarretar em perda evaporativa da lágrima, sendo vista mais freqüentemente como uma consequência de conjuntivite crônica e em associação com CCS. Condições generalizadas como queimaduras, doenças imunomediadas, infecção e inflamação crônica também podem ser causas de anormalidade da porção mucosa da lágrima, através da destruição de células caliciformes conjuntivais. A síndrome do olho seco, por exemplo, associada com eritema multiforme e necrose tóxica epidermal, pode ser uma consequência de perda de células caliciformes e dano aos orifícios das glândulas lacrimal e de Meibômio (CRISPIN, 2002; COLITZ, 2008).

3.3 Apresentação Clínica

Os sinais clínicos de ceratoconjuntivite seca dependem do tempo de existência da doença, da extensão do ressecamento corneano e também se a condição é uni ou bilateral, aguda ou crônica e temporária ou permanente (SLATTER, 2005; GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Assim como outras doenças oculares que afetam a conjuntiva e a córnea, a ceratoconjuntivite seca causa desconforto ao paciente e fotofobia (KOCH & SYKES, 2002). Uma forma de CCS muito aguda e severa é algumas vezes vista, na qual o olho torna-se agudamente doloroso em associação com ulceração corneana axial (**Figura 4**). Nestes casos, inflamação supurativa pode resultar em doença corneana progressiva com malácia estromal, descemetocelose com resultante estafiloma e prolapso de íris (GIULIANO & MOORE, 2007). Em casos graves ou agudos, o epitélio corneano é perdido, especialmente no centro da córnea (SLATTER, 2005). Na maioria dos casos, entretanto, o aparecimento é mais gradual, com a gravidade aumentando durante o período de várias semanas. No estágio inicial da doença, os olhos afetados aparecem inicialmente vermelhos e inflamados, com secreção mucóide ou mucopurulenta intermitente (**Figura 5**). Uma vez que os sinais clínicos são inespecíficos no estágio inicial da afecção, a CCS pode ser erroneamente diagnosticada como uma conjuntivite bacteriana primária ou irritante, por exemplo, e ser consequentemente tratada de maneira inadequada (GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Conjuntivites bacterianas secundárias são freqüentemente associadas com CCS, sendo uma causa comum para falha no diagnóstico do problema primário (CRISPIN, 2002).



Figura 4 - Teste da fluoresceína positivo em um cão com ceratoconjuntivite seca, indicando a presença de úlcera de córnea

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

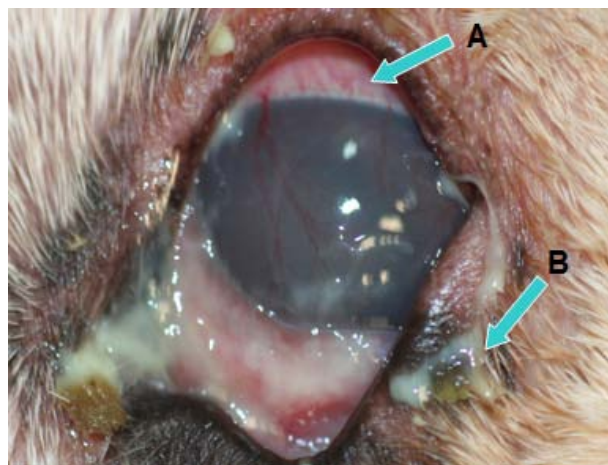


Figura 5 - Superfície ocular de um cão com ceratoconjuntivite seca. A - Hiperemia conjuntival, B - Secreção ocular mucopurulenta

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

Quando a fase aquosa do filme lacrimal pré-corneano está ausente, há acúmulo de muco, sendo que este acaba por não ser lavado para o ducto nasolacrimal. O muco difere daquele presente na conjuntivite e é espesso, filamentososo e se adere à conjuntiva e à córnea em fios filamentosos. Quando a ceratoconjuntivite seca se torna crônica, uma conjuntivite mucopurulenta ocorre, com exsudatos dessecados presentes ao redor das margens palpebrais (SLATTER, 2005). Conforme a gravidade da CCS aumenta, a superfície da córnea torna-se dessecada e opacificada (**Figura 6**), a conjuntiva fica extremamente hiperêmica, e observa-se

secreção ocular mucopurulenta tenaz persistente. Também pode ocorrer ceratite progressiva caracterizada por vascularização superficial e profunda, além de pigmentação extensa (**Figura 7**), com ou sem ulceração (STADES *et al.*, 1999; CRISPIN, 2002; SLATTER, 2005; GIULIANO & MOORE, 2007). Ceratite pigmentar grave pode ser refratária à terapia médica e cirúrgica (GIULIANO & MOORE, 2007). Blefarite e dermatite periocular, frequentemente ocorrem com um acúmulo de exsudatos nas margens palpebrais e na pele periocular, a qual também pode tornar-se inflamada em razão do acúmulo de secreção ocular. Com a progressão da doença, o desconforto se intensifica, resultando em um blefarospasmo persistente (GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). O nariz, as narinas e a cavidade oral estão usualmente secos do lado afetado. Acredita-se que essa condição seja decorrente da glândula lacrimal estar afetada (STADES *et al.*, 1999; SLATTER, 2005).



Figura 6 - Superfície corneana ressecada e opacificada de um cão

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

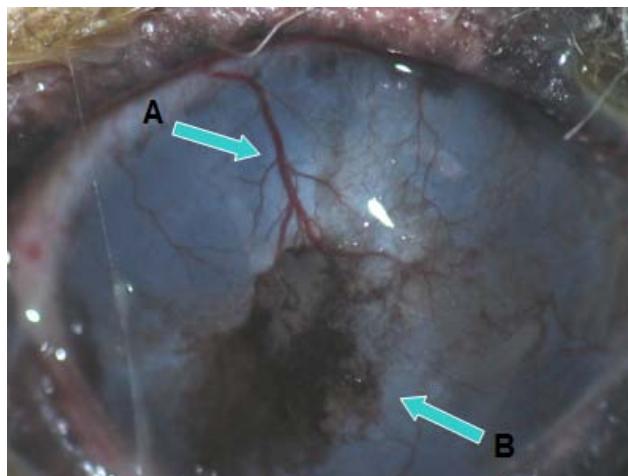


Figura 7 - Superfície corneana de um cão com ceratoconjuntivite seca. A - Vascularização da córnea, B - Ceratite pigmentar

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

Cães com adenite tarsal aguda tipicamente possuem aumento de volume das margens palpebrais, com leves “pontos” nas aberturas tarsais. A adenite tarsal crônica pode resultar em ruptura do ácino glandular e liberação de secreções lipídicas dentro dos tecidos periacinares. A formação de granulomas lipídicos e calázios múltiplos pode irritar, por fricção, a superfície da córnea e, em contrapartida, complicar qualquer anormalidade do filme lacrimal que possa estar presente (GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Em alguns casos de adenite tarsal crônica, ceratite superficial também está presente. Os achados clínicos nesta ceratopatia podem ser sutis, com fraco edema epitelial localizado ou geográfico, áreas pontuais pequenas ou multifocais de epitélio rugoso que podem reter fluoresceína, e infiltrados vasculares finos e superficiais perilímbicos (CRISPIN, 2002; GIULIANO & MOORE, 2007). A doença corneana, nestes casos pode provavelmente ser atribuída tanto à deficiência lipídica com filme lacrimal instável quanto à fricção direta das margens palpebrais irregulares. A perda de células caliciformes conjuntivais resulta em um filme lacrimal instável, manifestado pela rápida quebra lacrimal no olho, aparência sem brilho da superfície ocular e ressecamento corneano (GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Os aspectos clínicos da deficiência de mucina pré-ocular no cão incluem ceratoconjuntivite crônica, com ulceração corneana e a ausência de secreção ocular evidente, em animais com adequada produção da porção aquosa da lágrima. Em alguns casos, a conjuntiva pode estar mais espessa e sem elasticidade (GIULIANO & MOORE, 2007).

A ceratoconjuntivite seca intermitente ocorre ocasionalmente e leituras freqüentes do Teste da Lágrima de Schirmer são necessárias para o diagnóstico. Muitos pacientes mostram flutuação dos valores do TLS acima e abaixo do limite inferior normal de 10 mm/min, com sinais clínicos sendo mais freqüentes em períodos do ano de calor e de seca, quando os valores estão próximos ao normal inferior e a evaporação lacrimal é maior. Em raças braquicefálicas esses exemplos intermitentes de ceratoconjuntivite seca podem resultar em ulceração, em especial se eles ocorrerem durante o verão, quando a evaporação do filme lacrimal pré-corneano é maior (SLATTER, 2005).

Os sinais clínicos agudos de CCS caracterizam-se histologicamente por degeneração epitelial com vacuolização e adelgaçamento epitelial da córnea e da conjuntiva. Essas alterações se devem ao aumento da osmolaridade da lágrima e à desidratação das superfícies da conjuntiva e da córnea. Em casos crônicos, o epitélio da córnea torna-se espesso e queratinizado. Grânulos de melanina são depositados por todo o epitélio corneano e estroma anterior e podem tornar-se densos. O estroma anterior da córnea também é infiltrado por vascularização e infiltração linfocítica-plasmocítica (COLITZ, 2008).

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico de ceratoconjuntivite seca nos casos de deficiência qualitativa do filme lacrimal é estabelecido com base nos sinais clínicos típicos, coloração ocular positiva com corantes vitais e resultado do Teste Lacrimal de Schirmer reduzido (STADES *et al.*, 1999; CRISPIN, 2002; GELATT, 2003; COLITZ, 2008). O corante Rosa Bengala detecta células desvitalizadas, defeitos epiteliais agudos tanto na superfície conjuntival quanto na corneana, e filamentos de muco aderidos. O corante fluoresceína detecta ulceração corneana e também pode ser utilizado para avaliar o tempo de ruptura do filme lacrimal. O TLS pode ser realizado sem (TLS 1) ou com (TLS 2) o anestesia tópica. O TLS 1 mede a habilidade do olho de produzir lágrimas reflexas além das secreções basais, mediante a estimulação de terminações do nervo trigêmeo por meio de irritação local, sendo o mais comumente utilizado, enquanto o TLS 2 estima somente a secreção lacrimal basal. Tanto os valores do TLS 1 quanto os do TLS 2 são significativamente diferentes em cães normais (SLATTER, 2005; GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008).

O Teste Lacrimal de Schirmer é um método semiquantitativo de mensuração da porção aquosa do filme lacrimal pré-corneano. O teste é realizado com tiras estéreis, manufaturadas com papel absorvente, com um entalhe a cinco milímetros de sua extremidade. Cada tira é dobrada nesse entalhe, sendo isto realizado preferencialmente enquanto a tira do teste ainda está embalada, devido à oleosidade da pele do examinador que pode interferir na absorção lacrimal. O entalhe é então colocado no fôrnix conjuntival inferior, onde deverá permanecer por um minuto (**Figura 8**). A quantidade de umidade é medida em milímetro por minuto (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; WILKIE, 2008). A tira desse teste também se encontra disponível com um corante associado, de forma que a borda da parte umedecida da tira fica colorida, tornando a observação mais fácil (SLATTER, 2005). Valores do TLS 1 situados entre 15 a 25 mm/min são considerados como produção lacrimal normal (GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Já valores entre 11 a 14 mm/min indicam CCS inicial ou subclínica, valores entre 6 a 10 mm/min indicam CCS moderada ou leve e valores iguais ou menores que 5 mm/min são considerados CCS severa (GIULIANO & MOORE, 2007).



Figura 8 - Realização do Teste Lacrimal de Schirmer 1 em um cão (Teste Lacrimal de Schirmer[®], Ophthalmos)

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

Flutuações nos valores do Teste Lacrimal de Schirmer podem ocorrer diária ou semanalmente, contudo, somente flutuações semanais são consideradas biologicamente significativas (GELATT, 2003). É aconselhável repetir-se o Teste Lacrimal de Schirmer em cães que sofreram estresse durante o exame oftálmico ou que receberam terapia medicamentosa para úlceras corneanas, uma vez que a estimulação simpática ou o tratamento

tópico com atropina podem reduzir a secreção lacrimal (GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Uma porcentagem relativamente pequena de cães acometidos não irá apresentar a forma clínica da doença apesar dos valores do TLS encontrados serem baixos. Estes casos podem representar uma CCS transitória ou em evolução, os quais devem ser monitorados com exame periódico, com subseqüentes TLS (GIULIANO & MOORE, 2007).

O estabelecimento do diagnóstico de anormalidades da porção lipídica da lágrima depende dos achados clínicos, obtidos através de um exame detalhado utilizando-se uma fonte de luz focal e de magnificação. O uso do biomicroscópio com lâmpada de fenda é recomendado, embora também possam ser utilizadas lupas binoculares de magnificação e uma fonte de luz focal separada, como por exemplo, o transiluminador de Finoff. Durante o exame oftálmico, deve-se dar particular atenção à aparência das margens palpebrais e glândulas tarsais (GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Margens palpebrais edemaciadas e arredondadas indicam blefarite marginal aguda ou subaguda. Hiperemia da junção mucocutânea com exsudatos secos, crostosos e impregnados de porfirina na margem palpebral é também indicativo de blefarite marginal. Qualquer massa conjuntival elevada, focal e de coloração bege típica de calázio deve ser observada. Quando presente, o calázio indica adenite tarsal crônica, com inflamação granulomatosa periglandular. Após a administração de solução anestésica tópica, a manipulação delicada da margem palpebral utilizando-se uma pinça com ponta romba e com estrias rasas permite a inspeção das secreções espremidas das glândulas tarsais. O lipídeo tarsal normal parece claro e viscoso. Já as secreções tarsais anormais são tipicamente espessas e opacas. A expressão de fios semi-sólidos enrolados de lipídeo anormal não é incomum em casos de adenite tarsal crônica (GELATT, 2003; COLITZ, 2008).

O objetivo do estudo de Ofri *et al.* (2007) foi o de estabelecer valores basais das secreções lipídicas meibomianas de cães, sendo este o primeiro trabalho a analisar quantitativamente as secreções das glândulas meibomianas nesta espécie. Neste estudo foram utilizados 42 cães saudáveis. A meibometria foi realizada utilizando-se um Meibômetro. Este trabalho demonstra que a meibometria é uma técnica simples e minimamente invasiva, a qual deve ser utilizada em cães para quantificar as secreções das glândulas de Meibômio e elucidar a dinâmica do filme lacrimal em olhos normais ou secos de caninos.

O diagnóstico clínico de deficiência de mucina ocular pode ser suportado pelos resultados do teste do tempo de ruptura do filme lacrimal. A biópsia do fórnice medial inferior da conjuntiva, entre a terceira pálpebra e a pálpebra inferior, pode sustentar adicionalmente o

diagnóstico de deficiência de mucina, por meio da quantificação do número de células caliciformes, sendo este o local de maior número de células caliciformes. O teste do tempo de ruptura do filme lacrimal é realizado instilando-se uma gota de fluoresceína no olho e, manualmente, segurando as pálpebras abertas. O tempo é registrado a partir do último piscar até o aparecimento do primeiro ponto seco, o qual surge como uma área escura no filme amarelo esverdeado de fluoresceína. Após a instilação da fluoresceína, o filme lacrimal pode ser observado por biomicroscopia com lâmpada de fenda. O tempo de ruptura normal no cão deve ser de 20 segundos ou mais. No cão com deficiência de mucina, contudo, a ruptura da lágrima ocorre em menos de cinco segundos (GELATT, 2003; COLITZ, 2008).

Os pacientes com CCS devem ter perfil hematológico completo e bioquímico sérico realizados para avaliar efeitos sistêmicos de doenças concomitantes auto-imunes relacionadas, diabetes mellitus, hipotireoidismo, poliartrite e polimiosite, artrite reumatóide e distúrbios cutâneos imunomediados (SLATTER, 2005). Muitas formas de conjuntivite e ceratite devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de ceratoconjuntivite seca, no entanto, nestes distúrbios, espera-se uma produção lacrimal normal ou até mesmo elevada (STADES *et al.*, 1999).

3.5 Tratamento

Para o tratamento de ceratoconjuntivite seca podem ser utilizados métodos medicamentosos e cirúrgicos. Com a medicação realizada de forma consistente, a maioria dos pacientes pode ser manejada clinicamente (SLATTER, 2005). A terapia medicamentosa é o meio primário de tratamento de doença da superfície corneana por deficiência lacrimal e deve ser ajustada de acordo com cada paciente (GELATT, 2003). Se a etiologia primária da doença é determinada esta deve ser tratada caso seja possível. Em adição ao tratamento da causa primária, ou se a etiologia da CCS é desconhecida, a superfície ocular deve ser lubrificada (KOCH & SYKES, 2002). Para que isto ocorra podem ser utilizados lágrimas artificiais, ciclosporina A, antibióticos e corticosteróides, caso não haja úlcera corneana (KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003; COLITZ, 2008). Em casos em que a perda da produção lacrimal é absoluta e permanente, ou o proprietário do animal não pode realizar o tratamento medicamentoso, ou ainda se os sinais clínicos não são controlados com tratamento medicamentoso, então deve-se considerar o tratamento cirúrgico. Entre os tratamentos

cirúrgicos utilizados em cães encontram-se a transposição do ducto parotídeo, a tarsorrafia parcial permanente e a oclusão dos pontos lacrimais (CRISPIN, 2002; WILLIAMS, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; GELATT *et al.*, 2006; COLITZ, 2008). A reposição da glândula da terceira pálpebra prolapsada é considerada como procedimento cirúrgico preventivo para a CCS canina (GELATT, 2003).

3.5.1 Tratamento Clínico

O tratamento clínico de ceratoconjuntivite seca baseia-se na estimulação da produção lacrimal, reposição da lágrima, controlar infecções bacterianas secundárias, remover o excesso de muco, utilizar inibidores da colagenase em casos de ulceração corneana e minimizar a inflamação (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Devido à inervação parassimpática das glândulas lacrimais, drogas colinérgicas têm sido utilizadas para estimular a secreção lacrimal. Solução de pilocarpina é administrada topicamente como um estimulante lacrimal, no entanto, esta droga pode causar efeitos colaterais respiratórios e cardiovasculares (KOCH & SYKES, 2002; GELATT, 2003). Uma dosagem inicial segura é uma gota duas vezes ao dia de pilocarpina tópica a 2 % para cada 10 kg de peso (GELATT, 2003). Antigamente, utilizava-se pilocarpina oral para estimular a produção lacrimal, porém, a medicação tópica é mais efetiva e não apresenta os efeitos adversos sistêmicos da pilocarpina oral. Soluções de pilocarpina contendo álcool polivinil como base não devem ser utilizadas (SLATTER, 2005). No entanto, a pilocarpina tópica pode causar blefarospasmo, hiperemia conjuntival e miose. Em alguns casos, a irritação ocular causada por este medicamento faz com que a medicação deva ser suspensa (GELATT, 2007). A pilocarpina tem sido utilizada com uma frequência bastante diminuída desde a introdução do uso da Ciclosporina A (CRISPIN, 2002).

A Ciclosporina A (CsA), derivada do fungo *Tolypocladium inflatum* e o Tacrolimus, um antibiótico macrolídeo produzido pela bactéria *Streptomyces tsukubaensis* inibem a proliferação de linfócitos T mediante bloqueio da síntese de interleucina-2 no nível de transcrição (GIULIANO & MOORE, 2007; COLITZ, 2008). A CsA é utilizada desde 1989 para tratamento em cães, gatos e eqüinos com doenças inflamatórias da superfície ocular, bem como para ceratoconjuntivite seca (RANZANI *et al.*, 2009). A Ciclosporina A é um imunossupressor, tendo como um importante mecanismo de ação a inibição dos linfócitos T-

helper (GELATT, 2003; COLITZ, 2008). Em modelos animais de doenças lacrimais imunomediadas, o balanço entre as células T-supressora e T-helper representa um importante papel na regulação da glândula lacrimal. Normalmente, as células T-supressoras são predominantes, mas na CCS imunomediada as células T-helper tornam-se os linfócitos prevalentes. Antes da disponibilidade comercial da Ciclosporina A para uso oftálmico, soluções a base de óleo a 1 - 2 % de CsA eram compostas de 10 % de Ciclosporina A oral, utilizando um solvente de óleo vegetal. Atualmente, prescreve-se o unguento comercial de CsA a 0,2 % (Optimmune[®], Schering-Plough). Para estimular a produção lacrimal, a CsA tópica é geralmente recomendada, para aplicação inicial em olhos acometidos por ceratoconjuntivite seca, a cada 12 horas. Entretanto, em casos mais severos, os tratamentos podem inicialmente ser administrados a cada oito horas. Várias semanas de tratamento contínuo são necessárias antes que aumentos substanciais na produção lacrimal sejam observados (GELATT, 2003). A Ciclosporina A usualmente é utilizada nas concentrações de 0,2 %, 1 % e 2 % (COLITZ, 2008).

O Tacrolimus também é um agente imunossupressor e apresenta atividade imunológica similar à ciclosporina, mas estima-se que seja 20 a 50 vezes mais potente do que esta. Casos complicados de CCS podem responder a concentrações mais elevadas de CsA ou então ao Tacrolimus, sendo este usualmente utilizado em concentrações de 0,02 % a 0,03 %. Nos casos de ceratoconjuntivite seca imunomediada, a Ciclosporina A e o Tacrolimus devem ser utilizados pelo resto da vida do animal (COLITZ, 2008). Segundo o estudo de Berdoulay *et al.* (2005), a administração de Tacrolimus a 0,02 % em suspensão aquosa aumentou efetivamente a produção lacrimal nos cães utilizados em seu estudo, sendo o uso tópico deste medicamento uma alternativa promissora em comparação ao tratamento tópico com CsA para o tratamento de CCS. O Tacrolimus pode ser utilizado como alternativa quando não houver uma boa resposta ao tratamento com a ciclosporina.

Conforme o estudo realizado por Gilger *et al.*, a administração oral de interferon- α em baixas doses (20 ou 40 UI) pode induzir a estimulação lacrimal em animais com ceratoconjuntivite seca. O pimecrolimus interfere seletivamente na ativação de células T e inibe a produção de citocinas inflamatórias (NELL *et al.*, 2005). Os resultados do estudo de Nell *et al.* (2005), sugerem que o uso tópico de pimecrolimus a 1 % pode ser um novo tratamento efetivo para a ceratoconjuntivite seca e a ceratite superficial crônica em cães. O estudo de Ofri *et al.* (2009) sugere que a eficácia do pimecrolimus não é limitada a doenças dermatológicas. Os achados deste estudo mostram que o uso de pimecrolimus a 1 % em solução ocular oleosa é tão seguro quanto o uso de CsA pomada e também e inclusive é mais

efetivo no controle da ceratoconjuntivite seca em cães. De acordo com o estudo de Poon *et al.* (2001), o uso tópico de soro autólogo é útil no tratamento de defeitos epiteliais persistentes e de ceratoconjuntivite seca em humanos. Segundo o estudo de Coassin *et al.* (2005) sugere-se que a aplicação tópica de fator de crescimento neural pode aumentar a produção do filme lacrimal, com uma melhora dos sinais clínicos da superfície ocular em cães com olho seco induzido por cirurgia de remoção da glândula da terceira pálpebra.

As opções para reposição lacrimal são numerosas e freqüentemente sujeitas à preferência do clínico (CRISPIN, 2002; COLITZ, 2008). Os substitutos da lágrima contêm ingredientes para repor deficiências de um ou mais componentes primários da lágrima, ou seja, da porção lipídica, aquosa ou mucosa. Muitas soluções e unguentos oftálmicos são comercialmente disponíveis para a terapia de reposição lacrimal. Os agentes para a reposição da porção aquosa da lágrima são inicialmente aplicados com outros agentes terapêuticos tópicos. O uso de lubrificante viscoso aumenta a capacidade de umedecer da superfície ocular e tem se estendido o tempo de contato com a superfície ocular. Polímeros lineares como o dextran e a polivinilpirrolidona (povidona) possuem também propriedades mucinomiméticas (GELATT, 2003).

Antibióticos com atividade de amplo espectro são comumente administrados para controlar a grande carga de bactérias que ocorre com a inadequada limpeza da superfície ocular. Inicialmente, o tratamento é dado três a quatro vezes ao dia, e então é reduzido para duas vezes ao dia conforme a secreção mucopurulenta diminui, e eventualmente descontinuado quando os sinais de infecção desaparecem (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003).

Uma boa higiene ocular, com a limpeza freqüente das secreções, é essencial para minimizar o acúmulo de debris com enzimas degenerativas que contribuem para a inflamação e ulceração da superfície ocular. Para facilitar a remoção de exsudatos e debris mucosos que podem acompanhar a CCS, uma solução de acetilcisteína de 5 a 10 % pode ser aplicada topicamente duas a quatro vezes ao dia (STADES *et al.*, 1999; CRISPIN, 2002; GELATT, 2003).

Corticosteróides tópicos são comumente administrados com o objetivo de minimizar conjuntivite, para aliviar o desconforto e para reduzir as opacidades corneanas associadas com ceratite crônica. No entanto, quando se administra corticosteróides tópicos, deve-se tomar cuidado, uma vez que seu uso complica a cicatrização de úlceras corneanas. Há também preparações que contêm antibiótico, lubrificante ocular e corticosteróide juntos, sendo uma opção quando infecções secundárias estão presentes. Em adição a acentuada ação lacrimoestimulante, a CsA tópica também possui propriedades antiinflamatórias benéficas. O

uso de CsA parece ser seguro em casos de ulceração corneana, não altera a flora ocular superficial, e pode também ser benéfico em reduzir vascularização corneana em cães com ceratite crônica proveniente de causas diferentes daquelas da CCS (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003). Dexametasona ou prednisolona tópica intermitente pode ser utilizada para diminuir o acúmulo de fibrose cicatricial (SLATTER, 2005).

Casos de CCS aguda podem apresentar-se com ulceração corneana estromal, necessitando de terapia médica agressiva, terapia cirúrgica ou então ambas. Devido às infecções oportunistas contribuírem para a rápida degradação da córnea ulcerada, é indicado realizar-se a cultura bacteriana das margens da úlcera com subsequente antibiograma (GELATT, 2003; COLITZ, 2008). Quando a úlcera de córnea ocorre como uma seqüela de CCS, a administração de atropina é contra-indicada, uma vez que o ressecamento da superfície ocular irá ser exacerbado com a sua aplicação. Em casos de ulceração estromal profunda ou descemetocelose, cirurgia reconstrutiva da córnea (enxerto conjuntival) pode ser necessária para estabilizar a córnea e para estimular a resolução fibrovascular da ulceração (GELATT, 2003).

O tratamento específico para anormalidades lipídicas lacrimais depende do distúrbio glandular específico. A adenite tarsal bacteriana crônica deve ser tratada com antibióticos tópicos e sistêmicos apropriados, sendo que esta afecção é freqüentemente recidivante e requer tratamentos intermitentes intensivos ou terapia de manutenção leve contínua. Em alguns destes casos, a aplicação tópica de antibiótico duas a três vezes ao dia pode ser indicada como terapia a longo prazo. A curetagem cirúrgica do calázio é indicada em casos de granulomas lipídicos. A aplicação de compressas quentes e úmidas sobre as pálpebras por vários minutos, duas a três vezes ao dia, pode estimular a vasodilatação local e resultar em melhora hemodinâmica das áreas afetadas. Em casos de tratamento de adenite tarsal difusa também se deve fornecer substitutos lipídicos através de emolientes tópicos contendo petrolato, óleo mineral, lanolina líquida ou alguma combinação destes três ingredientes (GELATT, 2003; COLITZ, 2008).

A terapia para a ceratoconjuntivite seca causada pela deficiência da porção mucosa da lágrima consiste de reposição tópica de mucina (mucinomiméticos), tratamento sintomático das úlceras corneanas, caso estejam presentes, e antiinflamatórios tópicos. A utilização de mucinomiméticos tópicos aplicados a cada quatro ou seis horas é a principal forma de terapia para esses casos, como por exemplo, o Genteal[®] gel (GELATT, 2003; COLITZ, 2008). Os lubrificantes mais viscosos mimetizam a mucina, aumentando a capacidade de umedecer da superfície ocular (GELATT, 2003). Segundo o estudo de Moore *et al.* (2001), verificou-se

que a CsA tópica, independentemente de qualquer efeito direto que esta possa ter sobre as células secretoras da glândula lacrimal, exerce um efeito na produção de mucina pelas células caliciformes conjuntivais e assim a sua utilização pode contribuir no tratamento da ceratoconjuntivite seca.

3.5.2 Tratamento Cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos indicados para o tratamento de casos de ceratoconjuntivite seca que não respondem à terapia medicamentosa são a transposição do ducto parotídeo, o qual fornece saliva como um substituto da lágrima, a tarsorrafia parcial permanente, a qual reduz a exposição e melhora o piscar, e a oclusão dos pontos lacrimais, com o objetivo de conservar a lágrima na superfície ocular através do bloqueio de sua drenagem (WILLIAMS, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; GELATT *et al.*, 2006; COLITZ, 2008). Desde a introdução da CsA, a porcentagem de CCS tratada pela transposição do ducto parotídeo tem diminuído bastante. Todavia, alguns poucos cães com ceratoconjuntivite seca absoluta persistente, que apresentam o TLS com valor de 0 mm/min após várias semanas de tratamento medicamentoso podem ser candidatos à cirurgia de transposição do ducto parotídeo (GELATT, 2003).

No cão, a cirurgia de transposição do ducto parotídeo é adiada até que a CCS não tenha sido responsiva à terapia medicamentosa convencional por pelo menos oito semanas. Cães com CCS podem ocasionalmente apresentar xerostomia, e estes animais não são candidatos para a realização dessa cirurgia. O fluxo de fluido salivar do ducto parotídeo é facilmente testado através da administração de substâncias amargas na língua do cão, como por exemplo, uma gota de atropina oftálmica, e então o fluxo salivar é observado. Antes da cirurgia os dentes devem ser limpos, e quando há a presença de doença periodontal, antibióticos sistêmicos devem ser administrados por 7 a 10 dias antes do procedimento cirúrgico (GELATT, 2003). Nesse procedimento o ducto e a papila oral são imobilizados e transferidos para o saco conjuntival para fornecer lubrificação substituta (**Figura 9**). Esta cirurgia é tecnicamente difícil e requer precisão e prática (SLATTER, 2005).

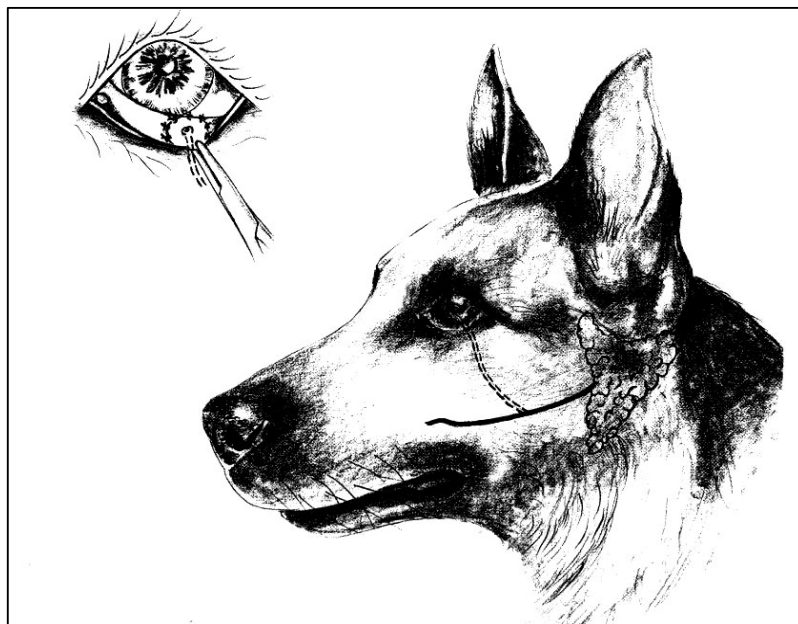


Figura 9 - Localização da glândula parótida esquerda e o curso do ducto rostralmente em um cão. As linhas tracejadas ilustram o curso do ducto transposto resultante da transposição do ducto parotídeo. Figura menor: Localização da papila oral após a transposição e fixação ao fórnix conjuntival ventral

Fonte: Gelatt (Cortesia de G. Constantinescu), [2003].

Após anestesia geral, o ducto parotídeo é canulado colocando-se um fio para sutura de náilon monofilamentar pela abertura do ducto, o qual geralmente varia de 0-0 a 2-0, dependendo do tamanho do ducto. Para a realização da transposição do ducto parotídeo podem ser realizados dois tipos de acesso, o oral fechado ou o lateral aberto. Ambos os acessos parecem ser igualmente efetivos. O procedimento de transposição do ducto parotídeo aberto envolve a exposição do ducto parotídeo através de incisão na pele diretamente sobre o ducto parotídeo. O ducto é então cuidadosamente dissecado do músculo masseter e recuado. O ducto continua na submucosa por 0,5 a 1,0 cm antes de terminar na papila na mucosa oral. Por isso, durante a dissecação, a veia facial e o ramo de anastomose entre os nervos bucal ventral e dorsal devem ser evitados. A papila e a mucosa ao redor são cuidadosamente dissecadas livres utilizando-se tesouras para conjuntiva, e a papila, juntamente com o fio de sutura retido e o ducto, são então recuados pela incisão facial. Um túnel subcutâneo é estabelecido e direcionado para o fórnix conjuntival ventral, onde a papila é então fixada (GELATT, 2003).

Desconforto ocular após a cirurgia pode estar associado com o pH excessivamente alcalino da saliva, com valores podendo estar acima de 8,3 (CRISPIN, 2002). Torção,

laceração ou trauma no ducto parotídeo podem ocorrer com qualquer dos dois procedimentos aberto ou fechado de transposição do ducto parotídeo. A ocorrência de edema subcutâneo pós-operatório é comum nos primeiros dias e pode ser limitado pela sutura cuidadosa da incisão da mucosa oral para prevenir que saliva adentre a ferida. Causas para falhas posteriores da transposição do ducto parotídeo incluem retração da papila para dentro do espaço subcutâneo, resultando em fibrose e constrição ao redor da junção com a conjuntiva, oclusão do ducto por sialólitos e sialodenite aguda ou crônica. Devido a uma maior concentração de minerais na saliva em comparação à lágrima, os proprietários devem ser alertados para o desenvolvimento de depósitos de minerais na córnea e margens palpebrais, o que pode acarretar em blefaroconjuntivite e blefarospasmo. Esses acúmulos podem ser reduzidos através da instilação de colírio de EDTA duas a três vezes ao dia. O uso continuado de Ciclosporina A tópica também pode ser útil, reduzindo a irritação pelos depósitos de minerais, provavelmente devidos a suas propriedades lubrificante, mucinogênica e antiinflamatória (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005). Caso a função glandular retorne após a transposição, epífora pode ser evidenciada. Se isso ocorrer, a ligadura do ducto ou a retransposição para a boca mostra-se eficaz. O fluxo salivar também pode ser diminuído pela redução cirúrgica do diâmetro do ducto parotídeo (SLATTER, 2005).

A tarsorrafia parcial permanente pode ser benéfica no cão com CCS, especialmente nas raças braquicefálicas, permitindo maior proteção corneana e conservando a lágrima existente. A remoção da glândula da terceira pálpebra ou o prolapso crônico desta estrutura sem tratamento pode predispor à ceratoconjuntivite seca. O reparo da glândula da terceira pálpebra prolapsada é realizado utilizando-se procedimento cirúrgico de recolocação apropriado, o que reduz, porém não impede o aparecimento de CCS (GELATT, 2003).

Há vários plugues para oclusão dos pontos lacrimais disponíveis, os quais podem ser feitos de silicone (**Figura 10**) ou colágeno. Os plugues de silicone são feitos para oclusão dos pontos lacrimais por um longo período, já os plugues de colágeno dissolvem-se com o tempo, usualmente após duas semanas (GELATT *et al.*, 2006). O estudo de Williams (2002) indica que a oclusão do ponto lacrimal pode ser um adjunto valioso no tratamento da ceratoconjuntivite seca em cães. A colocação dos plugues de silicone pode ser difícil e raças de cães de grande porte podem ter o ponto nasolacrimal ventral muito largo, o que impossibilita a oclusão adequada. Cães que não apresentam produção lacrimal, que apresentam o TLS no valor de 0 mm/min, também não são candidatos a este tipo de tratamento. No entanto, em cães que apresentam alguma produção lacrimal, a oclusão dos pontos lacrimais pode aumentar o volume de lágrima na superfície ocular, resultando em uma

significativa melhora clínica, mesmo sem que ocorra o aumento da produção lacrimal. De acordo com o estudo de Gelatt *et al.* (2006), a colocação de plugues de silicone no ponto lacrimal inferior e na combinação dos pontos lacrimais inferior e superior em cães não afetaram o TLS 1. No entanto, a colocação de plugue no ponto lacrimal superior, através de algum mecanismo, diminuiu os valores do TLS 1. Com estes resultados do Teste Lacrimal de Schirmer e a colocação de plugues nos pontos lacrimais, parece haver pouca a nenhuma irritação secundária com a colocação dos plugues.

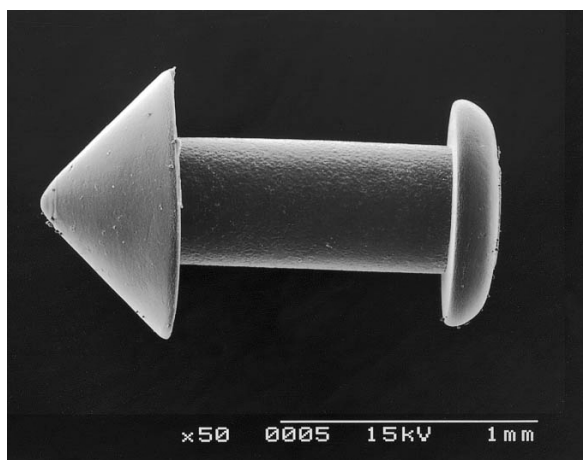


Figura 10 - Plugue de silicone para oclusão de ponto lacrimal

Fonte: WILLIAMS, *Journal of Small Animal Practice*, v. 43, 2002, p. 479.

3.5.3 Prognóstico

A ceratoconjuntivite seca causada por fármacos, doenças sistêmicas e trauma orbital e supra-orbital usualmente se resolve de modo espontâneo em 45 a 60 dias. Alguns pacientes, no entanto, não se recuperam. A maioria das causas idiopáticas não regride sem tratamento e, muitas vezes, progride com resultados dolorosos e causadores de cegueira (SLATTER, 2005). Em alguns cães, ocasionalmente, o uso da ciclosporina pode ser descontinuado e a produção lacrimal se mantém em níveis normais, se isso decorre da resolução espontânea da produção lacrimal reduzida ou por um efeito da ciclosporina é indeterminado (SLATTER, 2005). O prognóstico para CCS é freqüentemente melhor em gatos do que em cães (STADES *et al.*,

1999). Nos casos de ceratoconjuntivite seca de causa imunomediada, a Ciclosporina A e o Tacrolimus devem ser utilizados pelo resto da vida do animal (COLITZ, 2008).

As medidas do TLS podem fornecer algum sinal a respeito da possível resposta à terapia com a Ciclosporina A. Cães com valores de TLS pré-tratamento entre 0 e 1 mm/min possuem aproximadamente 50 % de chance de responderem à CsA tópica com aumento da produção lacrimal. Cães com valores de TLS pré-tratamento de 2 mm/min ou mais têm uma chance maior que 80 % de melhorarem a produção lacrimal. Em animais responsivos, o retorno dos tecidos secretores funcionais tem sido demonstrado histopatologicamente após o tratamento com CsA tópica. A maioria dos cães mostra melhora clínica mesmo sem o aumento da produção lacrimal, incluindo aqueles com valores do TLS menores ou iguais a 2 mm/min (GELATT, 2003).

4 CASO CLÍNICO

Resenha:

- Espécie: Canina
- Sexo: Macho
- Não Castrado
- Raça: Dachshund
- Idade: 8 anos
- Peso: 8,5 kg

Data da Primeira Consulta: 31 de agosto de 2009

Anamnese: O proprietário referiu que o animal estava apresentando diminuição da visão e prurido em ambos os olhos. Relatou também que o cão apresentava prolapso bilateral da glândula da terceira pálpebra havia dois anos e que as glândulas prolapsadas foram removidas cirurgicamente havia seis meses.

Exame Oftálmico: Primeiramente foi realizado o Teste Lacrimal de Schirmer 1, tendo o olho direito apresentado resultado de 5 mm/min, e o olho esquerdo de 6 mm/min. O animal apresentou-se responsivo ao teste de reflexo de ameaça, e aos testes de reflexo pupilar à luz, direto e consensual. A seguir, foi realizada a mensuração da pressão intra-ocular com tonômetro de rebote (TonoVet[®]), tendo ambos os olhos obtido resultado de 18 mmHg. O teste da fluoresceína apresentou-se negativo em ambos os olhos. Ao exame oftálmico, observou-se que ambos os olhos possuíam secreção mucopurulenta (**Figura 11**) e a conjuntiva apresentava-se bastante congesta. Também se observou a presença de vascularização corneana e ceratite pigmentar em ambos os olhos, conforme pode ser visualizado nas **Figuras 12 e 13**. Ao exame clínico geral, o animal não apresentou alterações.



Figura 11 - Presença de secreção ocular mucopurulenta bilateral

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

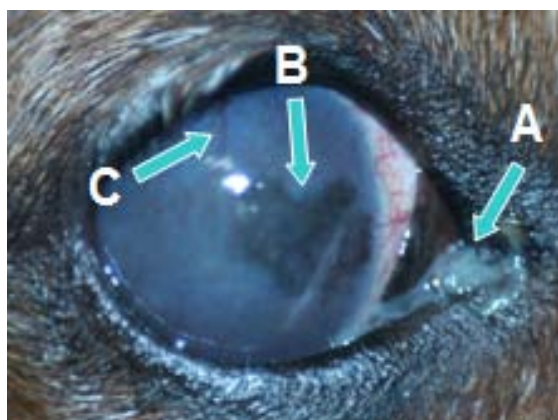


Figura 12 - Olho direito no dia da primeira consulta, A - Secreção ocular mucopurulenta, B - Ceratite pigmentar, C - Vascularização corneana

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

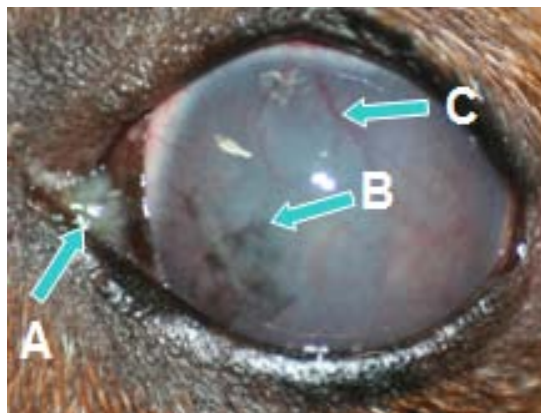


Figura 13 - Olho esquerdo no dia da primeira consulta, A - Secreção ocular mucopurulenta, B - Ceratite pigmentar, C - Vascularização corneana

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

Terapêutica Indicada: Foi prescrita a instilação de uma gota de Tobradex[®] colírio em ambos os olhos, TID, durante 21 dias, Ciclosporina A a 0,2 % pomada, BID, até o retorno, e Acetilcisteína a 5 % colírio, TID, também até o retorno. O proprietário foi orientado a utilizar no paciente um colar elizabetano, uma vez que o animal estava apresentando prurido. O retorno foi marcado para o dia 28 de setembro de 2009.

Data da Primeira Revisão Clínica: 28 de setembro de 2009

Anamnese: O proprietário referiu ter realizado o tratamento conforme prescrito. Também relatou ter observado uma diminuição na secreção ocular e na hiperemia conjuntival.

Exame Oftálmico: O Teste Lacrimal de Schirmer 1 apresentou resultado de 16 mm/min, no olho direito e de 18 mm/min no olho esquerdo. O paciente apresentou-se responsivo ao teste de reflexo de ameaça, e aos testes de reflexo pupilar à luz, direto e consensual. A presença de secreção em ambos os olhos havia diminuído bastante (**Figuras 14 e 15**) e a conjuntiva apresentava-se pouco congesta. No entanto, ainda havia vascularização corneana e ceratite pigmentar.

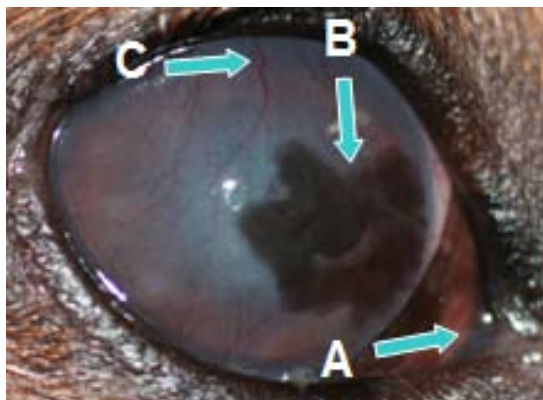


Figura 14 - Olho direito quatro semanas após a primeira consulta, A - Pouca secreção ocular, B - Ceratite pigmentar, C - Vascularização corneana

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

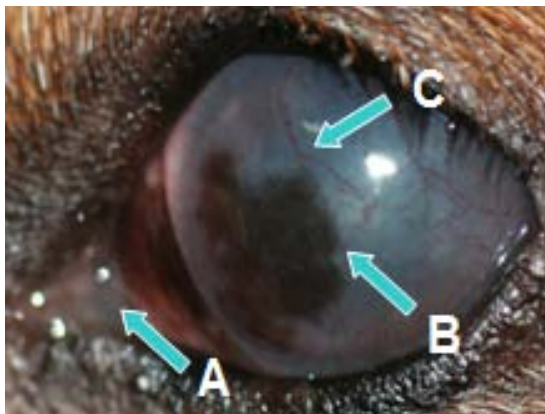


Figura 15 - Olho esquerdo quatro semanas após a primeira consulta, A - Pouca secreção ocular, B - Ceratite pigmentar, C - Vascularização corneana

Fonte: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto - Serviço de Oftalmologia Veterinária do HCV - UFRGS, [2009].

Terapêutica Indicada: Foi prescrito o uso de Ciclosporina A a 0,2 % pomada, SID, uso contínuo, em ambos os olhos. Os outros medicamentos foram suspensos. O paciente recebeu alta clínica e o proprietário foi orientado a retornar ao Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) caso o animal apresentasse alguma alteração.

4.1 Discussão

A terceira pálpebra, também conhecida como membrana nictitante, é uma estrutura de proteção móvel, localizada entre a córnea e a pálpebra inferior, na porção nasal do saco conjuntival inferior. A terceira pálpebra é constituída das seguintes partes: cartilagem em forma de “T”, glândula da membrana nictitante, cobertura conjuntival sobre as superfícies bulbar e palpebral e folículos linfóides superficiais sobre a superfície bulbar (SLATTER, 2005).

A glândula da membrana nictitante contribui significativamente para a porção aquosa do filme lacrimal pré-corneano (SWANSON & HERRMANN, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Acredita-se que a patogenia do prolapso da glândula da terceira pálpebra seja decorrente da fraqueza do tecido conjuntivo que fixa a glândula aos tecidos periorbitários (GELATT, 2003; HEDLUND, 2005). A abrasão e a dessecação da glândula exposta resultam em inflamação secundária e tumefação. Hiperplasia, neoplasia e inflamação primária não são a causa dessa condição (SLATTER, 2005). O prolapso ou protrusão da glândula da membrana nictitante pode ser tanto unilateral quanto bilateral, e ocorre geralmente antes dos dois anos de idade e mais comumente em cães do que em gatos (GELATT, 2003; SLATTER, 2005).

A glândula da terceira pálpebra se protrui por trás da terceira pálpebra como uma massa lisa e avermelhada, e com a exposição esta estrutura se torna inflamada e edemaciada (SLATTER, 2005; HENDRIX, 2007; COLITZ, 2008). Caso a glândula esteja gravemente infectada, o tratamento pré-operatório com antibióticos tópicos é aconselhável por dois a quatro dias. A terapia inespecífica com combinações de antibióticos e anti-inflamatórios esteróides não resultará em resolução da protrusão. Ocasionalmente em estágios precoces, a glândula prolapsada retornará a sua posição por manipulação ou sem nenhum auxílio (SLATTER, 2005). As glândulas prolapsadas não devem ser removidas, de forma que um contribuinte significativo da produção do filme lacrimal pré-corneano também será removido, predispondo ao aparecimento de ceratoconjuntivite seca (SWANSON & HERRMANN, 2002; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). No estudo de Morgan *et al.* (1993), foi descrito que a remoção da glândula da terceira pálpebra pode contribuir para o aparecimento de ceratoconjuntivite seca mesmo com a glândula lacrimal principal estando presente e produzindo 43 a 65 % da porção aquosa do filme lacrimal pré-corneano. A única razão pela qual se deve remover a terceira pálpebra é quando há a presença de neoplasia (SWANSON &

HERRMANN, 2002). No cão do caso clínico relatado as glândulas da terceira pálpebra haviam sido removidas seis meses antes da primeira consulta no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS, além de estarem prolapsadas já havia dois anos. Além do fato de as glândulas terem ficado dois anos prolapsadas, a remoção das glândulas da terceira pálpebra provavelmente contribuiu para a produção lacrimal do paciente estar abaixo dos valores normais, sendo este um caso de ceratoconjuntivite seca de causa iatrogênica.

Os resultados do estudo de Cabral *et al.* (2008) mostraram que glândulas da terceira pálpebra protruídas não-tratadas apresentaram uma maior porcentagem de alterações inflamatórias, glandulares e ductais, em comparação com glândulas protruídas sepultadas, ou seja, reposicionadas. Neste mesmo estudo, através da análise do TLS 1 constatou-se que a produção lacrimal diminuiu notadamente nos casos em que as glândulas prolapsadas não foram sepultadas, quando comparadas às glândulas normais não-prolapsadas.

A habilidade do agente imunossupressor Ciclosporina A em estimular a produção lacrimal está bem documentada no cão. As propriedades de imunomodulação e estímulo da produção lacrimal parecem produzir boas respostas, observadas em muitos cães com ceratoconjuntivite seca, após a sua aplicação tópica (GELATT, 2003). Cerca de 60 a 80 % dos pacientes mostram aumento da produção lacrimal com a Ciclosporina A (SLATTER, 2005). A maior parte dos casos de CCS responde à CsA após 14 a 16 dias de tratamento, no entanto, os casos mais resistentes podem requerer até dois meses (COLITZ, 2008). O uso de antibióticos de amplo espectro é realizado para controlar a grande carga bacteriana decorrente de uma inadequada limpeza da superfície ocular em casos de ceratoconjuntivite seca. Corticosteróides tópicos são utilizados para casos de ceratoconjuntivite seca em que haja a presença de ceratite vascular não ulcerada, conjuntivite, desconforto ocular e opacidades corneanas associadas com ceratite crônica, porém, este tipo de medicamento deve ser utilizado somente em casos em que ulceração corneana não esteja presente. A Acetilcisteína é um agente mucolítico-anticolagenase utilizado para diminuir o acúmulo de exsudatos copiosos e debris mucosos com enzimas degenerativas que contribuem para a inflamação e ulceração da superfície ocular, os quais podem ocorrer em casos de ceratoconjuntivite seca (CRISPIN, 2002; GELATT, 2003). No paciente do caso clínico relatado prescreveu-se um antibiótico associado a um antiinflamatório esteróide (Tobradex[®], Alcon), uma vez que o paciente estava apresentando em ambos os olhos secreção ocular mucopurulenta, vascularização corneana, ceratite pigmentar e congestão conjuntival severa na data da primeira consulta no HCV-UFRGS. A Acetilcisteína a 5 % foi utilizada para auxiliar na limpeza da superfície ocular, já que o animal apresentava secreção ocular mucopurulenta

bilateral. Já a Ciclosporina foi prescrita com o objetivo de se estimular a produção lacrimal, tendo o paciente obtido valores normais para o TLS 1 na data da primeira revisão, ou seja, trinta dias após a primeira consulta, o que mostra que a Ciclosporina foi eficaz no tratamento deste paciente, porém, este animal deve utilizar este medicamento de forma contínua.

5 CONCLUSÃO

A ceratoconjuntivite seca é uma doença que ocorre comumente em cães, sendo uma afecção rotineiramente encontrada na prática clínica. Desordens relacionadas aos três componentes do filme lacrimal pré-corneano podem resultar nesta doença. As causas para o desenvolvimento de ceratoconjuntivite seca em cães são diversas, no entanto, causas iatrogênicas como, por exemplo, a remoção da glândula da terceira pálpebra, devem ser evitadas, uma vez que atualmente sabe-se da importância desta estrutura na produção do componente aquoso da lágrima.

Diversos sinais clínicos podem estar presentes na ceratoconjuntivite seca, porém, casos que não são adequadamente tratados podem evoluir para cegueira ou úlceras de córnea com conseqüente perfuração ocular. O diagnóstico desta afecção é feito através do histórico, dos sinais clínicos, da coloração positiva da superfície ocular com corantes vitais e de Teste Lacrimal de Schirmer 1 diminuído, entretanto, a determinação da etiologia da CCS nem sempre é fácil de ser determinada.

Atualmente, são utilizados agentes imunomoduladores para o tratamento medicamentoso de ceratoconjuntivite seca, além de antibióticos, antiinflamatórios, agentes mucolíticos-anticolagenases e substitutos lacrimais. No entanto, muitas vezes a utilização de agentes imunomoduladores deve ser feita de maneira contínua, ou seja, durante o resto da vida do animal. Para isso, deve-se esclarecer ao proprietário sobre a importância dessa afecção e que conseqüências podem ocorrer caso o animal não seja tratado de forma adequada.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, D. E. *et al.* Conjunctival effects of canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca. **Veterinary Ophthalmology**, v. 12, n. 4, 2009, p. 211-215.
- ALMEIDA, D. E. *et al.* Iatrogenic keratoconjunctivitis sicca in a dog. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.3, mai-jun. 2004, p. 921-924.
- BERDOULAY, A.; ENGLISH, R. V.; NADELSTEIN, B. effect of topical 0,02 % tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. **Veterinary Ophthalmology**, v. 8, n. 4, 2005, p. 225-232.
- BRITO, F. L. C. *et al.* Microalterations in the third eyelid gland of dogs with keratoconjunctivitis sicca secondary to distemper. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 2, 2007, p. 340-344.
- CABRAL, V. P. *et al.* Canine lacrimal and third eyelid superficial glands' macroscopic and morphometric characteristics. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n. 2, mar-abr. 2005, p. 391-397.
- CABRAL, V. P. *et al.* Third eyelid protrusion in dogs. An experimental model proposal. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 7, out. 2008, p. 1920-1924.
- CHAMPAGNE, E. G. Ceratoconjuntivite Seca (CCS). In: TILLEY, L. P.; SMITH JUNIOR, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos**. São Paulo: Manole, 2003, p. 882.
- COASSIN, M. *et al.* Efficacy of topical nerve growth factor treatment in dogs affected by dry eye. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 243, 2005, p. 151-155.
- COLITZ, C. M. H. Doenças do sistema lacrimal. In: BIRCHARD, S. J., SHERDING, R. G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008, cap. 139, p. 1416-1421.
- CRISPIN, S. The lacrimal system. In: PETERSEN-JONES, S.; CRISPIN, S. (Eds.). **BSAVA manual of small animal ophthalmology**. 2nd ed. England: BSAVA, 2002, cap. 6, p. 105-123.
- CULLEN, C. L. *et al.* Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 8, n. 4, 2005, p. 215-224.
- DIESEM, C. Órgãos dos sentidos do carnívoro e tegumento comum. In: GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. v. 2, cap. 58, p. 1635-1676.
- DODAM, J. R.; BRANSON, K. R.; MARTIN, D. D. Effects of intramuscular sedative and opioid combinations on tear production in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 1, n. 1, 1998, p. 57-59.

- GALERA, P. D.; LAUS, J. L.; ORIA, A. P. Afecções da túnica fibrosa. In: LAUS, J. L. **Oftalmologia clínica e cirurgia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009, cap. 4, p. 69-96.
- GELATT, K. N. Doenças e cirurgia da terceira pálpebra do cão. In: _____. **Manual de oftalmologia veterinária**. São Paulo: Manole, 2003, cap. 6, p. 113-124.
- GELATT, K. N. Doenças e cirurgia dos sistemas lacrimal e nasolacrimal do cão. In: _____. **Manual de oftalmologia veterinária**. São Paulo: Manole, 2003, cap. 4, p. 73-94.
- GELATT, K. N. Effect of lacrimal punctual occlusion on tear production and tear fluorescein dilution in normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 9, n. 1, 2006, p. 23-27.
- GELATT, K. N. Manifestações oftálmicas de doenças sistêmicas. In: _____. **Manual de oftalmologia veterinária**. São Paulo: Manole, 2003, cap. 17, p. 459-508.
- GELATT, K. N. Oftalmologia felina. In: _____. **Manual de oftalmologia veterinária**. São Paulo: Manole, 2003, cap. 12, p. 295-336.
- GILGER, B. C. *et al.* Low-dose oral administration of interferon- α for the treatment of immune-mediated keratoconjunctivitis sicca in dogs. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, v. 19, 1999, p. 901-905.
- GIULIANO, E. A.; MOORE, C. P. Diseases and surgery of the lacrimal secretory system. In: GELATT, K. N. **Veterinary ophthalmology**, 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, v. 2, cap. 13, p. 633-661.
- HARTLEY, C.; WILLIAMS, D. L.; ADAMS, V. J. Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 9, n. 1, 1998, p. 53-57.
- HEDLUND, C. S. Cirurgia do sistema tegumentar. In: FOSSUM, T. W. *et al.* **Cirurgia de pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2005, cap. 18, p. 135-230.
- HELPER, L. C. The effect of lacrimal gland removal on the conjunctiva and cornea of the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 157, 1970, p. 72-75.
- HENDRIX, D. V. H. Canine conjunctiva and nictitating membrane. In: GELATT, K. N. **Veterinary ophthalmology**, 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, v. 2, cap. 14, p. 662-689.
- HERRERA, H. D. *et al.* Severe, unilateral, unresponsive keratoconjunctivitis sicca in 16 juvenile Yorkshire Terriers. **Veterinary Ophthalmology**, v. 10, n. 5, 2007, p. 285-288.
- HERRING, I. P. *et al.* Evaluation of aqueous tear production in dogs following general anesthesia. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 36, 2000, p. 427-430.
- KOCH, S. A.; SYKES, J. Keratoconjunctivitis sicca. In: RIIS, R. C. **Small animal ophthalmology secrets**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002, cap. 10, p. 57-60.

MOORE, C. P. *et al.* Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 42, n. 3, 2001, p. 653-659.

MORGAN, R. V.; DUDDY, J. M.; McCLURG, K. Prolapse of the gland of the third eyelid in dogs: a retrospective study of 89 cases (1980 to 1990). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 29, n. 1, 1993, p. 56-60.

NARANJO, C. *et al.* Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, v. 133, 2005, p. 37-47.

NELL, B. *et al.* The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. **Veterinary Ophthalmology**, v. 8, n.1, 2005, p. 39-46.

OFRI, R. *et al.* Canine meibometry: establishing baseline values for meibomian gland secretions in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 174, 2007, p. 536-540.

OFRI, R. *et al.* Clinical evaluation of pimecrolimus eye drops for treatment of canine keratoconjunctivitis sicca: a comparison with cyclosporine A. **The Veterinary Journal**, v. 179, 2009, p. 70-77.

POON, A. C. *et al.* Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. **British Journal of Ophthalmology**, v. 85, 2001, p. 1188-1197.

RANZANI, J. J. T. Terapia em oftalmologia. In: LAUS, J. L. **Oftalmologia clínica e cirurgia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009, cap. 2, p. 11-32.

SLATTER, D. Sistema lacrimal. In: _____. **Fundamentos de oftalmologia veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca. 2005, cap. 10, p. 259-282.

SLATTER, D. Terceira pálpebra. In: _____. **Fundamentos de oftalmologia veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca. 2005, cap. 9, p. 247-258.

SNYDER, P. W. Síndrome de Sjögren. In: TILLEY, L. P.; SMITH JUNIOR, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos**. São Paulo: Manole, 2003, p. 1198-1199.

STADES, F. C. *et al.* Aparelho lacrimal. In: _____. **Fundamentos de Oftalmologia Veterinária**. São Paulo: Manole, 1999, cap. 6, p. 54-63.

SWANSON, J. F.; HERRMANN, M. K. Nictitans abnormalities and therapies. In: RIIS, R. C. **Small animal ophthalmology secrets**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002, cap. 12, p. 67-72.

WILKIE, D. A. Técnicas e material em oftalmologia. In: BIRCHARD, S. J., SHERDING, R. G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008, cap. 131, p. 1351-1358.

WILLIAMS, D. L. *et al.* Reduced tear production in three canine endocrinopathies. **Journal of Small Animal Practice**, v. 48, 2007, p. 252-256.

WILLIAMS, D. L. Use of punctual occlusion in the treatment of canine keratoconjunctivitis sicca. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, 2002, p. 478-481.