

# **RESSALVA**

Atendendo solicitação da autora,  
o texto completo desta dissertação será  
disponibilizado somente a partir  
de 23/05/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Araçatuba

**LARISSA BOMFIM POLIZEL**

**INFLUÊNCIA DO CICLO ESTRAL DE CADELAS HÍGIDAS SOBRE TESTE  
LACRIMAL DE SCHIRMER, TEMPO DE RUPTURA DO FILME LACRIMAL E  
PRESSÃO INTRAOCULAR**

**ARAÇATUBA – SP**

**2024**

**LARISSA BOMFIM POLIZEL**

**INFLUÊNCIA DO CICLO ESTRAL DE CADELAS HÍGIDAS SOBRE TESTE  
LACRIMAL DE SCHIRMER, TEMPO DE RUPTURA DO FILME LACRIMAL E  
PRESSÃO INTRAOCULAR**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Lima de Andrade

**ARAÇATUBA – SP**

**2024**

P769i

Polizel, Larissa Bomfim

Influência do ciclo estral de cadelas híginas sobre teste lacrimal de Schirmer, tempo de ruptura do filme lacrimal e pressão intraocular / Larissa Bomfim Polizel. -- Araçatuba, 2024

69 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba

Orientador: Alexandre Lima de Andrade

1. Afecções do sistema lacrimal. 2. Estrógeno. 3. Progesterona. 4. Patogênese do glaucoma. 5. Ceratoconjuntivite seca. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LARISSA BOMFIM POLIZEL, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL, DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA.**

Aos 23 dias do mês de maio do ano de 2024, às 08:30 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LARISSA BOMFIM POLIZEL, intitulada **Influência do ciclo estral de cadelas híginas sobre teste lacrimal de Schirmer, tempo de ruptura do filme lacrimal e pressão intraocular**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Associado ALEXANDRE LIMA DE ANDRADE (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP, Profa. Associada FLÁVIA DE REZENDE EUGÊNIO (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp, Profa. Dra. SÍLVIA MARIA CALDEIRA FRANCO ANDRADE (Participação Virtual) do(a) Departamento de Medicina Veterinária / Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE. Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

  
Prof. Associado ALEXANDRE LIMA DE ANDRADE

CONFERE COM O ORIGINAL  
Seção Técnica de Pós-graduação  
04/06/2024

  
LUCILA MAKO KAVANO  
Supervisor Técnico de Seção

“Ao meu amor, Fernando Franco Polizel, por todo companheirismo, amor e dedicação. E aos meus pais e irmã, Antonio, Aparecida e Natália, que são minha base forte, minha inspiração e meu alicerce”.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, que esteve sempre ao meu lado, seja nos momentos bons e ruins, durante todos os dias da minha vida.

À Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), especialmente ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária, em nome de todos os professores e funcionários que colaboraram para a minha formação.

À Fundação Educacional de Andradina por todo apoio durante o projeto.

Ao centro de controle de zoonoses de Buritama, em especial a médica veterinária Ligia Faleiros Fontes, pela amizade e apoio durante a realização do projeto.

Ao Professor Alexandre, por ser a minha inspiração, e por me apresentar o universo da oftalmologia veterinária, na qual ele é a minha maior referência profissional. Por toda paciência e ensinamentos durante a graduação, residência e mestrado.

Ao Professor Edjalma por todo apoio, conhecimento e excelência profissional durante essa pesquisa.

À minha família e amigos pelo apoio e amor incondicional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior- Brasil (CAPES) – Código De Financiamento 8887.929557/2023-00.

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.” Theodore Roosevelt

## RESUMO

Objetivou-se avaliar a influência da oscilação hormonal de cadelas híginas em diferentes fases do ciclo estral na fisiologia lacrimal quantitativa/qualitativa e sobre a pressão intraocular. Foram estudadas oitenta e quatro cadelas não castradas de diferentes raças com idades variadas. Os animais foram divididos de forma aleatória duplo-cego de acordo com a fase do ciclo estral, segundo os achados de citologia vaginal e a dosagem sérica de progesterona. A partir de então, foram constituídos quatro grupos experimentais: Grupo Anestro - GA (n= 76 olhos) composto por cadelas em anestro; Grupo Proestro - GP (n= 36 olhos) composto por cadelas em proestro; Grupo Estro - GE (n= 28 olhos) composto por cadelas em estro; Grupo Diestro - GD (n= 28 olhos) composto por cadelas em diestro. Todos os animais foram submetidos ao teste lacrimal de Schirmer tipo-1 (TSL-1), tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL) e aferição de pressão intraocular (PIO) pela tonometria de rebote. Não foram encontradas diferenças estatísticas nos testes TSL-1, TRFL e PIO em ambos os olhos de cadelas em diferentes fases do ciclo estral ( $p>0,05$ ), porém os animais pertencentes ao grupo diestro apresentaram menores médias no TSL-1 nos olhos esquerdos e as menores médias de TRFL foram encontradas em ambos os olhos de cadelas no anestro. Os maiores valores de pressão intraocular foram encontrados nos olhos esquerdos de cadelas em anestro. Conclui-se que não houve influência do ciclo estral de cadelas híginas na avaliação lacrimal quantitativa e qualitativa e na PIO. Destaca-se a importância de se comporem estudos que desvendem a influência ou não dos hormônios sexuais de cadelas na patogênese do olho seco e na dinâmica da PIO como fator predisponente ao glaucoma, visto que na medicina veterinária, tais dados são escassos.

**Palavras-chaves:** afecções do sistema lacrimal; estrógeno; progesterona; patogênese do glaucoma; ceratoconjuntivite seca.

## ABSTRACT

To evaluate the influence of hormonal oscillation in healthy female dog in different phases of the estrous cycle on quantitative/qualitative tear physiology and on intraocular pressure. Eighty-four non-castrated bitches of different breeds were studied. The animals were divided in a double-blind random manner according to the phase of the estrous cycle, according to vaginal cytology findings and serum progesterone levels. Then, four experimental groups were formed: Anestrus Group - GA (n= 76 eyes) composed of anestrus female dog; Proestrus Group - GP (n= 36 eyes) composed of female dog in proestrus; Estrus Group - GE (n= 28 eyes) composed of female dog in estrus; Diestro Group - GD (n= 28 eyes) composed of diestrus female dog. All animals underwent the Schirmer tear test type-1 (TSL-1), tear film break-up time (TRFL) and intraocular pressure (IOP) measurement using rebound tonometry. No statistical differences were found in the TSL-1, TRFL and IOP tests in both eyes of female dog in different phases of the estrous cycle ( $p>0.05$ ), but animals belonging to the diestrus group showed lower means in TSL-1 in the eyes left eyes and the lowest TRFL averages were found in both eyes of anestrus dogs. The highest intraocular pressure values were found in the left eyes of anestrus female dogs. It is concluded that there was no influence of the estrous cycle of healthy chains on the quantitative and qualitative tear assessment and on IOP. The importance of composing studies that unveil the influence or not of sexual chain hormones on the pathogenesis of dry eye and on the dynamics of IOP as a predisposing factor to glaucoma is highlighted, given that in veterinary medicine, such data are scarce.

**Keywords:** disease of the lacrimal system; estrogen; progesterone; pathogenesis of glaucoma; keratoconjunctivitis sicca.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- “Box-plots” de distribuição dos valores em OD e O de: TLS-1 em mm/min, do TRFL em segundos e da PIO em mmHg, de 76 olhos de cadelas no anestro. 38
- Figura 2- “Box-plots” de distribuição dos valores em OD e O de: TLS-1 em mm/min, do TRFL em segundos e da PIO em mmHg, de 36 olhos de cadelas no proestro. 39
- Figura 3- “Box-plots” de distribuição dos valores em OD e O de: TLS-1 em mm/min, do TRFL em segundos e da PIO em mmHg, de 28 olhos de cadelas no estro. 40
- Figura 4- “Box-plots” de distribuição dos valores em OD e O de: TLS-1 em mm/min, do TRFL em segundos e da PIO em mmHg, de 28 olhos de cadelas no diestro. 41
- Figura 5- Linha A: Prevalência de células parabasais e intermediárias pequenas (anestro), aumento de 40x; Linha B: Predomínio de células epiteliais parabasais, intermediárias pequenas e grandes, e superficiais. Presença de neutrófilos e hemácias (proestro), aumento de 40x; Linha C: Predomínio de células superficiais com núcleos picnóticos ou células nucleadas. Neutrófilos ausentes (estro), aumento de 80x; Linha D: Presença de células intermediárias, parabasais e presença de neutrófilos (diestro), aumento de 40x. 42
- Figura 6- “Gráfico de barras” do valor da progesterona em ng/ml de cadelas no anestro, proestro, estro e diestro. 43

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1- Média e desvio padrão da idade de cadelas em diferentes fases do ciclo estral                   | 37 |
| Tabela 2- Valores de P para as variáveis oftálmicas em comparação com as diferentes fases do ciclo estral | 37 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                  |   |
|------------------|---|
| ACVO             | Colégio americano de oftalmologistas veterinários |
| ANOVA            | Análise de variância                              |
| ALT              | Alanina amino transferase                         |
| CCS              | Ceratoconjuntivite seca                           |
| CEUA             | Comitê de ética do uso de animais                 |
| CGR              | Células ganglionares da retina                    |
| CL               | Corpo Lúteo                                       |
| FA               | Fosfatase alcalina                                |
| FEA              | Fundação Educacional de Andradina                 |
| FSH              | Hormônio foliculoestimulante                      |
| FLPC             | Filme lacrimal pré-corneal                        |
| GnHR             | Hormônio liberador de gonadotrofinas              |
| LH               | Hormônio luteinizante                             |
| Ng/ml            | Nanograma por mililitro                           |
| Mm/min           | Milímetro por minuto                              |
| MMPS             | Metaloproteinases de matriz                       |
| Pg/ml            | Picograma por mililitro                           |
| PIO              | Pressão intraocular                               |
| RNA <sub>m</sub> | Ácido ribonucleico mensageiro                     |
| TCLE             | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido        |
| TGF- $\beta$     | Fator de transformação de crescimento beta        |

|       |                                    |
|-------|------------------------------------|
| TLS-1 | Teste lacrimal de Schirmer tipo 1  |
| TRFL  | Tempo de ruptura do filme lacrimal |
| TRH   | Terapia de reposição hormonal      |

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO GERAL</b>   | <b>16</b> |
| 1.1      | CERATOCONJUNTIVITE SECA (CCS)   | 18        |
| 1.1.1    | <b>Teste lacrimal de Schirmer tipo 1 (TLS-1)</b>  | <b>19</b> |
| 1.1.2    | <b>Tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL)</b>  | <b>20</b> |
| 1.1.3    | <b>Hormônios sexuais e a síndrome do olho seco</b>  | <b>20</b> |
| 1.2      | GLAUCOMA  | 21        |
| 1.2.1    | <b>Pressão intraocular (PIO)</b>  | <b>22</b> |
| 1.2.2    | <b>Hormônios sexuais e o glaucoma</b>   | <b>23</b> |
| 1.3      | FASE DO CICLO ESTRAL, CITOLOGIA VAGINAL E DOSAGEM SÉRICA DE PROGESTERONA  | 23        |
| 1.3.1    | <b>Proestro</b>   | <b>24</b> |
| 1.3.2    | <b>Estro</b>  | <b>25</b> |
| 1.3.3    | <b>Diestro</b>  | <b>26</b> |
| 1.3.4    | <b>Anestro</b>  | <b>26</b> |
| <b>2</b> | <b>CAPÍTULO 1- INFLUÊNCIA DO CICLO ESTRAL EM CADELAS HÍDIGAS, SOBRE TESTE LACRIMAL DE SCHIRMER-1, TEMPO DE RUPTURA DO FILME LACRIMAL E PRESSÃO INTRAOCULAR.</b> | <b>28</b> |
| 2.1      | RESUMO  | 29        |
| 2.2      | ABSTRACT  | 30        |
| 2.3      | INTRODUÇÃO  | 31        |
| 2.4      | MATERIAIS E MÉTODOS   | 32        |
| 2.4.1    | <b>Seleção de animais</b>   | <b>33</b> |
| 2.4.2    | <b>Procedimentos clínicos oftalmológicos</b>  | <b>33</b> |
| 2.4.3    | <b>Teste lacrimal de Schirmer tipo 1 (TLS-1)</b>  | <b>34</b> |
| 2.4.4    | <b>Tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL)</b>  | <b>34</b> |

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| <b>2.4.5</b> | <b>Tonometria de rebote</b>                  | <b>35</b> |
| <b>2.4.6</b> | <b>Citologia vaginal</b>                     | <b>35</b> |
| <b>2.4.7</b> | <b>Dosagem de progesterona</b>               | <b>35</b> |
| <b>2.5</b>   | <b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>                   | <b>36</b> |
| <b>2.6</b>   | <b>RESULTADOS</b>                            | <b>36</b> |
| <b>2.7</b>   | <b>DISCUSSÃO</b>                             | <b>43</b> |
| <b>2.8</b>   | <b>CONCLUSÃO</b>                             | <b>47</b> |
| <b>2.9</b>   | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>            | <b>48</b> |
| <b>3</b>     | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>                  | <b>54</b> |
|              | <b>REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL</b>       | <b>55</b> |
|              | <b>ANEXO A- NORMAS DA REVISTA VETERINARY</b> |           |
|              | <b>OPHTHALMOLOGY</b>                         | <b>61</b> |

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

O ciclo estral da cadela é dividido em quatro fases distintas, sendo essas: proestro, com duração média de 5-20 dias; estro, com duração aproximada de 5-15 dias; diestro, durando 50-80 dias e anestro, durando 80-240 dias. O termo diestro refere-se ao período que o corpo lúteo passa a ser funcional (Concannon, 2011). A cadela apresenta ciclos mais longos em comparação a outras espécies, com um extenso período de atividade lútea e uma longa fase de anestro (Concannon, 1993; Feldman; Nelson, 2004).

A correta detecção e acompanhamento das fases do ciclo estral é realizada através da junção de alguns parâmetros, sendo esses: observação dos sintomas reprodutivos e sinais anatômicos e fisiológicos, citologia vaginal, dosagem do nível sérico de progesterona, vaginoscopia e ultrassonografia abdominal (Crusco, 2022).

A citologia vaginal é um método eficaz para o diagnóstico, cuja coleta e preparo do material são fáceis, no entanto, a leitura da lâmina pode ser desafiadora; havendo a necessidade de estudos que determinem um padrão para as células (Reckers *et al.*, 2022). Dessa forma, a associação da citologia vaginal com a análise das concentrações séricas ou plasmáticas de progesterona deve ser utilizada para a correta identificação da fase do ciclo estral (Brugger *et al.*, 2011).

No cão doméstico o corpo lúteo (CL) é a única fonte de progesterona em cadelas prenhes e não prenhes; o perfil de secreção da progesterona é parecido em ambas as condições, até que haja um declínio acentuado da progesterona no último terço da fase lútea em cadelas gestantes, indicando o início da gestação. Conseqüentemente, a duração da fase lútea em fêmeas não prenhes excede o tempo em relação às prenhes (Kowalewski, 2012).

A ação da progesterona influencia diversos sistemas orgânicos. Como o diestro em cães é mais longo que nas demais espécies, Willson *et al.*, (2012) demonstraram que a progesterona pode influenciar também os valores de alguns exames laboratoriais. Dessa forma, a interpretação de alguns parâmetros laboratoriais devem ser realizada levando em consideração a fase o ciclo estral.

O estrógeno é um hormônio esteróide produzido pelo folículo ovariano, resultante do processo de conversão do colesterol em testosterona. Ocorre a ligação do hormônio luteinizante (LH) a receptores localizados nas células da teca interna. Por conseguinte, as células da granulosa possuem receptores do hormônio folículo estimulante (FSH) e, quando ativadas, sucede a conversão de testosterona em estradiol (Senger, 2005).

Durante as fases do ciclo estral ocorrem oscilações nos níveis hormonais. Assim, no proestro a cadela está sobre influência estrogênica, o estradiol atinge picos de 70 pg/ml antes do estro e a concentração de progesterona permanece em valores menores que 1 ng/ml (Concannon, 2011). No estro, há declínio nos níveis de estrógeno e aumento gradativo das concentrações de progesterona (Feldman; Nelson, 2004). No diestro, há aumento da concentração de progesterona que atinge valores de 15 a 90 ng/dl. Após esse período, a concentração de progesterona começa a diminuir gradativamente (Concannon, 1989). Okkens e Kooistra (2006) relataram que no anestro a concentração de progesterona atinge valores menores que 9,54 ng/dl.

A deficiência de andrógenos gera um ambiente pró inflamatório na superfície ocular, pois níveis específicos de andrógenos são necessários para manter a função secretória e antiinflamatória de todo o sistema da superfície ocular, incluindo as glândulas lacrimais e meibomiana. A redução dos níveis de andrógenos afeta a imunomeostase da conjuntiva, devido a redução da produção de fator de transformação de crescimento-  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), havendo menor detecção local de antígenos e consequente ativação de linfócitos efetores e inflamação local (Smith, 2005).

Há diversos estudos que citam a influência hormonal na pressão intraocular, como por exemplo: a queda da PIO durante a gestação na mulher, a maior incidência de glaucoma e aumento da pressão intraocular no pós menopausa, quando há diminuição do estrógeno e progesterona e por influência da terapia de reposição hormonal (Borges-Giampini, 2005).

Em mulheres gestantes, ocorre a diminuição da PIO, porém o mecanismo fisiológico não está completamente esclarecido, mas há um aumento na facilidade da

drenagem do humor aquoso, e tem sido suposto também que ocorra aumento da drenagem úveo-escleral (Tolunay *et al.*, 2016).

### 1.1 CERATOCONJUNTIVITE SECA (CCS)

A doença do olho seco, também conhecida como ceratoconjuntivite seca (CCS) é uma afecção oftálmica complexa que consiste em dois subtipos principais: A) olho seco com deficiência aquosa e B) doença do olho seco evaporativa, também conhecida como quantitativa e/ou qualitativa respectivamente, podendo ter acometimento unilateral ou bilateral (Gellat, 2003; Hisey; Galor; Leonard, 2023; Slatter, 2005).

Mulheres na menopausa e/ou pós menopausa apresentam declínio dos hormônios ovarianos, progesterona e estrogênio, e podem desenvolver a síndrome de Sjögren, enfermidade que leva ao olho seco, xerostomia e artrite reumatoide (Rischmueller; Tieu; Lester, 2016).

O filme lacrimal é considerado a primeira camada da superfície ocular (Slatter, 2005). A camada mais externa é a lipídica, produzida pelas glândulas de meibômio; a camada intermediária é a aquosa, produzida pela glândula lacrimal principal e pela glândula da terceira pálpebra; e em contato com o epitélio corneano está a camada de mucina, produzida pelas células caliciformes e epiteliais superficiais da conjuntiva (Moore, 1999).

O CCS é uma oftalmopatia que acomete principalmente os cães, com origem multifatorial, progressiva, podendo tornar-se crônica. Nessa espécie, normalmente é resultado de uma inflamação idiopática imunomediada das células T e B que leva à destruição da glândula lacrimal. Outras causas incluem: fármaco-induzida, congênita, endócrina, adenite lacrimal infecciosa (cinomose e leishmaniose), iatrogênica, traumática, neurogênica, após exposição à radiação e por hipoplasia congênita, dentre outras (Giuliano, 2013; Ofri *et al.*, 2009; Woodham-Davies, 2020).

Os sinais clínicos da CCS manifestam-se por: secreção ocular mucoide, blefaroespasma, hiperemia conjuntival, vascularização e pigmentação corneana, dor

ocular, ceratites ulcerativas únicas ou recorrentes e diminuição da acuidade visual (Herrera, 2008; Woodham-Davies, 2020).

As principais ferramentas para o diagnóstico são o teste lacrimal de Schirmer (TLS) e tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL), sendo o primeiro classificado em: leve, moderado e grave. Essa classificação, é fator determinante para avaliar o prognóstico da doença. Alguns pacientes com CCS qualitativa podem apresentar o TLS dentro dos valores de referência e diminuição dos valores no TRFL (Angelico *et al.*, 2011; Giuliano, 2013; Johnson; Murphy, 2005).

O tratamento clínico medicamentoso é o de eleição, incluindo fármacos imunomoduladores (ciclosporina, *tacrolimus*, *pimecrolimus*), lágrimas artificiais, antibióticos e antiinflamatórios (Pigato *et al.*, 2007). Hendrix *et al.*, (2011) fizeram uma comparação da eficácia entre ciclosporina 2% e *tacrolimus* 0,03%, ambos dissolvidos em óleo de oliva, resultando em um efeito superior do *tacrolimus* 0,03%. Em casos em que há insucesso no tratamento medicamento há a opções de terapêuticas cirúrgicas, como por exemplo: o transplante de glândulas salivares ou o transplante de células mesenquimais alogênicas (Lopes *et al.*, 2021).

### **1.1.1 Teste lacrimal de Schirmer tipo 1 (TLS-1)**

O TSL-1 é considerado padrão ouro para avaliar, de forma quantitativa, a produção aquosa do filme lacrimal pré corneano (FLPC). O teste mensura a produção basal e reflexa, do filme lacrimal incluindo a lágrima reflexa ao estímulo corneano e do nervo trigêmeo, sem a utilização de anestesia tópica (Dodi, 2015; Slatter, 2005).

Para a sua realização, são utilizadas tiras estéreis de papel absorvente que possuem em média 0,5 cm de largura e 4 cm de altura, sua extremidade possui cerca de 5mm e após ser dobrada é posicionada no saco conjuntival inferior, onde permanece durante 60 segundos e a produção é medida em milímetros por minuto (mm/min) (Herrera, 2008).

Os valores de referência considerados normais para TLS tipo I são de 15 a 25 mm/min. Valores entre 11 a 14 mm/min são sugestivos de CCS inicial ou subclínica;

entre 6 a 10 mm/min de CCS moderada, enquanto valores abaixo de 5 mm/min são considerados CCS grave (Maggio, 2019; Moore, 1999).

### **1.1.2 Tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL)**

O TRFL avalia de forma qualitativa o FLPC, o teste baseia-se na aplicação oftálmica de fluoresceína sódica a 0,5%, após, o examinador mantém as pálpebras do paciente abertas e inicia a observação com o auxílio de um biomicroscópio com lâmpada de fenda e filtro azul de cobalto; cronometrando-se o tempo decorrido a partir do último piscar até o aparecimento do primeiro ponto seco que se forma na córnea. O tempo adequado para que se haja a ruptura do filme lacrimal é de 20 segundos ou mais (Colitz, 2008; Jorge *et al.*, 2015).

No Brasil, Kobashigawa *et al.*, (2015) determinaram valores de referência para raças braquicefálicas saudáveis de 13,66 segundos.

### **1.1.3 Hormônios sexuais e a síndrome do olho seco**

Os andrógenos são hormônios esteroides precursores da síntese de estrógeno, e, através da ação da enzima aromatase, a testosterona perde um átomo de carbono sendo convertida em estradiol (Lucarelli; Martins; Forattini, 2013). Eles agem no epitélio acinar das glândulas sebáceas, cujas células contêm ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e proteínas receptoras de andrógenos em seus núcleos. As células acinares respondem aos andrógenos produzindo proteínas que aumentam a síntese e a secreção de lipídeos. A testosterona regula os genes na glândula lacrimal responsáveis pelo crescimento celular, proliferação, metabolismo, comunicação e transporte celular, assim como a ligação ao ácido nucleídeo, transdução de sinal e atividades de receptor (Yamagami *et al.*, 2002).

Na glândula meibomiana a produção, transporte e secreção de lipídeos é estimulada pelos andrógenos (Steagall *et al.*, 2002). E a sua disfunção resulta em déficit qualitativo do filme lacrimal (Hartley; Williams; Adams, 2006). Estudos

evidenciam que os andrógenos modulam a anatomia, fisiologia, sistema imune da glândula lacrimal em ratos, coelhos, hamster e humanos (Sullivan *et al.*, 2003).

Há várias condições que cursam com oscilações ou níveis diminuídos de andrógenos em seres humanos, como: pós menopausa, processo de envelhecimento, oscilação hormonal durante a menstruação, uso de fármacos antiandrogênicos, lactação, gravidez (Gorimanipalli *et al.*, 2023). Em cadelas as oscilações nos níveis de andrógenos são observadas durante as fases do ciclo estral, gestação e em pacientes ovariectomizados (Concannon, 2011).

Nessas situações, a imunonomeostase da superfície ocular pode estar afetada, levando a um estado de inflamação e aquiescência da glândula lacrimal. Níveis adequados de andrógenos estão correlacionados com a integridade da superfície ocular e do filme lacrimal (Smith, 2005).

A redução da função da atividade da glândula lacrimal no pós menopausa reforça a influência positiva no estrogênio na glândula, uma vez que, nesse período há redução dos níveis de estrogênio, e conseqüente tendência ao olho seco (Evans *et al.*, 2002). No entanto, alguns estudos ressaltam haver piora da função da glândula lacrimal com a terapia de reposição hormonal (TRH) (Schaumberg *et al.*, 2001).

Susuki e Sullivan (2005) relataram que o estrogênio regula positivamente citocinas pró-inflamatórias, incluindo MMP9, pelas células epiteliais da córnea humana, e essa secreção contribui para o desenvolvimento de inflamação da superfície ocular nas síndromes do olho seco. Mulheres submetidas às reposições hormonais com estradiol apresentaram mais citocinas inflamatórias bem como mRNAs de MMP 2,7 e 9 do que as tratadas com placebo.

## 1.2 GLAUCOMA

O glaucoma representa uma das principais afecções oftálmicas responsáveis por causar cegueira irreversível, sendo caracterizado por uma dolorosa neuropatia óptica, que tem, em comum, os níveis elevados de pressão intraocular. Ocorre uma perda

das células ganglionares da retina (CGR) e seus axônios, associados à degeneração da cabeça do nervo óptico (Gellat; MacKay, 2004). Nos mamíferos as CGR não se regeneram (Laha; Stafford; Huberman, 2017).

Os valores normais de pressão intraocular oscilam de acordo com a literatura consultada. Laus *et al.*, (1995) padronizaram valores normais da PIO de 12,2 a 24,2 milímetro de mercúrio (mmHg) com a tonometria de indentação pelo método de Schiötz. Outros valores encontrados de PIO na faixa de normalidade são de 15 a 25 mmHg, pela tonometria de aplanção e rebote (Carneiro-Filho, 2004).

O glaucoma canino é definido como primário, quando há anormalidade no ângulo iridocorneano, ou secundário, quando há uma doença subjacente envolvida. Em muitos casos não há cura e o paciente evolui para perda da visão, mesmo diante de onerosos tratamentos clínicos e cirúrgicos (Weinreb; Aung; Medeiros, 2014).

Os principais sinais clínicos observados são a buftalmia, injeção episcleral, hiperemia conjuntival, edema corneano difuso, midríase e reflexeos pupilares diminuídos, fraturas de descemet, atenuação vascular na retina dentre outras (Gelatt, 2003).

A terapêutica do glaucoma baseia-se em condutas clínicas associadas ou não a tratamentos cirúrgicos. As medicações visam diminuir a produção o humor aquoso ou melhorar a sua drenagem através de vias convencionais e não convencionais. Em muitos casos a terapia falha dentro de meses levando a uma cegueira irreversível, o que motivou os membros do Colégio americano de oftalmologistas veterinários (ACVO), a elencarem, como prioridade, pesquisas direcionadas ao tratamento do glaucoma canino (Komáromi *et al.*, 2019).

### **1.2.1 Pressão intraocular (PIO)**

A pressão intraocular PIO é resultado do balanço entre a produção do humor aquoso pelo corpo ciliar e a sua drenagem (Gum; MacKay, 2013). O aumento da PIO em cães, está principalmente relacionado a falha na drenagem do humor aquoso, do que a um aumento da sua produção (Broadwater *et al.*, 2008).

O tonômetro de rebote é um aparelho portátil, fácil de manusear, eficaz e pouco invasivo, devido à sutileza com que toca a córnea, porém é de custo elevado (Kontiola *et al.*, 2001). O aparelho possui uma probe esférica de aço revestida de plástico, sendo que o projétil é impulsionado em direção à córnea por uma mola e mantido flutuando no eixo correto por um campo magnético. Para a mensuração um microprocessador calcula a pressão intraocular em mmHg de acordo com o tempo de desaceleração do projétil ao tocar a córnea (Cervino, 2006).

Estudos comparativos entre a tonometria de rebote e de aplanção de Goldman mostraram que ambas sofrem interferência da espessura corneana (Martinez-de-la-Casa *et al.*, 2006) e a tonometria de rebote tem tendência a subestimar a PIO em cães (Leiva; Naranjo; Peña, 2006).

### **1.2.2 Hormônios sexuais e o glaucoma**

A influência dos hormônios sexuais na pressão intraocular tem sido o foco de diversos estudos (Chobanian *et al.*, 2003).

Níveis diminuídos de estrógeno e progesterona que ocorrem em mulheres na menopausa correlacionam-se ao maior risco de desenvolvimento do glaucoma (Hulsman *et al.*, 2001). Em humanos, há receptores de estrógeno em todo olho, em especial na retina, e a expressão desses receptores podem ser influenciados pelo gênero, ciclo menstrual e idade (Sullivan, 2004).

## **1.3 FASE DO CICLO ESTRAL, CITOLOGIA VAGINAL E DOSAGEM SÉRICA DE PROGESTERONA**

As fases do ciclo estral canino são sucessivas e recorrentes, sendo denominadas de quatro a cinco, de acordo com a definição de diferentes autores em: proestro, estro, diestro e anestro (Silva; Lima, 2018).

As cadelas possuem início da atividade reprodutiva com idades variáveis, havendo influências da raça, escore corporal, dentre outras. As cachorras de pequeno porte, podem iniciar a puberdade de 6 e 10 meses, e as de grande, porte entre 8 e 24 meses (Kowalewski, 2012). O período entre dois cios é chamado de interestro, também sendo variável entre as raças, normalmente o período de intervalos é entre 5 a 12 meses (Concannon, 2011).

### 1.3.1 Proestro

A duração do proestro oscila entre 5 a 20 dias (Concannon, 2011). Nessa fase, iniciam-se os sintomas e sinais de cio na fêmea, ocorrendo edema vulvar e um secreção vaginal serosanguinolenta. Nessa fase, há recusa do macho pela fêmea (Romagnoli, 2017).

Na citologia vaginal do proestro observa-se que o epitélio sofre progressivamente um processo de queratinização, com modificação das características celulares. Nota-se a presença de células parabasais, intermediárias pequenas e grandes, superficiais, neutrófilos e eritrócitos (Vannucchi; Satzinger; Santos, 1997). No início, há uma população de vários tipos de células epiteliais com grande variação na forma e núcleo e, conforme se aproximam do estro vão se tornando mais homogêneas e anucleadas (Reckers *et al.*, 2022).

O proestro é marcado pela influência estrogênica secretada pelas células da granulosa do folículo ovariano (Feldman; Nelson, 2004). Na fase folicular há liberação pelo centro tônico, localizado no hipotálamo, do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), de forma pulsátil e em pequenas amplitudes, o que desencadeia a liberação de FSH e LH, resultando no crescimento e desenvolvimento dos folículos ovarianos. A produção do estrógeno aumenta, há *feedback* positivo da secreção de GnRH, que por sua vez irá estimular o centro pré ovulatório no hipotálamo e aumentar a produção de LH (Senger, 2005)

Segundo Concannon (2011), a concentração sérica do estradiol aumenta gradativamente, com valores iniciais entre 5 a 15 pg/ml, antes do estro essa

concentração atingindo o pico de 70 pg/ml. O início do estro é marcado pelo declínio do estrógeno, que se mantém em valores basais até a próxima fase folicular. A concentração de progesterona permanece em níveis basais (1ng/ml) durante todo o proestro. Há relato de concentrações de progesterona obtidas no final do proestro e início do estro de 2,85ng/ml (Benetti; Toniollo; Oliveira, 2004).

O fim do proestro e início do estro são marcados pela elevação plasmática da progesterona, e, enquanto a fêmea evolui nas fases do ciclo estral, mais progesterona é liberada, enquanto há queda dos níveis de estrógeno (Feldman; Nelson, 2004).

### **1.3.2 Estro**

A duração média do estro é de 5 a 15 dias, e nesta fase a fêmea aceita o macho, ocorrendo a ovulação, maturação e fertilização (Concannon, 2011).

A citologia vaginal do estro é composta predominantemente por células superficiais e células anucleadas ou com núcleos picnóticos, e não há neutrófilos (Vannucchi; Satzinger; Santos, 1997). De acordo com Romagnoli (2017) a população de células é composta por mais de 50% de células epiteliais superficiais anucleadas.

O estro na cadela ocorre em resposta ao declínio da concentração plasmática de estrógeno, que precede o pico do LH e continua em ritmo decrescente durante toda a fase (Concannon, 2011). A concentração de estradiol tende a diminuir para valores basais (menores que 15 pg/ml) (Feldman; Nelson, 2004).

O início do estro é facilitado pelo aumento da progesterona resultante do pico de LH. A progesterona começa a se elevar antes do desenvolvimento do corpo lúteo, através da síntese e secreção pelas células foliculares que passaram por luteinização (Feldman; Nelson, 2004).

A ovulação ocorre em cerca de 2 a 3 dias após o pico de LH (Johnston; Kustritz; Olson, 2001). A concentração sérica de progesterona aumenta rapidamente acima de 1-3 ng/mL durante o pico pré-ovulatório de LH e atinge valores de 10-25 ng/mL, logo após ao término do estro (Concannon, 2011). Durante o estro os níveis de progesterona encontram-se em torno de 5,2ng/ml (Benetti; Toniollo; Oliveira, 2004).



Durante o anestro, ocorrem ondas curtas e espessadas de LH, e isso relaciona-se com um aumento abrupto do LH nas fases seguintes, induzindo: um pico de LH imediatamente antes do começo do proestro e outro pico que antecede o início do estro (Feldman; Nelson, 2004). Os níveis de progesterona sérica estão menores do que 0,1ng/ml (Concannon, 2011).

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Na medicina veterinária os estudos sobre a influência do ciclo estral de cadelas híginas, na análise quantitativa e qualitativa do filme lacrimal, bem como da pressão intraocular são escassos. O presente trabalho foi pioneiro na avaliação dessa correlação, mas entende-se que mais estudos são necessário para melhor elucidar a influência dos hormônios sexuais na cadela e sua influência da produção lacrimal quantitativa e qualitativa e na dinâmica da pressão intraocular.

## REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL

ANGÉLICO, G. T; RANZANI, J. J. T; BRANDÃO, C. V. S; SCHELLINI, S. A; PADOVANI, C. R; SERENO, M. G; CREMONINI, D. N. Transplante de glândulas salivares menores no tratamento da ceratoconjuntivite seca em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 63, n. 5, p. 1087-1092, 2011. DOI: 10.1590/S0102-09352011000500007.

BENETTI, A. H.; TONIOLLO, G. H.; OLIVEIRA, J. A. Concentrações séricas de progesterona, 17 b-estradiol e cortisol durante o final do próestro, estro e diestro gestacional em cadelas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 2, p. 471-478, 2004. DOI: 10.1590/S0103-84782004000200021.

BORGES-GIAMPANI, A. S. **Influência da terapia hormonal sobre a pressão ocular de mulheres na pós-menopausa**. 2005. 124 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

BROADWATER, J. J.; SCHORLING, J. J.; HERRING, I. P.; ELVINGER, F. Effect of body position on intraocular pressure in dogs without glaucoma. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 69, n. 4, p. 527-530, 2008. DOI: 10.2460/ajvr.69.4.527.

BRUGGER, N.; OTZDORFF, C.; WALTER, B.; HOFFMANN, B.; BRAUN, J. Quantitative determination of progesterone (P4) in canine blood serum using an enzyme-linked fluorescence assay. **Reproduction in Domestic Animal**, Berlin, v. 46, n. 5, p. 870-873, 2011. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2011.01757.x.

CARNEIRO-FILHO, L. Glaucoma. *In*: CARNEIRO-FILHO, L. **Oftalmologia veterinária: clínica e cirurgia**. São Paulo: Roca, 2004. p. 35-39.

CERVINO, A. Rebound tonometry: new opportunities and limitations of non-invasive determination of intraocular pressure. **British Journal of Ophthalmology**, London, v. 90, n. 12, p. 1444-1446, 2006. DOI: 10.1136/bjo.2006.102970.

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.

CONCANNON, P. W. Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. **Journal of Reproduction and Fertility. Supplements**, Oxford, v. 47 p. 3-27, 1993.

CONCANNON, P. W. Induction of fertile oestrus in anestrus dog by constant infusion of GnRH agonist. **Journal of Reproduction and Fertility. Supplement**, Oxford, v. 39, p. 149-160, 1989.

CONCANNON, P. W. Reproductive cycles of the domestic bitch. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 124, n. 3-4, p. 200-210, 2011. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2010.08.028.

COSTA, E. C. F.; LÉGA, E.; NEVES, L. Estimativa da fase do ciclo estral por citologia vaginal em cadelas (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758) da região de Ituverava-SP. **Nucleus Animalium**, Ituverava, v. 1, n. 2, p. 75-83, 2009.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO JR, J. L.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT JR, J. T.; ROCCELLA, E. J. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, Philadelphia, v. 42, n. 6, p. 1206-1252, 2003. DOI: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2Hypertension.

CRUSCO, S. E. Tópicos do ciclo estral em cadelas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 46, n. 4, p. 373-376, 2022.

DODI, P. L. Immune-mediated Keratoconjunctivitis sicca in dogs: current perspectives on management. **Veterinary Medicine**, Auckland, v. 6, p. 341-347, 2015. DOI: 10.2147/VMRR.S66705.

EVANS, V.; MILLAR, T. J.; EDEN, J. A.; EDEN, M. D. P.; WILLCOX, M. D. P. Menopause, hormone replacement therapy and tear function. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New York, v. 506, pt. B, p. 1029-1033, 2002. DOI: 10.1007/978-1-4615-0717-8\_145.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3. ed. St. Louis: Saunders, 2004. 1089 p.

GELLATT, K. N. Glaucoma do cão. *In*: GELLATT, K. N. **Manual de oftalmologia veterinária**. 4. ed. Barueri: Manole, 2003. p. 165-196.

GELATT, K. N.; MACKAY, E. O. Prevalence of the breed-related glaucomas in purebred dogs in North America. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 7, n. 2, p. 97-111, 2004. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2004.04006.x.

GIULIANO, E. A. Diseases and surgery of canine lacrimal secretory system. *In*: GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. (Eds.). **Veterinary ophthalmology**. 5. ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2013. p. 912-945.

GORIMANIPALLI, B.; KHAMAR, P.; SETHU, S.; SHETTY, R. Hormones and dry eye disease. **Indian Journal of Ophthalmology**, Mumbai, v. 71, n. 4, p. 1276-1284, 2023. DOI: 10.4103/IJO.IJO\_2887\_22.

GUM, G. G; MACKAY, E. O. Physiology of the eye. *In*: GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. (Eds.). **Veterinary ophthalmology**. 5. ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2013. p. 171-207.

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**, Oxford, v. 9, n. 1, p. 53-57, 2006. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2005.00437.x.

HENDRIX, D. V.; ADKINS, E. A.; WARD, D. A.; STUFFLE, J.; SKOROBOHACH, B. An investigation comparing the efficacy of topical ocular application of tacrolimus and cyclosporine in dogs. **Veterinary Medicine International**, New York, v. 2011, article 487592, p. 1-5, 2011. DOI: 10.4061/2011/487592.

HERRERA, D. Afecções da córnea. *In*: HERRERA, D. **Oftalmologia clínica em animais de companhia**. São Paulo: MedVet, 2008. p. 111-113.

HISEY, E. A.; GALOR, A.; LEONARD, B. C. A comparative review of evaporative dry eye disease and meibomian gland dysfunction in dogs and humans. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 26, p. 16-30, 2023. Supl. 1. DOI: 10.1111/vop.13066.

HOLLINSHEAD, F. K.; HANLON, D. W. Normal progesterone profiles during estrus in the bitch: A prospective analysis of 1420 estrous cycles. **Theriogenology**, New York, v. 125, p. 37-42, 2019. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.10.018.

HULSMAN, C. A.; WESTENDORP, I. C.; RAMRATTAN, R. S.; WOLFS, R. C.; WITTEMAN, J. C.; VINGERLING, J. R.; HOFMAN, A.; JONG, P. T. Is open-angle glaucoma associated with early menopause? The Rotterdam Study. **American Journal of Epidemiology**, Cary, v. 154, n. 2, p. 138-144, 2001. DOI: 10.1093/aje/154.2.138.

JOHNSON, M. E.; MURPHY, P. J. The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. **Cornea**, Hagerstown, v. 24, n. 7, p. 811-817, 2005. DOI: 10.1097/01.ico.0000154378.67495.40.

JOHNSTON, S. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; OLSON, P. N. S. **Canine and feline theriogenology**. Philadelphia: Saunders, 2001. p. 490-592.

JORGE, A. T.; HONSHO, C. S.; PEREIRA, L. F.; DIAS, L. G. G. G.; DIAS, F. G. G. Diferentes respostas ao tratamento clínico na ceratoconjuntivite seca em cães. **Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v. 11, n. 21, p. 764-776, 2015.

KOBASHIGAWA, K. K.; LIMA, T. B.; PADUA, I. R. M.; BARROS SOBRINHO, A. A. F.; MARINHO, F. A.; ORTÊNCIO, K. P.; LAUS, J. L. Ophthalmic parameters in adult Shih Tzu dogs. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 45, n. 7, p. 1280-1285, 2015. DOI: 10.1590/0103-8478cr20141214.

KOMÁROMY, A. M.; BRAS, D.; ESSON, D. W.; FELLMAN, R. L.; GROZDANIC, S. D.; KAGEMANN, L.; MILLER, P. E.; MOROI, S. E.; PLUMMER, C. E.; SAPIENZA, J. S.; STOREY, E. S.; TEIXEIRA, L. B.; TORIS, C. B.; WEBB, T. R. The future of canine glaucoma therapy. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 22, n. 5, p. 726-740, 2019. DOI: 10.1111/vop.12678.

KONTIOLA, A. I.; GOLDBLUM, D.; MITTAG, T.; DANIAS, J. The induction/impact tonometer: a new instrument to measure intraocular pressure in the rat. **Experimental Eye Research**, London, v. 73, n. 6, p. 781-785, 2001. DOI: 10.1006/exer.2001.1088.

KOWALEWSKI, M. P. Endocrine and molecular control of luteal and placental function in dogs: a review. **Reproduction in Domestic Animals**, Berlin, v. 47, p.19-24, 2012. Supl. 6. DOI: 10.1111/rda.12036.

KOWALEWSKI, M. P. Selected comparative aspects of canine female reproductive physiology. *In*: SKINNER, M. K. (Ed.). **Encyclopedia of reproduction**. 2. ed. Amsterdam: Academic Press, 2018. p. 682-691. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.20527-X.

KUSTRITZ, M. V. R. Vaginal cytology in the bitch and queen. *In*: SHARKEY, L. C.; RADIN, M. J.; SEELIG, D. (Eds.). **Veterinary cytology**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2020. Cap. 42, p. 552-558. DOI: 10.1002/9781119380559.ch42.

LAHA, B.; STAFFORD, B. K.; HUBERMAN, A. D. Regenerating optic pathways from the eye to the brain. **Science**, Washington-DC, v. 356, n. 6342, p. 1031-1034, 2017. DOI: 10.1126/science.aal5060.

LAUS, J. L.; GALERA, P. D.; SOUZA, M. S. B.; MORALES, A; ANDRADE, A. L. Padronização dos valores do “Teste da Lágrima de Schirmer modificado” e da “Tonometria de Indentação pelo método de Schiötz”, em cães da região de Jaboticabal-SP–Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 173-176, 1995.

LEIVA, M.; NARANJO, C.; PEÑA, M. T. Comparison of the rebound tonometer (ICare) to the applanation tonometer (Tonopen XL) in normotensive dogs. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 9, n. 1, p. 17-21, 2006. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2005.00429.x.

LOPES, T. V.; SOUZA, J. G. S. G.; SILVA, J. S.; RODRIGUES, J. C.; ALVARES, E. M.; LOPES, I. V.; SCHONS, S. V. Ceratoconjuntivite seca: revisão sistemática. **Research, Society and Development**, Itabira, v. 10, n. 8, article e56510817354, p. 1-8, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i8.17354.

LUCARELLI, A. P.; MARTINS, M. M.; FORATTINI, A. Inibidores da aromatase no tratamento de pacientes com câncer de mama = Aromatase inhibitors on the treatment of patients with breast cancer. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 88-91, 2013.

MAGGIO, F. Ocular surface disease in dogs part 2: diagnosis and treatment. **Companion Animal**, London, v. 24, n. 6, p. 319-328, 2019. DOI: 10.12968/coan.2019.24.6.319.

MARTINEZ-DE-LA-CASA, J. M.; GARCIA-FEIJOO, J.; VICO, E.; FERNANDEZ-VIDAL, A.; BENITEZ DEL CASTILLO, J. M.; WASFI, M.; GARCIA-SANCHEZ, J. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound and goldman tonometry. **Ophthalmology**, New York, v. 113, n. 12, p. 2156-2162, 2006. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.016.

MOORE, C. P. Diseases and surgery of the lacrimal secretory system. *In*: GELATT, K. N. **Veterinary ophthalmology**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott, 1999. Cap.16, p. 583-607.

OFRI, R.; LAMBROU, G. N.; ALLGOEWER, I.; GRAENITZ, U.; PENA, T. M.; SPIESS, B. M.; LATOUR, E. Clinical evaluation of pimecrolimus eye drops for treatment of canine keratoconjunctivitis sicca: a comparasion with cyclosporine A. **The Veterinary Journal**, London, v. 179, n. 1, p. 70-77, 2009. DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.08.034.

OKKENS, A. C.; KOOISTRA, H. S. Anestrous in the dog: a fascinating story. **Reproduction in Domestic Animals**, Berlin, v. 41, n. 4, p. 291-296, 2006. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2006.00702.x.

PIGATTO, J. A. T; PEREIRA, F. Q; ALMEIDA, A. C. V. R.; REDAELLI, R; FAGANELLO, C. S; FRANZEN, A. A. Ceratoconjuntivite seca em cães e gatos. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 35, p. s250-s251, 2007. Supl. 2.

RECKERS, F; KLOPFLEISCH, R; BELIK, V; ARLT, S. Canine vaginal cytology: a revised definition of exfoliated vaginal cells. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, v. 9, article 83403, p. 1-10, 2022. DOI: 10.3389/fvets.2022.834031.

RISCHMUELLER, M.; TIEU, J.; LESTER, S. Primary Sjögren's syndrome. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, Amsterdam, v. 30, n. 1, p. 189-220, 2016. DOI: 10.1016/j.berh.2016.04.003.

ROMAGNOLI, S. Top 5 reproduction concerns in dogs. **Clinician's Brief**, Tulsa, v. 15, p. 82-88, 2017.

SCHAUMBERG, D. A.; BURING, J. E.; SULLIVAN, D. A.; DANA, M. R. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. **Journal of the American Medical Association - JAMA**, Chicago, v. 286, n. 17, p. 2114-2119, 2001. DOI: 10.1001/jama.286.17.2114.

SENGER, P. L. **Pathways to pregnancy and parturition**. 2. ed. rev. Pullman: Current Conceptions, 2005. 373 p.

SILVA, L. D. M.; LIMA, D. B. C. Aspectos da fisiologia reprodutiva da cadela. *In*: CONGRESSO NORTE E NORDESTE DE REPRODUÇÃO ANIMAL, 9., 2018, Belém. **Anais [...]**. Belo Horizonte: Colégio Brasileiro de Reprodução Animal, 2018. p. 135-140.

SLATTER, D. **Fundamentos de oftalmologia veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2005. p. 686-706.

SMITH, R. E. Tear film complex: pathogenesis and emerging therapies for dry eyes. **Cornea**, Hagerstown, v. 24, n. 1, p. 1-7, 2005. DOI: 10.1097/01.icc.0000141486.56931.9b.

STEAGALL, R. J.; YAMAGAMI, H.; WICKHAM, L. A.; SULLIVAN, D. A. Androgen control of gene expression in the rabbit meibomian gland. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New York, v. 506, pt. A, p. 465-476, 2002. DOI: 10.1007/978-1-4615-0717-8\_65.

SULLIVAN, D. A.; BÉLANGER, A.; CERMAK, J. M.; BÉRUBÉ, R.; PAPAS, A. S.; SULLIVAN, R. M.; YAMAGAMI, H.; DANA, M. R.; LABRIE, F. Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient? **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 30, n. 11, p. 2413-2419, 2003.

SULLIVAN, D. A. Tearful relationships? Sex, hormones and aqueous-deficient dry eye. **Ocular Surface**, Philadelphia, v. 2, n. 2, p. 92-123, 2004. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70147-7.

SUZUKI, T.; SULLIVAN, D. A. Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. **Cornea**, Hagerstown, v. 24, n. 8, p. 1004-1009, 2005. DOI: 10.1097/01.icc.0000160973.04072.a5.

TOLUNAY, H. E.; ÖZCAN, S. C.; ŞÜKÜR, Y. E.; ÖZCAN, D. Ö.; ADIBELLI, F. M.; HILALI, N. G. Changes of intraocular pressure in different trimesters of pregnancy among Syrian refugees in Turkey: a cross-sectional study. **Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology**, Istanbul, v. 13, n. 2, p. 67-70, 2016. DOI: 10.4274/tjod.40221.

VANNUCCHI, C. I.; SATZINGER, S.; SANTOS, S. E. C. Técnica de citologia vaginal como método diagnóstico da fase do ciclo estral em cadelas. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 2, n. 9, p. 14-19, 1997.

WEINREB, R. N.; AUNG, T.; MEDEIROS, F. A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. **Journal of the American Medical Association - JAMA**, Chicago, v. 311, n. 18, p. 1901-1911, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.3192.

WILLSON, C. J.; CHANDRA, S. A.; KIMBROUGH, C. L.; JORDAN, H. L. Effect of estrous cycle phase on clinical pathology values in beagle dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, Baton Rouge, v. 41, n. 1, p. 71-76, 2012. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2011.00392.x.

WOODHAM-DAVIES, S. Keratoconjunctivitis sicca in dogs. **The Veterinary Nurse**, London, v. 11, n. 1, p. 19-23, 2020. DOI: 10.12968/vetn.2020.11.1.19.

YAMAGAMI, H.; SCHIRRA, F.; LIU, M.; RICHARDS, S. M.; SULLIVAN, B. D.; SULLIVAN, D. A. Androgen influence on gene expression in the meibomian gland. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New York, v. 506, pt. A, p. 477-481, 2002. DOI: 10.1007/978-1-4615-0717-8\_66.