



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

LAÍS TIEMI TUBONE

**CORRELAÇÃO ENTRE SENSIBILIDADE CORNEAL, TESTE DE
MENISCOMETRIA EM TIRAS E TESTE LACRIMAL DE SCHIRMER TIPO I EM
CÃES BRAQUICEFÁLICOS COM E SEM CERATOCONJUNTIVITE SECA
QUANTITATIVA**

ARAÇATUBA

2024

LAÍS TIEMI TUBONE

**CORRELAÇÃO ENTRE SENSIBILIDADE CORNEAL, TESTE DE
MENISCOMETRIA EM TIRAS E TESTE LACRIMAL DE SCHIRMER TIPO I EM
CÃES BRAQUICEFÁLICOS COM E SEM CERATOCONJUNTIVITE SECA
QUANTITATIVA**

Dissertação de Mestrado apresentado
à Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Medicina
Veterinária de Araçatuba, para
obtenção do título de mestre em
Ciência Animal.

Orientador: Prof. Titular Alexandre
Lima de Andrade

Araçatuba

2024

T885c Tubone, Laís Tiemi
Correlação entre sensibilidade corneal, teste de meniscometria em tiras e teste lacrimal de Schirmer tipo I em cães braquicefálicos com e sem ceratoconjuntivite seca quantitativa / Laís Tiemi Tubone. -- Araçatuba, 2024
50 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba
Orientador: Alexandre Lima de Andrade

1. Ceratoconjuntivite seca.. 2. Sensibilidade corneal.. 3. Braquicefálicos.. 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 LAÍS TIEMI TUBONE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL, DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA.

Aos 07 dias do mês de junho do ano de 2024, às 08:30 horas, no(a) Sala de aula nº 02 da Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LAÍS TIEMI TUBONE, intitulada **Correlação entre sensibilidade corneal, teste de meniscometria em tiras e teste lacrimal de schirmer tipo I em cães braquicefálicos com e sem ceratoconjuntivite seca quantitativa**. 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. Associada PAULA DINIZ GALERA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Medicina Veterinária / Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária - UnB. Após a exposição pela mestranda 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



AGRADECIMENTOS

À minha família que sempre me apoiaram nos estudos e na profissão. Meus pais Cecília Massumi Kido Tubone e Inácio Yoshikazu Tubone que sempre deram todas as condições para que me dedicasse à faculdade, residência e agora ao mestrado e minha irmã Patrícia que sempre me incentivou a buscar mais conhecimento e crescimento profissional. Amo vocês incondicionalmente.

Ao meu amor Vitor Yuji Miyashiro pela força que me deu todos os dias que precisei e por cuidar de mim e dos nossos gatos com tanto carinho. Você é meu porto seguro.

Ao professor Alexandre Lima de Andrade por aceitar me orientar e me guiar por toda jornada acadêmica. Desde estágios durante a graduação, iniciação científica, residência e agora no mestrado.

À toda equipe da Clínica OftalmoCenter Vet por me ajudarem no experimento e me incentivarem sempre que necessário. Agradecimento especial aos meus colegas Fabrício Mamede e Glauber Tasso por permitirem a realização do estudo nas dependências da clínica.

Não posso deixar de agradecer imensamente a Vitória Naves, Pamella Casemiro e Larissa Bomfim Polizel por sempre me auxiliarem nessa jornada. Não há como expressar minha gratidão por ter vocês em minha vida profissional e pessoal.

Aos meus amigos de Araçatuba que sempre me mandam boas energias e me fazem sorrir só de lembrar dos momentos juntos vividos. Vocês são minha família de coração. E aos meus amigos de Ribeirão Preto por terem me acolhido tão bem e feito de Ribeirão minha nova casa. Nada disso seria possível sem vocês.

Aos tutores por permitirem que seus filhos de quatro patas participassem do projeto de forma tão amável.

À Unesp de Araçatuba, onde realizei meu sonho de ser médica veterinária e continuei crescendo de forma que nunca imaginei.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 88887.931745/2024-00.

“Sonhos determinam o que você quer.

Ação determina o que você conquista.”

Aldo Novak

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi determinar se há diferença na sensibilidade corneal dos cães braquicefálicos com ceratoconjuntivite seca (CCS) antes e após 30 e 60 dias de tratamento, assim como comparar a sensibilidade corneal destes pacientes com pacientes hígidos. Foram utilizados 30 cães, sendo 3 da raça Buldogue Francês e 27 da raça Shih tzu. Os cães foram submetidos à avaliação oftálmica com auxílio de lâmpada de fenda, sendo realizados testes de estesiometria de Cochet-Bonnet (ECB), meniscometria em tiras (MT), Teste lacrimal de Schirmer tipo I (TLS-I) e Teste de tingimento pela fluoresceína sódica (TTF) para observação dos parâmetros compatíveis com CCS. Após a avaliação, os animais foram divididos em grupo controle (GC) (n = 17), quando o resultado do TLS-I foi maior que 15 mm/min e grupo tratado (GT) (n = 13), quando o resultado do TLS-I foi menor que 15 mm/min. Ainda, foram avaliados pelos testes de ECB e MT, nessa mesma ocasião. Para o GT, foi instituído tratamento da CCS com colírios anti-inflamatório, lacrimomimético e imunomodulador. Na reavaliação do GT, foram novamente realizados os exames de ECB, MT e TLS-I, após 30 (D30) e 60 dias (D60) de tratamento. No exame de ECB, foi encontrada diferença estatística entre os grupos D0 e GC e entre o D30 e GC ($p < 0,05$). No teste de MT, houve diferença estatística entre D0 e D30, D0 e D60, D0 e GC, D30 e GC e D60 e GC ($p < 0,05$). No TLS-I, foi observada diferença estatística entre D0 e D30, D0 e D60, D0 e GC, D30 e GC, e D60 e GC ($p < 0,05$). Dessa forma, conclui-se que pacientes braquicefálicos portadores de CCS apresentam menor sensibilidade corneal que os pacientes hígidos, porém, observou-se melhora progressiva deste parâmetro clínico ao longo de 60 dias de tratamento, corroborados pelos testes lacrimais de Schirmer tipo I e meniscometria em tiras.

Palavras-chave: ceratoconjuntivite seca; sensibilidade corneal; braquicefálicos.

ABSTRACT

The objective of the present study was to determine whether there is a difference in corneal sensitivity of brachycephalic dogs with keratoconjunctivitis sicca (KCS) before and after 30 and 60 days of treatment, as well as to compare the corneal sensitivity of these patients and healthy patients. There were used 30 dogs, 3 of the French Bulldog breed and 27 of the Shih Tzu breed. The dogs underwent ophthalmic evaluation with the aid of a slit lamp and Cochet-Bonnet esthesiometry (CBE), strip meniscometry test (SMT), Schirmer tear test I (STT-I) and fluorescein sodium (FST) test were performed to observe parameters compatible with KCS. After the evaluation, the animals were divided into a control group (CG) ($n = 17$), when the STT-I result were greater than 15 mm/min, or a treated group (TG) ($n = 13$), when the STT-I was less than 15 mm/min. Furthermore, they were evaluated by CBE and SMT at the same times. For the TG, KCS treatment was instituted with anti-inflammatory, lacrimomimetic and immunomodulatory eye drops. TG reassessment occurred after 30 (D30) and 60 days (D60) of treatment. In the CBE examination, a statistical difference was found between groups D0 and CG and between D30 and CG ($p < 0.05$). In the SMT, there was a statistical difference between D0 and D30, D0 and D60, D0 and CG, D30 and CG and D60 and CG ($p < 0.05$). In STT-I, a statistical difference was observed between D0 and D30, D0 and D60, D0 and CG, D30 and CG and D60 and CG ($p < 0.05$). Thus, it is concluded that brachycephalic patients with KCS have less corneal sensitivity than healthy patients, however, a progressive improvement in this clinical parameter was observed over 60 days of treatment, corroborated by STT-I and SMT.

Keywords: keratoconjunctivitis sicca; corneal sensitivity; brachycephalic.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL.....	10
1.1	CERATOCONJUNTIVITE SECA	14
1.2	TESTE LACRIMAL DE SCHIRMER TIPO I	17
1.3	ESTESIOMETRIA DE COCHET-BONNET	17
1.4	MENISCOMETRIA EM TIRAS	18
2	CAPÍTULO 1 - CORRELAÇÃO ENTRE OS TESTES DE SENSIBILIDADE CORNEAL, MENISCOMETRIA EM TIRAS E LACRIMAL DE SCHIRMER TIPO I EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS COM E SEM CERATOCONJUNTIVITE SECA QUANTITATIVA*	19
2.1	RESUMO	20
2.2	INTRODUÇÃO.....	21
2.3	MATERIAL E MÉTODOS	23
2.3.1	<i>Aspectos éticos.....</i>	<i>23</i>
2.3.2	<i>Seleção dos pacientes avaliados</i>	<i>23</i>
2.3.3	<i>Protocolos de tratamentos CCS quantitativa</i>	<i>23</i>
2.3.4	<i>Parâmetros oftálmicos estudados</i>	<i>24</i>
2.3.5	<i>Análise estatística.....</i>	<i>24</i>
2.4	RESULTADOS	25
2.5	DISCUSSÃO.....	29
2.6	CONCLUSÃO	33
2.7	CONFLITO DE INTERESSE	33
2.8	REFERÊNCIAS	33
	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL	36
	ANEXO A - NORMAS DA REVISTA VETERINARY OPHTHALMOLOGY....	39
	ANEXO B - ACEITE COMITÊ DE ÉTICA.....	50

1 INTRODUÇÃO GERAL

Diversas afecções oftálmicas são comumente atendidas na rotina clínica de pequenos animais, especialmente em cães de raças braquicefálicas (Sebbag; Sanchez, 2023; Sebbag *et al.*, 2023), devido a alterações anatômicas da região ocular e periocular. Esses animais têm sido cada vez mais difundidos ao redor do mundo e a falta de seleção genética facilita a ocorrência de alterações na conformação facial, craniana e ocular desses (Costa; Steinmetz; Delgado, 2021; Kobashigawa *et al.*, 2015).

Devido à alta frequência de atendimentos dessas raças na rotina clínica oftalmológica, denominou-se como síndrome ocular do braquicefálico o conjunto de alterações mais comuns que podem ser visualizadas nesses cães. Dentre estas incluem-se: macrobléfaro, lagofthalmia, entrópio de canto medial, epífora, cromodacriorreia, triquíase, diminuição de sensibilidade corneal, deficiência lacrimal quantitativa ou qualitativa e órbita rasa (Plummer, 2015; Sebbag; Sanchez, 2023). Assim, essas alterações predispoem o desenvolvimento de: ceratoconjuntivite seca, ceratites ulcerativas e/ ou ceratite pigmentar, uma vez que promovem inadequada distribuição ou evaporação precoce do filme lacrimal. Em relação às alterações cranianas, a órbita desses animais tende a ser mais rasa, levando a maior exposição do bulbo ocular, com exoftalmia e, frequentemente, gerando estrabismo (Cook; Peiffer; Landis, 2009; Gelatt, 2014).

Além disso, o formato de crânio e o excesso de pele facilitam o desenvolvimento de alterações palpebrais, como: entrópio de canto medial em pálpebra inferior, abertura excessiva da fissura palpebral (macrobléfaro), além de alterações no comprimento e formato dos ductos nasolacrimais, obstrução dos pontos lacrimais e desenvolvimento de epífora (Gelatt, 2014; Sebbag; Sanchez, 2023). Da mesma maneira, esses animais possuem predisposição a alterações ciliares, como: triquíases, distiquíases e cílios ectópicos (Cook; Peiffer; Landis, 2009; Gelatt, 2014; Sebbag; Sanchez, 2023).

O bulbo ocular, por sua vez, é composto pelas túnicas fibrosa, uveal e nervosa. A túnica fibrosa é dividida em duas porções, córnea e esclera, sendo a camada mais externa do bulbo ocular. Já a úvea é composta pela íris, corpo ciliar e coroide,

enquanto a túnica nervosa é mais interna, sendo formada pela retina e parte do nervo óptico. Nas raças braquicefálicas, a túnica fibrosa é a mais afetada, sendo a córnea a maior prejudicada pela exposição excessiva (Pippi; Gonçalves, 2009).

Pertencendo à porção anterior da túnica fibrosa, a córnea possui duas características que a tornam diferenciada, ser transparente e avascular. Ela pode ser dividida em quatro camadas: epitélio, estroma, membrana de Descemet e endotélio. No entanto, alguns autores consideram uma quinta camada mais externa, o filme lacrimal, uma vez que, mesmo que este não seja histologicamente visível, é uma camada fisiológica que auxilia na manutenção da saúde e integridade da córnea (Herrera, 2008; Pippi; Gonçalves, 2009).

O filme lacrimal está disposto pela superfície ocular e pode ser dividido em duas camadas, camada lipídica e camada muco-aquosa. Estudos humanos utilizando-se tomografia de coerência óptica (OCT) de alta resolução, sugerem uma espessura de 2 - 5,5 μm do filme lacrimal e, apesar de ainda não haver artigos tão precisos na medicina veterinária, assume-se que a espessura seja semelhante na espécie canina. Suas funções consistem em manter a superfície ocular uniforme, auxiliar na refração da luz, nutrir a córnea e fornecer oxigênio, remover corpos estranhos e proteger o bulbo ocular (Gelatt, 2014; Maggio, 2019a).

A camada lipídica do filme lacrimal é a mais externa, produzida pelas glândulas de Meibômio, tendo como função impedir a evaporação precoce da camada aquosa da lágrima, formar uma barreira na rima palpebral que impede o transbordamento da lágrima e fornecer proteção contra debris celulares (Davidson; Kuonen, 2004; Viñas *et al.*, 2019). A regulação da produção lipídica pelas glândulas de Meibômio ocorre através da modulação da síntese lipídica ou da maturação celular. Sabe-se que andrógenos regulam outras glândulas sebáceas e, em alguns estudos em ratos, coelhos e humanos, foram localizados receptores androgênicos mRNA em células acinares meibomianas. Dessa forma, há a hipótese que andrógenos estimulam a secreção meibomiana, enquanto estrógenos a reduzem (Davidson; Kuonen, 2004).

A camada muco-aquosa, consiste da união das porções aquosa com a de muco, onde, por meio de glicocalix, há contato direto com o epitélio corneal, facilitando a distribuição uniforme do filme lacrimal sobre a córnea e sua adesão. A porção aquosa é produzida pelas glândulas lacrimais principal e da terceira pálpebra,

enquanto a mucina é produzida pelas células caliciformes da conjuntiva ocular e epiteliais da córnea e conjuntiva. As principais funções desta camada consistem na lubrificação, nutrição e oxigenação da córnea, além de proteção, pois já foram identificadas substâncias antimicrobianas, como imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), lisozima e lactoferrina nessa porção (Davidson; Kuonen, 2004; Gelatt, 2014).

A secreção lacrimal da porção aquosa é mediada por reflexos neurais simpáticos e parassimpáticos das glândulas lacrimais que regulam sua produção em resposta a estímulos mecânicos, térmicos e químicos. O nervo responsável por essa detecção na superfície da córnea e conjuntiva é o trigêmeo. Além disso, estímulos nocivos na cavidade nasal, retina ou pele também podem aumentar a produção lacrimal (Maggio, 2019a). Hormônios andrógenos e estrógenos também modulam a secreção da glândula lacrimal. Em humanos com CCS ou síndrome de Sjögren, o andrógeno sistêmico aumenta a produção lacrimal, enquanto sua falta causa degeneração no tecido lacrimal, diminuição de seu volume total e das proteínas em sua composição. Já o efeito do estrógeno é controverso nas glândulas lacrimais, mas sua deficiência tem sido associada com desenvolvimento de CCS e degeneração da glândula lacrimal em alguns estudos, enquanto outros não demonstram relação da quantidade hormonal ao desenvolvimento da doença em humanos (Davidson; Kuonen, 2004).

Sobre a produção lacrimal do muco, as células caliciformes podem ser estimuladas a secretar a mucina através da histamina, imunocomplexos, antígenos ou ações mecânicas, como o próprio piscar. Além disso, ocorre controle neural direto e indireto, visto que nervos sensoriais simpáticos e parassimpáticos inervam a conjuntiva ao redor das células caliciformes. Dessa forma, estímulos na córnea e conjuntiva podem induzir indiretamente a secreção de muco, enquanto receptores muscarínicos e α -adrenérgicos presentes em células caliciformes imaturas podem regular diretamente sua secreção (Davidson; Kuonen, 2004; Maggio, 2019a).

A homeostase do filme lacrimal, assim como sua produção e renovação, ocorrem por integração de vários componentes: glândulas lacrimais, pálpebras e sua movimentação, glândulas de Meibômio, superfície ocular (córnea e conjuntiva), nervos sensoriais e motores (Davidson; Kuonen, 2004). A integridade das pálpebras e o piscar são fundamentais para a qualidade do filme lacrimal, visto que, a cada piscar,

uma nova camada de lágrima se espalha pela superfície ocular, uma nova camada lipídica se espalha sobre o filme lacrimal, o menisco lacrimal é renovado e ocorre liberação de mucina pela conjuntiva palpebral durante seu movimento pela córnea. A taxa de piscar varia conforme a espécie e, em cães, é de 3 a 5 por minuto. Isso pode variar com as condições ambientais, aumentando com baixa umidade, frio e altas velocidades de vento (Maggio, 2019a).

A quantidade de lágrima produzida pode ser medida pelos testes de Schirmer e de meniscometria em tiras. Os valores considerados normais para o teste lacrimal de Schirmer tipo I (TLS I), em que não se usa anestésico tópico, vão 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. Já em relação à meniscometria em tiras, valores abaixo de 5 mm/5 seg indicam diminuição do menisco lacrimal e, consequentemente, sugestivos de CCS quantitativa (Maggio, 2019b).

A camada corneal mais externa é o epitélio, do tipo estratificado escamoso não queratinizado, composto por 5 a 7 camadas celulares e possui cerca de 10 (0,4 a 0,8) nm de espessura. Suas células basais correspondem à camada mais interna, e, à medida que se superficializam, tornam-se aladas e, então, escamosas. O epitélio está em constante renovação e está ligado intimamente ao estroma pela lâmina basal, que possui hemidesmosmos (Herrera, 2008; Pippi; Gonçalves, 2009).

O estroma é a camada mais espessa da córnea, ocupando cerca de 90% de sua totalidade. É formado por ceratócitos dispostos em lâminas sobrepostas que permitem a entrada de 99% de luz, sem dispersão. Suas fibras colágenas são densas e não permitem a passagem de vasos sanguíneos, em condições normais. A matriz ao seu redor é composta por glicosaminoglicanos. Dessa maneira, o rearranjo das estruturas e o constante estado de deturgescência são de responsabilidade do epitélio e do endotélio da córnea, estruturas capazes, em condições normais, de controlar a entrada e saída de água através de canais fisiológicos, promovendo a transparência do estroma (Gelatt, 2014; Pippi; Gonçalves, 2009).

A porção mais profunda da córnea, é composta pela membrana de Descemet, que é produzida pelo endotélio e funciona como uma membrana basal para o mesmo, sendo uma membrana acelular, delgada e homogênea. É composta por fibrilas de

colágeno e apresenta capacidade elástica (Gelatt, 2014; Herrera, 2008;). O endotélio, por sua vez, é formado por uma camada de células hexagonais que possui regeneração lenta. O número de células decresce conforme o animal envelhece, chegando a até 50% da densidade celular de quando o paciente era jovem, o que pode ser um fator negativo para seu funcionamento, comprometendo a transparência corneal (Gelatt, 2014; Pippi; Gonçalves, 2009).

A inervação da córnea é exclusivamente sensitiva, composta pelo ramo oftálmico do nervo trigêmeo através de fibras não mielinizadas que penetram na córnea, em duas camadas. A mais superficial passa pela membrana basal e epitélio, tornando a córnea mais sensível ao toque e participando de sua proteção. Isso porque influencia no piscar do paciente, na produção lacrimal, na cicatrização corneal e na manutenção da saúde epitelial. Já a camada mais profunda passa acima da membrana de Descemet e é sensível a alterações da pressão intraocular (Pippi; Gonçalves, 2009). Através da microscopia confocal *in vivo*, Kafarnik, Fritsche e Reese (2008) demonstraram que as raças braquicefálicas possuem inervação corneal reduzida, quando comparada a raças mesocefálicas, apesar de não haver diferença estatística. Porém, Bolzanni et al. (2020) demonstraram haver diferença entre a estesiometria de cães braquicefálicos e não braquicefálicos. Dessa forma, há a teoria de que a baixa inervação corneal predispõe as raças braquicefálicas às úlceras de córnea, diminuição de cicatrização e às infecções de superfície ocular (Cook; Peiffer; Landis, 2009; Gelatt, 2014; Sebbag; Sanchez, 2023).

1.1 CERATOCONJUNTIVITE SECA

A ceratoconjuntivite seca (CCS), com elevada incidência em cães, caracteriza-se por inflamação crônica das glândulas lacrimais, córnea e conjuntiva decorrente da diminuição da quantidade ou qualidade de lágrima produzida. O ressecamento ocorre secundário à disfunção na dinâmica entre a secreção, distribuição, retenção e drenagem do filme lacrimal (Herrera 2008; Galera, Laus; Oriá, 2009).

Esse acometimento tem como causa mais comum, ser imunomediada. Porém, são citadas em literatura, outras possíveis etiologias, como: congênita, metabólica,

infecciosa, fármaco-induzida, iatrogênica, neurogênica, após exposição à radiação, traumática e idiopática (Leandro *et al.*, 2018; Woodham-Davies, 2020).

Os animais acometidos apresentam como sinais clínicos: perda de brilho na superfície corneal, hiperemia conjuntival, secreção mucosa a mucopurulenta e vascularização corneal, tendo a intensidade da apresentação a depender da severidade do acometimento. A CCS gera dor ocular e, desta maneira, o blefarospasmo pode ser observado, assim como ceratites ulcerativas únicas ou recorrentes, e como sinal de cronicidade pode-se observar a presença de vascularização corneal e pigmentação deste tecido, podendo ocasionar a diminuição da acuidade ou perda visual (Galera, Laus; Oriá, 2009; Woodham-Davies, 2020).

Na fisiopatologia da CCS, ocorre um ciclo de retroalimentação causada pela inflamação. Seu mecanismo central é a hiperosmolaridade do filme lacrimal. Na CCS com baixa produção aquosa, a hiperosmolaridade é causada pela diminuição da quantidade de lágrima, enquanto no estresse evaporativo, é causada pela evaporação excessiva da porção aquosa da lágrima, que pode ter como causa doenças das glândulas de Meibomio. O mesmo pode ocorrer por distúrbios na superfície ocular, como alergias oculares, conjuntivite crônica, úlceras de córnea, toxicidade medicamentosa ou incongruência palpebral. A hiperosmolaridade estimula uma cascata de eventos que inclui ativação de proteínas quinase específicas (MAP quinases), vias de sinalização do fator nuclear κ B, fator de necrose tumoral alfa, proteases e citocinas inflamatórias. Essa cascata resulta no recrutamento e ativação de células inflamatórias, assim como ação de seus mediadores, o que leva a danos ao glicocálice e células produtoras de mucina, apoptose das células epiteliais superficiais e instabilidade do filme lacrimal. Já a instabilidade do filme lacrimal aumenta sua hiperosmolaridade, completando o ciclo da CCS. Dessa forma, sabe-se que todas as formas de CCS compartilham um núcleo inflamatório comum, mantendo o mesmo mecanismo fisiopatológico (Maggio, 2019a).

Como os sinais apresentados pelos pacientes são semelhantes a um quadro de conjuntivite bacteriana, muitas vezes ocorre subdiagnóstico da síndrome ou demora no diagnóstico e na instituição de tratamento corretos do paciente (Herrera, 2008). Favorecendo, assim, maior tempo de desconforto ao paciente e pior prognóstico devido ao avanço dos sintomas e aumento dos sinais de cronicidade.

Por assim ser, o diagnóstico rápido e preciso é importante para o sucesso do tratamento, baseando-se em sinais clínicos associados a exames específicos. Para avaliar a porção aquosa da lágrima, o teste lacrimal de Schirmer tipo I (TLS I), o teste lacrimal de Schirmer tipo II (TLS II) e a meniscometria em tiras são ferramentas importantes para o correto diagnóstico. Já para a determinação de deficiência qualitativa, onde se avaliam as porções lipídica e mucosa da lágrima, pode-se citar o tempo de ruptura de filme lacrimal, a utilização da coloração com rosa bengala e a interferometria utilizando-se o aparelho OSA-Vet®, SBM Sistemi (Galera, Laus, Oriá, 2009; Maggio, 2019a).

O tratamento mais utilizado, tanto em medicina humana, quanto veterinária, é o clínico de forma tópica. O protocolo, por sua vez, varia de acordo com a gravidade do caso e causa primária da CCS. De forma geral, o tratamento inclui lacrimogênicos, lacrimomiméticos, antibacterianos tópicos e anti-inflamatórios esteroidais, quando não há úlcera de córnea. Tal associação tem como objetivo controlar ou interromper a cascata inflamatória, diminuir a proliferação bacteriana e infecções secundárias, minimizar o desconforto do paciente, melhorar a lubrificação da córnea e estimular a produção lacrimal (Leandro *et al.*, 2018; Maggio, 2019b).

A utilização de imunomoduladores tem como objetivo suprimir a resposta inflamatória e controlar o sistema imune, nos casos de CCS imunomediada. A ciclosporina A (CsA), isolada do fungo *Tolypocladium inflatum* em 1976, é um imunomodulador, sendo o primeiro fármaco a ter efeito seletivo em células T. Em concentrações terapêuticas, inibe a ativação e proliferação dessas células, sem apresentar efeito citotóxico, através da ligação com dois receptores citoplasmáticos diferentes, chamados imunofilinas, com inibição da calcineurina. Esse fármaco tem também a capacidade de bloquear a transcrição de genes de citocinas em células T ativadas, inibindo a cascata inflamatória e sua retroalimentação, na fisiopatogenia da CCS (Barachetti *et al.*, 2015; Dodi, 2015). Este medicamento tem sido administrado topicamente sob a forma de pomada, em concentrações a partir de 0,2% ou colírio à base de óleo, em concentrações de 1 a 2%. Sua administração inicial pode ser realizada duas vezes ao dia e, em casos com respostas positivas ao tratamento, pode ser reduzida para uma vez ao dia. A resposta obtida varia conforme a condição inicial do olho tratado e os resultados podem ser observados após um a dois meses de

tratamento. É importante ressaltar que, se o tratamento for interrompido, os sinais clínicos retornarão (Dodi, 2015; Maggio, 2019b).

1.2 TESTE LACRIMAL DE SCHIRMER TIPO I

O TLS I avalia a quantidade da porção aquosa do filme lacrimal produzida em resposta à presença do papel de filtro no saco conjuntival, através do reflexo lacrimal dos nervos trigêmeo e facial. O papel filtro do exame possui, em média, 0,5 cm de largura e 4 cm de altura, tendo uma aba de 5 mm em uma extremidade que é dobrada para que seja posicionada no saco conjuntival inferior, onde fica posicionado durante 60 segundos, sem instilação de anestésico, e a produção é medida em milímetros por minuto (mm/min) (Herrera, 2008).

1.3 ESTESIOMETRIA DE COCHET-BONNET

A estesiometria de *Cochet - Bonnet* é o exame realizado para medir o limiar de toque da córnea e, assim, sua sensibilidade. O estesiometro de *Cochet - Bonnet* é dotado de um filamento de nylon com diâmetro de 0,12 mm, e comprimento de 5 a 60 mm, exercendo pressões de 11 a 200 mg/0,0113mm² na superfície corneal, podendo estimular cerca de 100 terminações nervosas. Considera-se o estímulo positivo quando o paciente pisca, e o ideal é que a avaliação seja realizada mais de uma vez em cada olho, para confirmação (Herring *et al.*, 2005).

As medições iniciam-se com o filamento de nylon com 60 mm de comprimento, tocando a córnea em um ângulo de 90° até que o filamento se dobre levemente. Quanto mais longo o filamento, menor a pressão aplicada. Quando não há estímulo, diminui-se o filamento em 5 mm e toca-se novamente a córnea, até que haja reflexo corneal positivo ao piscar (Telle *et al.*, 2019; Wieser; Tichy; Nell, 2013).

É um exame de fácil execução, porém com variáveis que o influenciam, como umidade, temperatura local e pressão induzida pelo avaliador que realiza o exame (Wieser; Tichy; Nell, 2013).

1.4 MENISCOMETRIA EM TIRAS

A meniscometria em tiras é um exame lacrimal quantitativo que mede o menisco lacrimal, que, em humanos, corresponde a cerca de 75 - 90 % do volume aquoso da lágrima e se correlaciona positivamente com a produção lacrimal. Consiste em tiras feitas de rayon, acetato, náilon, náilon 66, nitrocelulose, vinil, polipropileno, polissulfona e polietersulfonas, que contêm um tubo central com 0,5 mm de largura e 100 µm de profundidade. Ao entrar em contato com o menisco lacrimal, a lágrima sobe pelo tubo central, mudando de cor, através de um corante azul. A tira é mantida em contato apenas com o menisco, durante 5 segundos, sem tocar na córnea ou conjuntiva, o que torna o exame mais rápido de ser realizado do que o teste de Schirmer, porém, mais minucioso, visto que não pode tocar outras estruturas do bulbo ocular (Maggio, 2019b; Miyasaka *et al.*, 2019; Rajaei *et al.*, 2018).

2 CAPÍTULO 1 - CORRELAÇÃO ENTRE OS TESTES DE SENSIBILIDADE CORNEAL, MENISCOMETRIA EM TIRAS E LACRIMAL DE SCHIRMER TIPO I EM CÃES BRAQUICEFÁLICOS COM E SEM CERATOCONJUNTIVITE SECA QUANTITATIVA*

Laís Tiemi Tubone¹; Murilo Ferraz¹; Alexandre L. de Andrade²

¹ Discente de pós-graduação, Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Faculdade de Medicina Veterinária, Campus de Araçatuba

² Professor Titular do Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária - Campus de Araçatuba, Unesp, São Paulo, Brasil

Rua Shirlei Chirieleison Lane, 100, Bloco Fiore, apartamento 13, Condomínio Giardino Botanic, CEP 14027-005, Ribeirão Preto, São Paulo; l.tubone@unesp.br; (55) (18) 981054443

* Citações e referências conforme as normas da revista Veterinary Ophtalmology (ANEXO A).

2.1 RESUMO

Objetivo: determinar se há diferença na sensibilidade corneal dos cães braquicefálicos com ceratoconjuntivite seca (CCS) antes e após 30 e 60 dias de tratamento com ciclosporina 1%, assim como comparar a sensibilidade corneal com pacientes hígidios.

Animais estudados: 30 cães, de duas raças, sendo 3 Buldogue Francês e 27 Shih-tzu.

Procedimentos: os pacientes foram submetidos aos testes de estesiometria de Cochet-Bonnet (ECB), meniscometria em tiras (MT), Teste lacrimal de Schirmer tipo I (TLS-I) e Teste de tingimento pela fluoresceína sódica (TTF), para observação dos parâmetros compatíveis com CCS. Com base no TLS-I, os animais foram agrupados em: grupo controle (GC) (n = 17), quando o resultado for maior que 15 mm/min, ou grupo tratado (GT) (n = 13), quando o resultado for menor que 15 mm/min. Ainda, os pacientes foram avaliados pelos testes de ECB e MT, na mesma ocasião. Para o GT, foi instituído tratamento da CCS com colírios anti-inflamatório, lacrimomimético e imunomodulador, sendo prescrita pomada de ciclosporina 1% a cada 12 horas. A reavaliação do GT ocorreu após 30 (D30) e 60 dias (D60) de tratamento.

Resultados: no exame de ECB, foi encontrada diferença estatística entre os grupos antes do tratamento (D0) e Controle e entre os de 30 dias (D30) e Controle ($p < 0,05$). No teste de MT, houve diferença estatística entre os grupos antes do tratamento (D0) e aos trinta dias (D30), antes e aos 60 dias (D0 e D60), antes do tratamento (D0) e GC, aos 30 dias (D30) e GC e aos 60 dias (D60) e GC ($p < 0,05$). No TLS-I, foi observada diferença estatística entre os grupos antes do tratamento (D0) e aos trinta dias (D30), antes e aos 60 dias (D0 e D60), antes do tratamento (D0) e GC, aos 30 dias (D30) e GC e aos 60 dias (D60) e GC ($p < 0,05$).

Conclusões: conclui-se que pacientes braquicefálicos portadores de CCS apresentam menor sensibilidade corneal que os pacientes hígidios, porém, observou-se melhora progressiva deste parâmetro clínico ao longo do tratamento, confirmando-se pelos testes lacrimais de Schirmer tipo I e meniscometria em tiras.

Palavras-chave: ceratoconjuntivite seca; sensibilidade corneal; braquicefálicos.

2.2 INTRODUÇÃO

Os cães de raças braquicefálicas são atendidos com frequência na rotina oftalmológica de pequenos animais, devido a alterações anatômicas oculares e perioculares ^{1,2,3}. Eles têm sido cada vez mais difundidos ao redor do mundo e a falta de seleção genética e cruzamentos indesejáveis acentuam alterações da conformação facial, craniana e ocular ^{4,5}. Assim, denominou-se como síndrome ocular do braquicefálico o conjunto de alterações que afetam a anatomia e fisiologia do aparato ocular. O formato do crânio e o excesso de pele favorecem o desenvolvimento de macrobléfaro, lagofthalmia, estrabismo, entropio de canto medial e triquíase de carúncula, além de alterações no comprimento e formato dos ductos nasolacrimais, obstrução dos pontos lacrimais e consequente ocorrência de epífora.^{2,6,7}. Tais alterações predispoem a ocorrências que repercutem sobre a superfície ocular, como a ceratoconjuntivite seca (CCS) por inadequada distribuição ou evaporação precoce do filme lacrimal, ceratites ulcerativas e/ou ceratite pigmentar^{7,8}. Ainda, esses animais possuem predisposição a alterações ciliares, como triquíases, distiquíases e cílios ectópicos ^{2,7,8}. Portanto, nas raças braquicefálicas, a túnica fibrosa do bulbo do olho é mais vulnerável pela sua exposição excessiva ⁹.

Já foi demonstrado que os pacientes braquicefálicos possuem menor densidade de fibras nervosas na córnea que outras raças, resultando em sensibilidade diminuída, quando comparada às raças meso e dolicocefálicas ^{10, 11, 12}. A inervação e sensibilidade corneais são importantes para a taxa de piscar, produção lacrimal, cicatrização e manutenção da saúde epitelial no geral ¹³.

A ceratoconjuntivite seca (CCS) caracteriza-se por inflamação crônica das glândulas lacrimais, córnea e conjuntiva decorrente da diminuição da quantidade ou qualidade de lágrima produzida tendo elevada incidência em cães. O ressecamento ocorre secundariamente à disfunção na dinâmica entre a secreção, distribuição, retenção e drenagem do filme lacrimal ^{14,15}. A incidência racial varia conforme a localização geográfica, porém, raças braquicefálicas como Shih-tzu, Bulldog Inglês, Bulldog Francês e Pug são frequentemente citadas em estudos brasileiros. ^{2, 16, 17,}
¹⁸ A etiologia é diversa, no entanto, a mais comum é imunomediada ^{19,20}. Perda de brilho da superfície corneal, hiperemia conjuntival e secreção mucosa a

mucopurulenta em intensidades variadas são sinais clínicos comuns. A doença gera desconforto ocular, podendo levar ao blefarospasmo e prurido, assim como a ceratites ulcerativas únicas ou recorrentes. Com a cronicidade, pode-se observar a presença de vascularização seguida de pigmentação corneal, com diminuição da acuidade ou perda visual ^{15,20}.

O diagnóstico rápido e preciso é fundamental para o sucesso terapêutico, baseando-se em sinais clínicos associados a exames específicos, sendo o teste ouro o lacimal de schirmer tipo I (TLS-I), que mede a quantidade de lágrima produzida pelo paciente, dentro de um minuto ^{15,21}. Novos estudos têm correlacionado o teste de meniscometria em tiras (MT) com o TLS-I ^{16, 22, 23}, citando o exame de MT, que mede o menisco lacrimal, que compõe cerca de 75 - 90% do volume lacrimal total, como uma boa opção diagnóstica a ser realizada para CCS quantitativa. Os valores considerados normais para o TLS-I variam de 15 a 25 mm/min. Valores entre 11 e 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. Já em relação ao teste de MT, valores abaixo de 5 mm/5 seg indicam diminuição do menisco lacrimal e, consequentemente, sugestivos de CCS quantitativa ^{16,21}.

O tratamento tópico é o mais empregado nas medicina humana e veterinária para o controle da CCS, e os protocolos adotados variam de acordo com a gravidade de cada caso e a causa primária. Na veterinária, inclui imunomoduladores, como a Ciclosporina A, e lacrimomiméticos como principais formas de tratamento, além de antibacterianos tópicos e anti-inflamatórios esteroidais, quando não há úlcera de córnea. Tal associação tem por objetivo controlar ou interromper a cascata inflamatória na glândula lacrimal, diminuir a proliferação bacteriana e infecções secundárias, minimizar o desconforto ocular, melhorar a lubrificação da córnea e estimular a produção lacrimal ^{19,21}.

Devido ao grande número de pacientes braquicefálicos atendidos na rotina clínica e à elevada recorrência de casos de CCS, este trabalho teve como objetivo determinar se há diferença na sensibilidade corneal dos cães braquicefálicos com CCS antes e após 30 e 60 dias de tratamento com ciclosporina 1%, assim como comparar a sensibilidade corneal de pacientes com CCS e pacientes hígdidos.

2.3 MATERIAL E MÉTODOS

2.3.1 Aspectos éticos

O estudo foi realizado com autorização expressa dos tutores/treinadores dos animais e do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, campus de Araçatuba (Processo n. 852/2023 – Anexo B). Os cuidados bioéticos foram seguidos de acordo com as normas da *Association for Research in Vision and Ophthalmology - ARVO* (*National Institutes of Health Publications* número 822-23: Revised 1985).

2.3.2 Seleção dos pacientes avaliados

Como critérios de inclusão para o presente estudo, foram selecionados cães das raças Shih-tzu e Buldogue Francês, classificados como braquicefálicos 24. Para o grupo controle (GC), foram selecionados apenas cães hígidos, sendo 3 cães da raça Buldogue Francês (2 machos e 1 fêmea) e 14 cães da raça Shih-Tzu (9 fêmeas e 5 machos). Para o grupo tratado (GT), foram selecionados 13 pacientes da raça Shih-Tzu (4 machos e 9 fêmeas) apresentando quando clínico compatível com CCS quantitativa e TLS I menor que 15 mm/min.

2.3.3 Protocolos de tratamentos CCS quantitativa

O tratamento preconizado foi realizado de acordo com a avaliação de cada caso. Nos pacientes do grupo controle (GC), quando indicado, foi prescrito uso de lacrimomiméticos. Os animais do GT receberam ciclosporina 1% sob a forma de pomada oftálmica ou colírio manipulado (Drogavet – Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil), a cada 12 horas e lacrimomiméticos em forma de colírio ou gel. Antibioticoterapia e colírios à base de corticosteroide foram prescritos de forma individualizada, dependendo da necessidade de cada paciente. Os animais do GT foram avaliados antes do tratamento (D0), aos 30 dias (D30) e aos 60 dias (D60) de tratamento.

2.3.4 Parâmetros oftálmicos estudados

Após a avaliação oftálmica com auxílio de lâmpada de fenda, todos os animais foram, também, avaliados utilizando-se os seguintes testes em sequência, realizados com 10 minutos de intervalo entre si, conforme descrito em literatura¹¹: estesiometria de Cochet-Bonnet (ECB), meniscometria em tiras (MT), Teste lacrimal de Schirmer tipo I (TLS-I) e Teste de tingimento pela fluoresceína sódica (TTF). A avaliação foi realizada pelo mesmo avaliador, na mesma sala de atendimento, climatizada com temperatura de 20°C, para minimizar variações ambientais na realização dos exames.

A ECB mensurou o limiar de sensibilidade da córnea ao toque. O filamento de náilon com diâmetro de 0,12 mm e comprimento de 5 a 60 mm, foi aplicado no centro da córnea em 3 estímulos consecutivos em cada comprimento, com a finalidade de induzir o reflexo de piscar. O filamento do estesiômetro era diminuído em 0,5 cm até ocorrer o reflexo e, assim, registrar-se o valor ²⁵. O estesiômetro de CB pode exercer pressões de 11 a 200 mg/0,0113mm² na superfície corneal, podendo estimular cerca de 100 terminações nervosas ²⁶.

Após 10 minutos, foi realizado o teste de MT, com a imersão de uma extremidade da tira de meniscometria (I-Tear; I-Med Pharma, Canadá) no menisco lacrimal, em sua região central, sem eversão da pálpebra inferior, mantendo-se a fita no local por 5 segundos. À medida que o menisco lacrimal era absorvido, o indicador de cor azul manchava a coluna central. A porção corada foi identificada imediatamente após os 5 segundos e o escore foi registrado em mm/5 s ²². Ato contínuo e, após 10 minutos, iniciou-se o TLS-I. O exame foi realizado com o posicionamento da tira (Stryps Vet, SynnVet, Brasil) durante 60 segundos no saco conjuntival e seu resultado foi registrado em mm/min ¹⁴.

2.3.5 Análise estatística

Foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk* para se avaliar a normalidade da distribuição dos dados, sendo adotado um nível de significância de 5%, com intervalo de confiança de 95%. Para comparação de médias entre mais de dois grupos com variáveis numéricas quantitativas de distribuição anormal, foi realizado o teste de

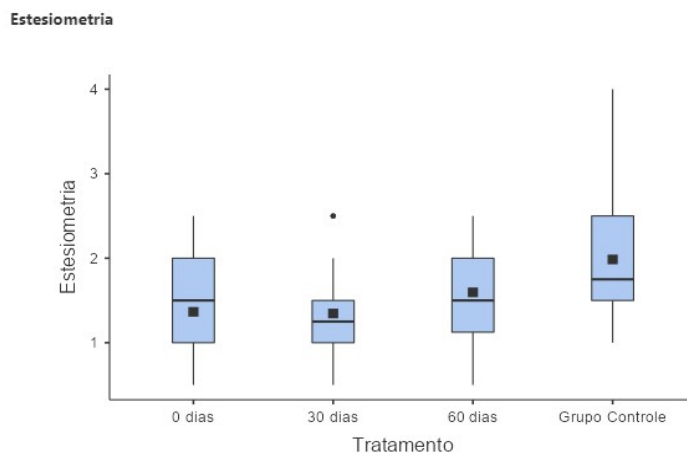
ANOVA e *Kruskal-Wallis*. Realizou-se, posteriormente, o teste de comparações múltiplas *Dwass-Steel-Critchlow-Flinger* em cada grupo analisado.

2.4 RESULTADOS

Foi identificada distribuição não gaussiana em todos os grupos ($p < 0,05$) na ECB.

A dispersão dos dados relativos ao teste de ECB estão demonstrados na Figura 1. A média no D0 foi de $1,37 \pm 0,593\text{cm}$ e mediana de 1,5cm. No D30, observou-se média de $1,35 \pm 0,562\text{cm}$ e mediana de 1,25cm. A média no D60 foi de $1,60 \pm 0,510\text{cm}$ e mediana de 1,5cm. No GC, a média foi de $1,99 \pm 0,754\text{cm}$ e mediana de 1,75cm.

Figura 1 - “Box-plots” de distribuição dos valores da estesiometria de CB, em “cm”, em 60 olhos de cães braquicefálicos com CCS nos dias 0, 30 e 60 de tratamento e sem CCS (grupo controle - GC).



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Tabela 1 - Comparações múltiplas *Dwass-Steel-Critchlow-Flinger* entre os grupos quanto ao teste ECB.

Momentos e Grupos	Valor de <i>p</i>
D0 x D30	0.996
D0 x D60	0.510
D0 x GC	0.020
D30 x D60	0.305
D30 x GC	0.005
D60 x GC	0.312

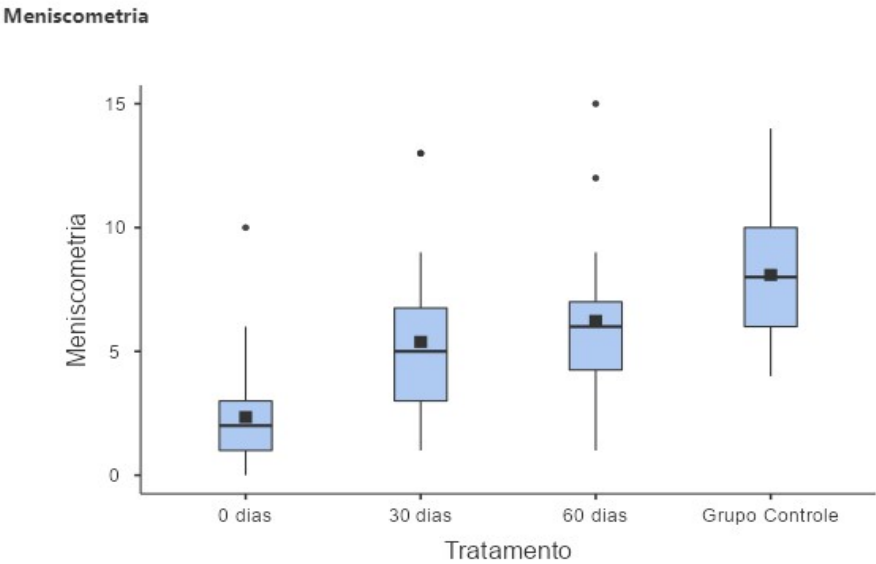
Legenda: ECB, estesiometria de Cochet-Bonnet; D0, antes do tratamento; D30, 30 dias de tratamento; D60, 60 dias de tratamento; GC, grupo controle.

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Identificou-se distribuição não gaussiana nos grupos D0 e D30 ($p < 0,05$) nos dados referentes à MT.

A dispersão dos dados relativos à MT está demonstrada na Figura 2, sendo medida em mm/5 seg. A média antes do tratamento (D0) foi de $2,35 \pm 2,21$ mm/5 seg e mediana de 2 mm/5 seg. Aos 30 dias (D30) observou-se média $5,38 \pm 3,19$ mm/5 seg e mediana de 5,0 mm/5 seg. A média aos 60 dias (D60) foi de $6,23 \pm 2,96$ mm/5 seg e mediana de 6,0 mm/5 seg. No GC a média foi de $8,09 \pm 2,29$ mm/5 seg e mediana de 8,0 mm/5 seg.

Figura 2 - “Box-plots” de distribuição dos valores da meniscometria, em mm/5 seg, em 60 olhos de cães braquicefálicos com CCS nos dias 0, 30 e 60 de tratamento e sem CCS (grupo controle - GC).



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Tabela 2 - Comparações múltiplas *Dwass-Steel-Critchlow-Flinger* entre os grupos quanto ao teste MT.

Momentos e Grupos	Valores de p
D0 x D30	<0.001
D0 x D60	<0.001
D0 x GC	<0.001
D30 x D60	0.552
D30 x GC	0.001
D60 x GC	0.018

Legenda: MT, meniscometria em tiras; D0, antes do tratamento; D30, 30 dias de tratamento; D60, 60 dias de tratamento; GC, grupo controle.

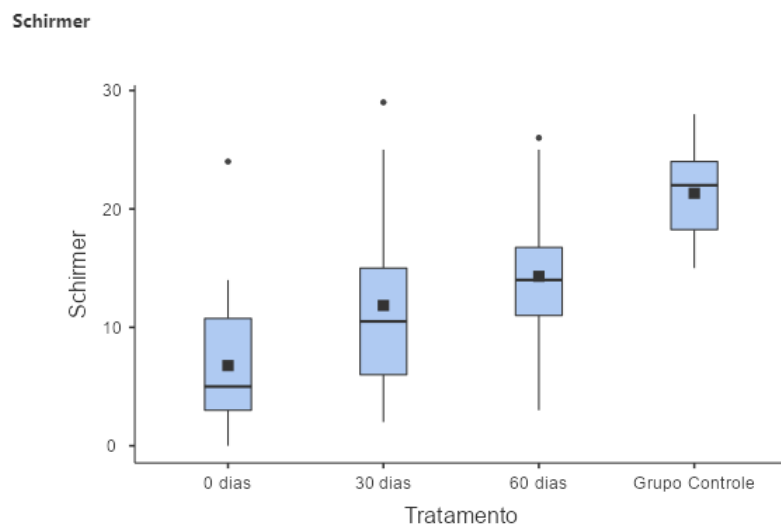
Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Identificou-se distribuição não gaussiana no GT no D0 ($p<0,05$) nos dados referentes ao TLS-I.

A dispersão dos dados relativos ao TLS-I encontra-se na Figura 3, sendo medida em mm/min. A média antes do tratamento (D0) foi de $6,77 \pm 5,74$ mm/min e

mediana de 5,0mm/min. Após 30 dias (D30) observou-se média $11,8 \pm 6,89$ mm/min e mediana de 10,5mm/min. A média aos 60 dias (D60) foi de $14,3 \pm 5,89$ mm/min e mediana de 14mm/min. No GC a média foi de $21,3 \pm 3,77$ mm/min e mediana de 22mm/min.

Figura 3 - “Box-plots” de distribuição dos valores do TLS-I, em mm/min, em 60 olhos de cães braquicefálicos com CCS nos dias 0, 30 e 60 de tratamento e sem CCS (grupo controle - GC).



Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

Tabela 3 - Comparações múltiplas *Dwass-Steel-Critchlow-Flinger* entre os grupos quanto ao TLS-I.

Momentos e Grupos	Valores de <i>p</i>
D0 x D30	0.024
D0 x D60	<0.001
D0 x GC	<0.001
D30 x D60	0,341
D30 x GC	<0.001
D60 x GC	<0.001

Legenda: TLS-I, teste lacrimal de Schirmer tipo I; D0, antes do tratamento; D30, 30 dias de tratamento; D60, 60 dias de tratamento; GC, grupo controle.

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

2.5 DISCUSSÃO

Foi observada diferença estatística entre as médias dos pacientes com CCS no D0 e o GC e entre o D30 e o GC, sugerindo que a ceratite gerada nos pacientes com CCS sem tratamento ou em sua fase inicial pode ser responsável pela diminuição da sensibilidade corneal, visto que, no D60, houve melhor resposta clínica e não houve diferença estatística em comparação aos pacientes sem CCS, demonstrando sensibilidade parecida. Os valores da média do GC foram semelhantes aos encontrados em outros estudos ^{11, 14} que obtiveram média de $1,8 \pm 0,5$ cm na estesiometria em 25 pacientes braquicefálicos, e $1,8 \pm 0,7$ cm em 50 cães da raça Shih-tzu ²⁷, porém, menores que os encontrados em 48 olhos de cães da raça Shih-tzu, cuja média encontrada foi de $2,395 \pm 0,071$ cm⁵. Todos os valores da ECB de cães braquicefálicos aqui encontrados foram menores que os valores relatados anteriormente em raças não braquicefálicas ($3,4 \pm 0,8$ cm) ¹¹. Já em relação aos pacientes com CCS, o resultado do D0 foi inferior ao relatado em outro estudo ²⁷, em que foi observada uma média de 2 cm em pacientes com CCS que não responderam de forma adequada ao tratamento com imunomoduladores, ou cujo tratamento não foi devidamente realizado por seus tutores.

No exame de MT, observou-se diferença estatística entre as médias dos pacientes com CCS no D0 e no D30; D0 e D60; D0 e GC; D30 e GC e D60 e GC conforme demonstrado na Tabela 2. Tais resultados sugerem que, após 30 dias de tratamento, houve melhora do quadro oftálmico dos pacientes e que se manteve aos 60 dias. Apesar da melhora, a diferença estatística, quando comparado o D30 e D60 ao GC, mostra que o menisco lacrimal não se equiparou aos pacientes saudáveis. Salienta-se que MT mede o menisco lacrimal, que corresponde a maior parte do volume lacrimal total, alojado ao longo da margem palpebral inferior, sem estimular sua produção, diferenciando-se do TLS-I^{22, 23, 28}. Já foi demonstrado que os valores da média de pacientes braquicefálicos neste exame foi de $7,4 \pm 2 \text{ mm/5s}$, sem diferença estatística em relação às raças não braquicefálicas ($7,3 \pm 2,4 \text{ mm/5s}$)¹¹. Já em cães da raça Shih-tzu saudáveis, a média descrita na literatura é de $7,5 \pm 3,5 \text{ mm/5s}$ ³. Tais resultados corroboram os encontrados nos pacientes braquicefálicos sem CCS desse estudo. Em outras pesquisas, foram observados valores da média da ordem de $10,01 \pm 2,35 \text{ mm/5s}$ ¹⁶, $9,66 \pm 2,15 \text{ mm/5s}$ ²³ e de $10,97 \pm 2,93 \text{ mm/5s}$ ²² na MT em pacientes hígidos de diversas raças com diferentes conformações cranianas, sendo próximos aos encontrados nesse estudo.

Já em relação aos pacientes com CCS no presente trabalho, os resultados encontrados no exame de MT corroboram os já existentes na literatura de $3,03 \pm 2,62 \text{ mm/5s}$ ¹⁶ e $8,66 \pm 3,52 \text{ mm/5s}$, $5,17 \pm 3,22 \text{ mm/5s}$ e $2,56 \pm 3,26 \text{ mm/5s}$, que correspondem a pacientes com CCS subclínica, moderada e severa, respectivamente²².

Ao se analisarem os resultados do TLS-I, observa-se diferença estatística entre as médias dos pacientes com CCS no D0 no D30; D0 e D60; D0 e GC; D30 e GC, e D60 e GC, conforme demonstrado na Tabela 3. Tais resultados sugerem que, após 30 dias de tratamento, houve melhora do quadro oftálmico de CCS, observada pela melhora dos sinais clínicos, como diminuição da secreção mucoide a mucopurulenta e hiperemia conjuntival, além da elevação da produção lacrimal. O mesmo foi mantido após 60 dias de tratamento, demonstrando eficácia do fármaco empregado com o protocolo instituído. Apesar da melhora clínica e ausência de diferença estatística entre os tempos de tratamento dos pacientes com CCS após 30 e 60 dias, o TLS-I não se equiparou com os pacientes hígidos deste estudo.

Foram descritos na literatura resultados de TLS-I de $22,75 \pm 3,88$ mm/min para cães saudáveis e de $6,10 \pm 4,44$ mm/min para cães com CCS¹⁶, similares aos obtidos neste estudo para cães do GC e antes do tratamento (D0), respectivamente. Diferenças entre os valores do TLS-I de cães de raças braquicefálicas ($20,1 \pm 3,4$ mm/min) e raças não braquicefálicas ($23,3 \pm 5,7$ mm/min) foram descritas na literatura¹¹. Foram relatadas médias de $26,145 \pm 0,803$ mm/min e $22 \pm 5,5$ mm/min ao serem avaliados olhos de Shih-Tzu saudáveis^{3,5}, dados semelhantes aos encontrados em estudo anterior²², que descreveram médias de $1,53 \pm 1,44$ mm/min, $6,71 \pm 1,34$ mm/min, $12,19 \pm 1,33$ mm/min, $20,25 \pm 3,58$ mm/min em pacientes portadores de CCS severa, CCS moderada, CCS subclínica e cães saudáveis, respectivamente.

Na literatura pré-existente, apesar da densidade de fibras nervosas corneais de cães de raças braquicefálicas ser menor do que em que raças mesocefálicas, não houve diferença estatística entre elas, diferente do encontrado em gatos, onde foi demonstrada diferença entre raças com diferentes conformações cranianas¹⁰. Por isso, sugere-se que sejam realizados novos estudos com uma maior população canina visto que, apesar de não haver diferença estatística, observou-se, em outro estudo¹¹ que a sensibilidade corneal das raças braquicefálicas na ECB é menor em relação às outras raças, assim como o TLS-1. Porém, no mesmo estudo¹¹, não foi encontrada diferença estatística entre o teste MT, comparando-se as raças, ou seja, houve diferença apenas nos exames em que há estímulo das fibras nervosas, durante sua realização.

A correlação entre o TLS-I, que é considerado padrão ouro para diagnóstico de CCS em cães, e o teste de MT já foi descrita, sendo a meniscometria um exame de elevadas sensibilidade e especificidade nestes pacientes^{16,22,23}. Dessa forma, os resultados aqui obtidos corroboram estes dados, visto que as diferenças encontradas entre os grupos estudados foram similares em ambos os testes. Isto permite sugerir que o teste MT pode ser uma boa opção para diagnóstico de CCS em cães que não toleram a execução do TLS-I, dentro de um minuto. Todavia, a MT exige maior cautela em sua execução, visto que a tira acoplada ao equipamento não pode tocar a superfície ocular a fim de não causar desconforto, dor e erros na leitura dos resultados.

Já houve relato da correlação da sensibilidade corneal, medida através da ECB, e da produção lacrimal através do TLS-1 em cães, vacas, cavalos, porquinhos

da índia, cabras, ovelhas, gatos e coelhos ²⁹, porém a autora cita a dificuldade na padronização para realizar a ECB, visto que depende da manipulação do aparelho pelo avaliador, do modelo do estesiômetro e de sua manutenção. Para serem minimizados os erros no presente estudo, a avaliação foi realizada pela mesma pessoa, utilizando sempre o mesmo aparelho. Em outro estudo ²⁷, há relato que os pacientes com CCS avaliados apresentaram baixa sensibilidade corneal na ECB, mas que não foi possível afirmar se a baixa sensibilidade é um evento isolado, precursor ou uma sequela da CCS em cães.

As menores sensibilidades corneal e conjuntival de pacientes humanos com CCS comparadas a pacientes hígidos já foram relatadas, assim como a melhora da sensibilidade após instituído tratamento com ciclosporina 0,05% tópica, duas vezes ao dia, após 3 e 6 meses de acompanhamento, avaliada pelo teste ECB. No mesmo estudo, o aumento da sensibilidade corneal foi diretamente proporcional ao aumento do TLS-I. Também foi observada, nos pacientes humanos com CCS, menor espessura dos nervos subepiteliais na córnea no exame de microscopia confocal *in vivo*, apesar de não ter havido diferença estatística em relação ao grupo controle ^{30,31}. Assim, os resultados obtidos na presente pesquisa, corroboram o já relatado em seres humanos, apesar da técnica de ECB ser considerada subjetiva para mensurar a sensibilidade corneal ²⁹.

Segundo já relatado anteriormente, em casos de conjuntivite aguda induzida em cães, há aumento da quantidade de lágrima produzida, mas com redução de sua qualidade (TRFL) e não há alteração na sensibilidade corneal dos pacientes. Também foi demonstrado que a quantidade de lágrima aumenta conforme há piora na gravidade da conjuntivite. Isso porque cresce o estímulo nocivo aos nervos da conjuntiva que contribuem para o caminho aferente do lacrimejamento, ativando a inervação das glândulas lacrimais ³³. Dessa forma, foi demonstrado que pode haver aumento da produção lacrimal sem aumento da sensibilidade corneal, especificamente.

2.6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados, conclui-se que pacientes braquicefálicos portadores de CCS apresentam menor sensibilidade corneal quando comparados aos pacientes hípidos e há melhora deste parâmetro clínico ao longo de 60 dias de tratamento. Porém, não se pode afirmar que tal melhora foi correlacionada com a melhora no TLS-I que ocorreu após instituído tratamento.

2.7 CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum dos autores possui conflito de interesse.

2.8 REFERÊNCIAS

- ¹ Lima, A. M. V., Chaves, N. S. T., do Amaral, A. V. C., de Miranda Moraes, J., & Alves, C. E. F. (2011). Produção lacrimal e densidade de células caliciformes conjuntivais em cães da raça Shih-tzu. *Ciência Animal Brasileira*, 12(2), 353-358.
- ² Sebbag, L., & Sanchez, R. F. (2023). The pandemic of ocular surface disease in brachycephalic dogs: The brachycephalic ocular syndrome. *Veterinary Ophthalmology*, 26, 31-46.
- ³ Sebbag, L., Silva, A. P. S., Santos, Á. P., Raposo, A. C. S., & Oriá, A. P. (2023). An eye on the Shih tzu dog: ophthalmic examination findings and ocular surface diagnostics. *Veterinary Ophthalmology*, 26, 59-71.
- ⁴ Costa, J., Steinmetz, A., & Delgado, E. (2021). Clinical signs of brachycephalic ocular syndrome in 93 dogs. *Irish Veterinary Journal*, 74(1), 1-8.
- ⁵ Kobashigawa, K. K., Lima, T. B., Padua, I. R. M., Barros Sobrinho, A. A. F. D., Marinho, F. D. A., Ortêncio, K. P., & Laus, J. L. (2015). Ophthalmic parameters in adult Shih Tzu dogs. *Ciência Rural*, 45, 1280-1285.
- ⁶ Plummer, C. E. (2015). Addressing brachycephalic ocular syndrome in the dog. *Today's Vet Pract*, 5, 2.
- ⁷ Cynthia S. Cook, Robert L. Peiffer, Mary L. Landis. (2009). Clinical basic science in *Small Animal Ophthalmology*.; 4 - 7.
- ⁸ Gelatt, K. N. (2014). Ophthalmic Structures. Em: *Essentials of Veterinary Ophthalmology*, (3 Ed.). Ed. Wiley-Blackwell. 12 - 39.

- ⁹ Pippi, N. L.; Gonçalves, G. F. (2009) Anatomofisiologia Ocular. Em: LAUS, J. L. *Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e em gatos*. ed. Roca. 1 – 11.
- ¹⁰ Kafarnik, C., Fritsche, J., & Reese, S. (2008). Corneal innervation in mesocephalic and brachycephalic dogs and cats: assessment using in vivo confocal microscopy. *Veterinary ophthalmology*, 11(6), 363-367.
- ¹¹ Bolzanni, H., Oriá, A. P., Raposo, A. C. S., & Sebbag, L. (2020). Aqueous tear assessment in dogs: impact of cephalic conformation, inter-test correlations, and test-retest repeatability. *Veterinary ophthalmology*, 23(3), 534-543.
- ¹² Barrett PM, Scagliotti RH, Merideth RE (1991) Absolute corneal sensitivity and corneal trigeminal nerve anatomy in normal dogs. *Progress in Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1: 245–254.
- ¹³ Labetoulle, M., Baudouin, C., Calonge, M., Merayo-Llodes, J., Boboridis, K. G., Akova, Y. A., Aragona, P., Geerling, G., Messmer, E. M. & Benítez-del-Castillo, J. (2019). Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta ophthalmologica*, 97(2), 137-145.
- ¹⁴ Herrera, D., & Ortiz, J. P. D. (2008). Afecções da córnea. *Oftalmologia clínica em animais de companhia*. (1 Ed.). MedVet Livros. 111 – 113.
- ¹⁵ Galera, P. D.; Laus, J. L.; Oriá, A. P. (2009) Afecções da túnica fibrosa. Em: *Oftalmologia Clínica e Cirúrgica em Cães e Gatos*, (1 Ed.) Ed. Roca, 77 – 79.
- ¹⁶ Nascimento, F. F., Passareli, J. V. G. C., Zulim, L. F. D. C., Silva, D. A., Giuffrida, R., Estanho, G. J. G., ... & Andrade, S. F. (2022). Comparison of strip meniscometry and Schirmer tear test results and tear film breakup time between healthy dogs and dogs with dry eye disease. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*.
- ¹⁷ Lopes, T. V., da Silva, J. S., Rodrigues, J. C., Alvares, E. M., Lopes, I. V., & de Vargas Schons, S. (2021). Ceratoconjuntivite seca: Revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(8), e56510817354-e56510817354.
- ¹⁸ Machado, V., & Mota, F. C. (2021). Estudo retrospectivo de ceratoconjuntivite seca (CCS) em cães atendidos no hospital veterinário de Uberlândia no período de 2008 a 2018 - estudo de caso. *ENCICLOPEDIA BIOSFERA*, 18(38).
- ¹⁹ Leandro, G., Sousa, L. A., Vieira, R., Ataíde, W., & Amaral, A. V. (2018). Ceratoconjuntivite seca em cães. *Enciclopédia Biosfera*, 15(28).
- ²⁰ Woodham-Davies, S. (2020). Keratoconjunctivitis sicca in dogs. *The Veterinary Nurse*, 11(1), 19-23.
- ²¹ Maggio, F. (2019). Ocular surface disease in dogs part 2: diagnosis and treatment. *Companion Animal*, 24(6), 319-328.

- ²² Miyasaka, K., Kazama, Y., Iwashita, H., Wakaiki, S., & Saito, A. (2019). A novel strip meniscometry method for measuring aqueous tear volume in dogs: clinical correlations with the Schirmer tear and phenol red thread tests. *Veterinary Ophthalmology*, 22(6), 864-871.
- ²³ Rajaei, S. M., Ansari mood, M., Asadi, F., Rajabian, M. R., & Aghajanpour, L. (2018). Strip meniscometry in dogs, cats, and rabbits. *Veterinary ophthalmology*, 21(2), 210-213.
- ²⁴ Packer, R. M., Hendricks, A., Tivers, M. S., & Burn, C. C. (2015). Impact of facial conformation on canine health: brachycephalic obstructive airway syndrome. *PloS one*, 10(10), e0137496.
- ²⁵ Telle, M. R., Chen, N., Shinsako, D., Kiland, J. A., Oikawa, K., Møller Trane, R., & McLellan, G. J. (2019). Relationship between corneal sensitivity, corneal thickness, corneal diameter, and intraocular pressure in normal cats and cats with congenital glaucoma. *Veterinary ophthalmology*, 22(1), 4-12.
- ²⁶ Herring, I. P., Bobofchak, M. A., Landry, M. P., & Ward, D. L. (2005). Duration of effect and effect of multiple doses of topical ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride in clinically normal dogs. *American journal of veterinary research*, 66(1), 77-80.
- ²⁷ Chen, T., & Powell, C. C. (2015). Effect of once daily topical 0.3% naltrexone on tear parameters and corneal sensitivity in dogs with uncontrolled keratoconjunctivitis sicca: a double-masked randomized placebo-controlled clinical trial. *Veterinary Ophthalmology*, 18(6), 497-501.
- ²⁸ Patel, S., & Wallace, I. (2006). Tear meniscus height, lower punctum lacrimale, and the tear lipid layer in normal aging. *Optometry and Vision Science*, 83(10), 731-739.
- ²⁹ Wieser, B., Tichy, A., & Nell, B. (2013). Correlation between corneal sensitivity and quantity of reflex tearing in cows, horses, goats, sheep, dogs, cats, rabbits, and guinea pigs. *Veterinary ophthalmology*, 16(4), 251-262.
- ³⁰ Hoşal, B. M., Örnek, N., Zilelioğlu, G., & Elhan, A. H. (2005). Morphology of corneal nerves and corneal sensation in dry eye: a preliminary study. *Eye*, 19(12), 1276-1279.
- ³¹ Toker, E., & Asfuroglu, E. (2010). Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea*, 29(2), 133-140.
- ³³ Sebbag, L., Soler, E. A., Allbaugh, R. A., & Mochel, J. P. (2020). Impact of acute conjunctivitis on ocular surface homeostasis in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 23(5), 828-833.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL

- BARACHETTI, L.; RAMPAZZO, A.; MORTELLARO, C. M.; SCEVOLA, S.; GILGER, B. C. Use of episcleral cyclosporine implants in dogs with keratoconjunctivitis sicca: pilot study. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 18, n. 3, p. 234-241, 2015. DOI: 10.1111/vop.12173.
- BOLZANNI, H.; ORIÁ, A. P.; RAPOSO, A. C. S.; SEBBAG, L. Aqueous tear assessment in dogs: impact of cephalic conformation, inter-test correlations, and test-retest repeatability. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 23, n. 3, p. 534-543, 2020. DOI: 10.1111/vop.12751.
- COOK, C. S.; JR, R. I. PEIFFER.; LANDIS, M. L. Clinical basic Science. *In*: PEIFFER, R. L.; PETERSEN-JONES, S. M. Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach. 4. ed. **Philadelphia: Saunders**, 2009. p. 4-12
- COSTA, J.; STEINMETZ, A.; DELGADO, E. Clinical signs of brachycephalic ocular syndrome in 93 dogs. **Irish Veterinary Journal**, London, v. 74, n. 1, article 3, p. 1-8, 2021. DOI: 10.1186/s13620-021-00183-5.
- DAVIDSON, H. J.; KUONEN, V. J. The tear film and ocular mucins. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 7, n. 2, p. 71-77, 2004. DOI:10.1111/j.1463-5224.2004.00325.x.
- 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.
- GALERA, P. D.; LAUS, J. L.; ORIÁ, A. P. Afecções da túnica fibrosa. *In*: LAUS, J. L. **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 77-79.
- GELATT, K. N. Ophthalmic structures. *In*: GELATT, K. N. (Ed.). **Essentials of veterinary ophthalmology**. 3. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2014. p. 12-39. DOI: 10.1002/9781118910337.ch2.
- HERRERA, D. H. Afecções da córnea. *In*: HERRERA, D. H. **Oftalmologia clínica em animais de companhia**. São Paulo: MedVet, 2008. p. 111-113.
- HERRING, I. P.; BOBOFCHAK, M. A.; LANDRY, M. P.; WARD, D. L. Duration of effect and effect of multiple doses of topical ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 66, n. 1, p. 77-80, 2005. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.77.

KAFARNIK, C.; FRITSCH, J.; REESE, S. Corneal innervation in mesocephalic and brachycephalic dogs and cats: Assessment using in vivo confocal microscopy.

Veterinary Ophthalmology, Oxford, v. 11, n. 6, p. 363-367, 2008. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2008.00659.x.

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.

LEANDRO, G. A.; SOUSA L. A. J.; VIEIRA, R. B.; ATAIDE, W. F.; AMARAL, A. V. C. Ceratoconjuntivite seca em cães. **Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v. 15, n. 28, p. 297-311, 2018. DOI: 10.18677/EnciBio_2018B119.

MAGGIO, F. Ocular surface disease in dogs part 1: aetiopathogenesis and clinical signs. **Companion Animal**, London, v. 24, n. 5, p. 240-245, 2019a. DOI: 10.12968/coan.2019.24.5.240.

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

MIYASAKA, K.; KAZAMA, Y.; IWASHITA, H.; WAKAIKI, S.; SAITO, A. A novel strip meniscometry method for measuring aqueous tear volume in dogs: clinical correlations with the Schirmer tear and phenol red thread tests. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 22, n. 6, p. 864-871, 2019. DOI: 10.1111/vop.12664.

PIPPI, N. L.; GONÇALVES, G. F. Anatomofisiologia ocular. *In*: LAUS, J. L. **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e em gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p 1-11.

PLUMMER, C. E. Addressing brachycephalic ocular syndrome in the dog. **Today's Veterinary Practice**, Gainesville, v. 5, n. 2, p. 20-25, 2015. Disponível em: <https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2016/06/T1503F01.pdf>. Acesso em: 2 abr. 2024.

RAJAEI, S. M.; MOOD, M. A.; ASADI, F.; RAJABIAN, M. R.; AGHAJANPOUR, L. Strip meniscometry in dogs, cats, and rabbits. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 21, n. 2, p. 210-213, 2018. DOI: 10.1111/vop.12486.

SEBBAG, L.; SANCHEZ, R. F. The pandemic of ocular surface disease in brachycephalic dogs: the brachycephalic ocular syndrome. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 26, n. S1, p. 31-46, 2023. DOI: 10.1111/vop.13054. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vop.13054>. Acesso em: 2 abr. 2024.

SEBBAG, L.; SILVA, A. P. S. M.; SANTOS, A; P. B.; RAPOSO, A. C. S.; ORIÁ, A. P. An eye on the Shih Tzu dog: ophthalmic examination findings and ocular surface diagnostics. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 26, n. S1, p. 59-71, 2023. DOI: 10.1111/vop.13022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vop.13022>. Acesso em: 2 abr. 2024.

TELLE, M. R.; CHEN, N.; SHINSAKO, D.; KILAND, J. A.; OIKAWA, K.; TRANE, R. M.; MCLELLAN, G. Relationship between corneal sensitivity, corneal thickness, corneal diameter, and intraocular pressure in normal cats and cats with congenital glaucoma. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 22, n. 1, p. 4-12, 2019. DOI: 10.1111/vop.12558.

VIÑAS, M.; MAGGIO, F.; D'ANNA, N.; RABOZZI, R.; PERUCCIO, C. Meibomian gland dysfunction (MGD), as diagnosed by non-contact infrared Meibography, in dogs with ocular surface disorders (OSD): a retrospective study. **BMC Veterinary Research**, London, v. 15, n. 1, article 443, p. 1-8, 2019. DOI: 10.1186/s12917-019-2203-3.

WIESER, B.; TICHY, A.; NELL, B. Correlation between corneal sensitivity and quantity of reflex tearing in cows, horses, goats, sheep, dogs, cats, rabbits, and guinea pigs. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 16, n. 4, p. 251-262, 2013. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2012.01069.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.

ANEXO A - NORMAS DA REVISTA *VETERINARY OPHTHALMOLOGY*

AUTHOR GUIDELINES

Sections

Veterinary Ophthalmology is a peer-reviewed, online, international journal that welcomes submission of manuscripts whose target audience includes Diplomates of the American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO) and the European College of Veterinary Ophthalmologists (ECVO), members of international ophthalmic societies and associations, academic researchers with interests in veterinary or comparative ophthalmology, specialists and general practitioners with an ophthalmology interest.

Veterinary Ophthalmology strives to serve as the primary journal for all articles pertaining to veterinary and comparative ophthalmology published worldwide. *Veterinary Ophthalmology* publishes original material relating to all aspects of clinical and investigational veterinary and comparative ophthalmology.

1. Submission and Peer Review Process

Once the submission materials have been prepared in accordance with the Author Guidelines, manuscripts should be submitted online at <https://mc.manuscriptcentral.com/vop>

For help with submissions, please contact the journal's Editorial Office at VOP.office@wiley.com

This journal does not charge submission fees.

Article Preparation Support

[Wiley Editing Services](#) offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for [Preparing Your Article](#) for general guidance about writing and preparing your manuscript.

Free Format submission

Veterinary Ophthalmology offers [Free Format submission](#) for a simplified and streamlined submission process. Before you submit, you will need:

- Your manuscript: this should be an editable file including text, figures, and tables, or separate files—whichever you prefer. All required sections should be contained in your manuscript, including abstract, introduction, methods, results,

and conclusions. Figures and tables should have legends. Figures should be uploaded in the highest resolution possible. If the figures are not of sufficiently high quality, your manuscript may be delayed. References may be submitted in any style or format, as long as it is consistent throughout the manuscript. Supporting information should be submitted in separate files. If the manuscript, figures or tables are difficult for you to read, they will also be difficult for the editors and reviewers, and the editorial office will send it back to you for revision. Your manuscript will be sent back to you for revision if the quality of English language is poor.

- An ORCID ID, freely available at <https://orcid.org>. *(Why is this important? Your article, if accepted and published, will be attached to your ORCID profile. Institutions and funders are increasingly requiring authors to have ORCID IDs.)*
- The title page of the manuscript, including:
 - Your co-author details, including affiliation and email address. *(Why is this important? We need to keep all co-authors informed of the outcome of the peer review process.)*
 - Statements relating to our ethics and integrity policies, which may include any of the following *(Why are these important? We need to uphold rigorous ethical standards for the research we consider for publication):*
 - Data availability statement
 - Funding statement
 - Conflict of interest disclosure
 - Ethical approval statement

Important: *Veterinary Ophthalmology* operates a double-anonymized peer review policy. Please anonymize your manuscript and supply a separate title page file.

Open Access

Veterinary Ophthalmology is a subscription journal that offers an Open Access option. You'll have the option to make your article open access after acceptance, which will be subject to an APC unless a waiver applies. Read more about [APCs here](#).

Preprint Policy

Please find the Wiley preprint policy [here](#).

Veterinary Ophthalmology will consider for review articles previously available as preprints. You may also post the submitted version of a manuscript to a preprint server at any time. You are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

This Journal operates a double-anonymized peer review process. Authors are responsible for anonymizing their manuscript in order to remain anonymous to the reviewers throughout the peer review process (see "Main Text File" below for more details). Since the journal also encourages posting of preprints, however, please note

that if authors share their manuscript in preprint form this may compromise their anonymity during peer review.

Data Sharing and Data Availability

Veterinary Ophthalmology expects data sharing. Review [Wiley's Data Sharing policy](#) where you will be able to see and select the data availability statement that is right for your submission.

Data Citation

Please review [Wiley's Data Citation policy](#).

Data Protection

By submitting a manuscript to or reviewing for *Veterinary Ophthalmology*, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication. Please review [Wiley's Data Protection Policy](#) to learn more.

Funding

You should list all funding sources in the Acknowledgments section. You are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the [Open Funder Registry](#) for the correct nomenclature.

Authorship

All listed authors should have contributed to the manuscript substantially and have agreed to the final submitted version. Review [editorial standards](#) and scroll down for a description of authorship criteria.

Author Pronouns

Authors may now include their personal pronouns in the author bylines of their published articles and on Wiley Online Library. Authors will never be required to include their pronouns; it will always be optional for the author. Authors can include their pronouns in their manuscript upon submission and can add, edit, or remove their pronouns at any stage upon request. Submitting/corresponding authors should never add, edit, or remove a coauthor's pronouns without that coauthor's consent. Where post-publication changes to pronouns are required, these can be made without a correction notice to the paper, following Wiley's Name Change Policy to protect the author's privacy. Terms which fall outside of the scope of personal pronouns (e.g. proper or improper nouns), are currently not supported.

ORCID

This journal requires ORCID. Please refer to [Wiley's resources on ORCID](#).

Reproduction of Copyright Material

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is your responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners. For more information visit [Wiley's Copyright Terms & Conditions FAQ](#).

The corresponding author is responsible for obtaining written permission to reproduce the material "in print and other media" from the publisher of the original source, and for supplying Wiley with that permission upon submission.

Title Page

The title page should contain:

- i. A brief informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations (see [Wiley's best practice SEO tips](#));
- ii. A short running title of less than 50 characters;
- iii. The full names of the authors;
- iv. The author's institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- v. Acknowledgments;
- vi. Conflicts of interest (if declared);
- vii. Ethical approval statement.

Important: *Veterinary Ophthalmology* operates a double-anonymized peer review policy. Please anonymize your manuscript and prepare a separate title page containing author details.

Main Text File

The main text file should be in Word or PDF format. As *Veterinary Ophthalmology* operates a double-anonymized peer review process, authors are required to provide an anonymized main text file upon initial submission. The anonymized version should have no obvious references or hints as to the authors' country or region. The laboratory/ institution/practice information should be removed from the anonymized version and written as "XXXX -anonymized for review-". Authors of manuscripts which proceed to revision stage will be asked to provide a deanonymized version, in addition to their anonymized version, upon submission of their revision.

Please note: It is no longer required to include the location of the manufacturer when providing manufacturer information (equipment, devices, and reagents).

Your main document file should include:

- A short informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations;
- Abstract structured (Objective; Animal Studied, Procedure(s), Results, and Conclusions);
- Six keywords (please ensure these are not already included within your title guidance on keywords creation is available on [Wiley Author Services](#));
- Main body: formatted as introduction, materials & methods, results, discussion and/or conclusion;
- References;
- Tables (each table complete with title and footnotes);
- Figure legends: Legends should be supplied as a complete list in the text. Figures should be uploaded as separate files (see below).

Reference Style

This journal uses AMA reference style. Review your [reference style guidelines](#) prior to submission. As *Veterinary Ophthalmology* offers Free Format submission, however, this is for information only and you do not need to format the references in your article. This will instead be taken care of by the typesetter.

Figures and Supporting Information

Figures, supporting information, and appendices should be supplied as separate files. You should review the [basic figure requirements](#) for manuscripts for peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements. View [Wiley's FAQs](#) on supporting information.

Embedded Rich Media

Veterinary Ophthalmology has the option for authors to embed rich media (i.e. video and audio) within their final article. These files should be submitted with the manuscript files online, using either the “Embedded Video” or “Embedded Audio” file designation. If the video/audio includes dialogue, a transcript should be included as a separate file. Maximum file size is 300 MB, and **the combined manuscript files, including video, audio, tables, figures, and text must not exceed 350 MB**. For full guidance on accepted file types and resolution please see [here](#).

Ensure each file is numbered (e.g. Video 1, Video 2, etc.). Legends for the rich media files should be placed at the end of the article.

The content of the video should not display overt product advertising. Educational presentations are encouraged.

Any narration should be in English, if possible. A typed transcript of any speech within the video/audio should be provided. An English translation of any non-English speech should be provided in the transcript.

All embedded rich media will be subject to peer review. Editors reserve the right to request edits to rich media files as a condition of acceptance. Contributors are asked to be succinct, and the Editors reserve the right to require shorter video/audio duration. The video/audio should be high quality (both in content and visibility/audibility). The video/audio should make a specific point; particularly, it should demonstrate the features described in the text of the manuscript.

Participant Consent: It is the responsibility of the corresponding author to seek informed consent from any identifiable participant in the rich media files. Masking a participant's eyes, or excluded head and shoulders is not sufficient. Please ensure that a consent form (<https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing/licensing-info-faqs.html>) is provided for each participant.

Peer Review

This journal operates under a double-anonymized [peer review model](#). Except where otherwise stated, manuscripts are peer reviewed by at least two anonymous reviewers and an Editorial Board Member. Papers will only be sent to review if the Editor-in-Chief determines that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

Authors may suggest potential reviewers that have expertise in the field and can provide an unbiased evaluation. Previous or current mentors, mentees, collaborators, colleagues, or personal relations are not suitable recommendations. Authors can also oppose reviewers who would have a conflict of interest in reviewing their manuscripts.

The reviewers' comments are reviewed by an Editorial Board Member who makes a recommendation on the suitability of the report for publication to the Editor-in-Chief, who makes the final decision. The editors reserve the right to seek consultation on appropriateness of study design, survey instruments, and methods used for statistical analysis of data.

Manuscripts that report studies that are otherwise scientifically sound may be rejected before or after peer review because they lack breadth of appeal, impact, or are outside the interest area of the journal. Likewise, studies that are simply additive to the literature and do not provide substantial discovery, mechanistic insight, challenge dogma, or highlight novel understanding are not likely to be considered suitable for publication.

Manuscripts that are poorly prepared or written or do not follow ethical guidelines will be returned without peer review. It is the authors' responsibility to submit manuscripts that are written in a style that enhances readability (clear, direct, concise, with appropriate grammar and spelling). Authors with limited experience in scientific writing in English are encouraged to seek assistance from professional editing services.

In-house submissions, i.e. papers authored by Editors or Editorial Board members of the title, will be sent to Editors unaffiliated with the author or institution and monitored carefully to ensure there is no peer review bias.

Wiley's policy on the confidentiality of the review process is [available here](#).

Appeals and Complaints

Authors may appeal an editorial decision if they feel that the decision to reject was based on either a significant misunderstanding of a core aspect of the manuscript, a failure to understand how the manuscript advances the literature or concerns regarding the manuscript-handling process. Differences in opinion regarding the novelty or significance of the reported findings are not considered as grounds for appeal. To raise an appeal, please contact the journal by email, quoting your manuscript ID number and explaining your rationale for the appeal. The editor's decision following an appeal consideration is final.

To raise a complaint regarding editorial staff, policy or process please contact the journal in the first instance. If you believe further support outside the journal's management is necessary, please refer to Wiley's Best Practice Guidelines on Research Integrity and Publishing Ethics.

Refer and Transfer Program

Wiley believes that no valuable research should go unshared. *Veterinary Ophthalmology* participates in Wiley's [Refer & Transfer program](#). If your manuscript is not accepted, you may receive a recommendation to transfer your manuscript to another suitable Wiley journal, either through a referral from the journal's editor or through our Transfer Desk Assistant.

Guidelines on Publishing and Research Ethics in Journal Articles

Veterinary Ophthalmology requires that you include in the manuscript details of ethical review board approvals, ethical treatment of human and animal research participants, and gathering of informed consent, as appropriate. You will be expected to declare all conflicts of interest, or none, on submission. Please review Wiley's policies surrounding [human studies, animal studies, clinical trial registration, biosecurity, and research reporting guidelines](#).

This journal follows the core practices of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#) and handles cases of research and publication misconduct accordingly (<https://publicationethics.org/core-practices>).

This journal uses iThenticate's CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. Read [Wiley's Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors](#) and [Wiley's Publication Ethics Guidelines](#).

Guidelines for Ethical Research in Veterinary Ophthalmology (GERVO)

The Journal reserves the right to decline to publish manuscripts that do not comply with the [Guidelines for Ethical Research in Veterinary Ophthalmology \(GERVO\)](#), such as the appropriate regulatory approval is not reported, the Journal has concerns about the welfare or treatment of animals used in the study, there is reason to believe that

animals have been subjected to unnecessary or avoidable pain or distress or the Journal has concerns about involvement of people in the study.

The Journal is not obliged to reveal the basis for such a decision.

The Journal may request further information about care and use of animals, or involvement of people, including evidence of regulatory approval or compliance with local regulations.

Ethical Approval Statement

We require that authors indicate during submission of their manuscript if the study required institutional or governmental approval in the jurisdiction in which it was conducted, and whether such approval was granted.

To confirm adherence to the journal's ethical policies, including compliance with the [Guidelines for Ethical Research in Veterinary Ophthalmology \(GERVO\)](#), authors must provide an Ethical Approval Statement. Please select (and edit accordingly) the most suitable Ethical Approval Statement from our templated statements available here: [Templates for Ethical Approval Statements](#). The finalized statement should be included in the Title Page.

Conflict of Interest

Veterinary Ophthalmology requires that all authors include a conflict of interest statement (this should be included in the Title Page). Any interest or relationship, financial or otherwise, that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or indirectly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include but are not limited to patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company.

If authors are unsure whether a past or present affiliation or relationship should be disclosed in the manuscript, they can query the editorial office at yop.office@wiley.com. The existence of a conflict of interest does not preclude publication in this journal. **If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this in the manuscript and at submission.** It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to list in the manuscript, and in the online submission system ALL pertinent commercial and other relationships.

2. Article Types

Article Type	Description	Word Guide (this is a suggested range and not prescriptive)	Abstract / Structure	Other Requirements
Original Articles	Including clinical studies (prospective and retrospective)	4,000 - 5,000	Yes, structured	Ethical Approval Conflict of Interest Statement
Review Articles	Papers which clarify, summarize and critically evaluate the current literature	4,000 - 5,000	Yes, unstructured	Conflict of Interest Statement
Case Reports	Case reports making a substantial contribution to ophthalmic knowledge	2,000 – 2,500 (with a recommendation of around 4 figures and between 18-20 references)	Yes, structured	Ethical Approval Conflict of Interest Statement
Viewpoint	Papers which challenge existing concepts or present an alternative interpretation of available information	2,000 – 2,500	Yes, unstructured	Conflict of Interest Statement
Brief Communications	Brief communications are used when the extent of the investigation or the findings do not warrant a full paper, but are still considered of value to the ophthalmic community	1,500 – 2,000 (with a recommendation of around 2 figures and between 10 - 12 references)	Yes, structured	Ethical Approval Conflict of Interest Statement
Letter to the Editor	Letters may cover a variety of topics	750 – 1,000 (including references and a recommendation of around 1-2 figures/tables)	No	Conflict of Interest Statement

3. After Acceptance

Wiley Author Services

When an accepted article is received by Wiley's production team, the corresponding author will receive an email asking them to login or register with [Wiley Author Services](#). You will be asked to sign a publication license at this point as well as pay for any applicable APCs.

Copyright & Licensing

You may choose to publish under the terms of the journal's standard copyright agreement, or Open Access under the terms of a Creative Commons License.

Standard [re-use and licensing rights](#) vary by journal. Note that [certain funders](#) mandate a particular type of CC license be used. This journal uses the CC-BY/CC-BY-NC/CC-BY-NC-ND [Creative Commons License](#).

Self-Archiving Definitions and Policies: Note that the journal's standard copyright agreement allows for [self-archiving](#) of different versions of the article under specific conditions.

Early View

Upon publication, articles are available as full text HTML or PDF in Early View prior to inclusion in an issue and can be cited as references using their Digital Object Identifier (DOI) number.

Proofs

Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email.

Article Promotion Support

[Wiley Editing Services](#) offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research – so you can help your research get the attention it deserves.

Author Name Change Policy

In cases where authors wish to change their name following publication, Wiley will update and republish the paper and redeliver the updated metadata to indexing

services. Our editorial and production teams will use discretion in recognizing that name changes may be of a sensitive and private nature for various reasons including (but not limited to) alignment with gender identity, or as a result of marriage, divorce, or religious conversion. Accordingly, to protect the author's privacy, we will not publish a correction notice to the paper, and we will not notify co-authors of the change. Authors should contact the journal's Editorial Office with their name change request.

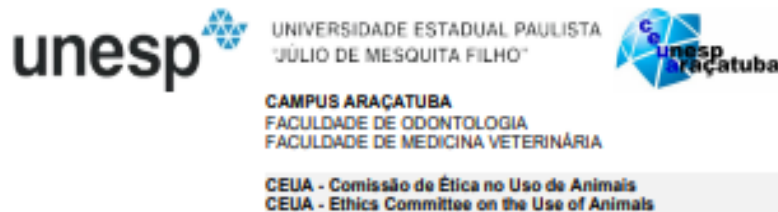
Correction to Authorship

In accordance with Wiley's [Best Practice Guidelines on Research Integrity and Publishing Ethics](#) and the [Committee on Publication Ethics](#)' guidance, *Veterinary Ophthalmology* will allow authors to correct authorship on a submitted, accepted, or published article if a valid reason exists to do so. All authors – including those to be added or removed – must agree to any proposed change. To request a change to the author list, please complete the [Request for Changes to a Journal Article Author List Form](#) and contact either the journal's editorial or production office, depending on the status of the article. Authorship changes will not be considered without a fully completed Author Change form. [Correcting the authorship is different from changing an author's name; the relevant policy for that can be found in [Wiley's Best Practice Guidelines](#) under "Author name changes after publication."]

Fonte:

<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/14635224/homepage/forauthors.html>

ANEXO B - ACEITE COMITÊ DE ÉTICA



CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Correlação entre sensibilidade corneal, teste de meniscometria em tiras e teste lacrimal de schirmer tipo I em cães braquicefálicos normais e com ceratoconjuntivite seca quantitativa**", Processo FOA nº 822-2023, sob responsabilidade de Alexandre Lima de Andrade apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 12 de Dezembro de 2023.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 01 de Abril de 2024.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 01 de Maio de 2024.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled "**Correlation between corneal sensitivity, meniscometry strip test and Schirmer tear test tipe I in normal brachycephalic dogs and those with quantitative keratoconjunctivitis sicca**", Protocol FOA nº 822-2023, under the supervision of Alexandre Lima de Andrade presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on December 12, 2023.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: April 01, 2024.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: May 01, 2024.

Prof. Dr. Fellippo Ramos Verri
Coordenador da CEUA
CEUA Coordinator

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
Rua José Bonifácio, 1193 - Vila Mendonça - CEP: 16015-050 - ARAÇATUBA - SP
Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua.foa@unesp.br