



CELESTE MARIA GANHÃO FIRMINO

**QUERATOCONJUNTIVITE SECA
QUANTITATIVA EM CÃES: ESTUDO
RETROSPETIVO**

Orientador: Prof.^a Doutora Ana Paula Resende

Universidade Lusófona- Centro Universitário de Lisboa

Lisboa

2023

CELESTE MARIA GANHÃO FIRMINO

**QUERATOCONJUNTIVITE SECA
QUANTITATIVA EM CÃES: ESTUDO
RETROSPETIVO**

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção
Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido
pela Universidade Lusófona- Centro Universitário de
Lisboa, no dia 29 de Junho 2023 com o Despacho de
Nomeação de Júri Nº 283/2023 de 14 de junho de 2023
com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Pedro Faísca por delegação da Prof^a
Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Prof.^a Doutora Tânia Raquel Santos

Orientadora: Prof.^a Doutora Ana Paula Resende

Universidade Lusófona- Centro Universitário de Lisboa

Lisboa

2023

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer a todos os professores e funcionários da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, em especial aos que contribuíram e acompanharam a minha formação académica.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Ana Paula Resende, pela orientação, por toda a disponibilidade demonstrada e por todos os conhecimentos que me transmitiu ao longo destes anos.

Ao meu co-orientador, Dr. Diogo Magno por todos os conhecimentos transmitidos durante o estágio e pela orientação durante esta dissertação.

A toda a equipa do Anicura Restelo Hospital Veterinário, obrigado por me terem recebido de braços abertos desde o primeiro dia, pela boa disposição e por todos os conhecimentos que me transmitiram. Foi um privilégio ter aprendido convosco.

À Associação de Jovens Agricultores Micaelenses, em especial à equipa médica por toda a disponibilidade demonstrada e pelos conhecimentos transmitidos.

Aos meus queridos pais, por me ajudarem chegar até aqui, sem vocês nada disto seria possível. Obrigado por todos os valores que me inculcaram e que fazem de mim a pessoa que sou hoje. Por estarem sempre presentes nos bons e nos maus momentos, pelo apoio incondicional e por me incentivarem a nunca desistir dos meus sonhos. Obrigado por tudo.

Aos meus avós, que já não poderão ver-me terminar esta etapa, mas sei que estarão muito orgulhosos onde quer que estejam. O que sou hoje também vos devo a vocês.

Ao meu irmão, cunhada e sobrinhos por estarem sempre presentes.

Ao Nuno, pela paciência, por estar sempre presente e me apoiar incondicionalmente em todos os momentos. Obrigado por tornares tudo mais fácil e melhor.

Aos meus tios Antónia e José, aos meus primos, Zélia, Tó, Margarida, Leonor e madrinha, por me acolherem sempre tão bem, por estarem sempre disponíveis para me ajudarem, a

qualquer hora, por me apoiarem nos bons e nos maus momentos. Sem o vosso apoio estes cinco anos não teriam sido tão fáceis e divertidos. Um obrigado é pouco por o que fizeram por mim ao longo destes anos.

Aos meus colegas, em especial à Mariana Chuva, Joana Paulino, Joana Oliveira, Sofia Monteiro, Marina Ledesma, Maria Nabais e Inês Barão por toda amizade ao longo destes anos e por todos os momentos e aventuras que vivemos.

Aos meus amigos, que estão sempre presentes e que sei que posso sempre contar para o bem e para o mal.

Aos meus colegas de estágio, Leonor Borges Ferreira, Joana Santos, Mariana Barbosa, Mariana Mansilha, Carla Figueiredo, Mariana António, Francisca Ferreira, Paulo Pina e Lourenço Prata que me acompanharam ao longo destes últimos meses e que sem eles não teria sido a mesma coisa.

Resumo

A queratoconjuntivite seca quantitativa, resulta da deficiência da porção aquosa do filme lacrimal. No cão, além de ser uma doença frequente, pode comprometer a visão e o bem-estar animal. Possui múltiplas causas descritas na literatura, sendo a etiologia imunomediada a mais comum. Pode ter uma apresentação uni ou bilateral. O diagnóstico é feito através dos sinais clínicos e do Teste lacrimal de Schirmer $<15\text{mm/min}$.

Este estudo retrospectivo teve como objetivo caracterizar os 222 cães diagnosticados com queratoconjuntivite seca quantitativa no Anicura Restelo Hospital Veterinário, entre 1 de Janeiro de 2018 a 31 de Dezembro de 2022.

Da população em estudo, os machos férteis e as fêmeas esterilizadas foram os mais acometidos com a doença. Houve uma maior prevalência de animais de raça Bulldog Francês, Shih-Tzu, Pug, Yorkshire Terrier e sem raça definida. A idade média ao diagnóstico foi de $7,41 \pm 3,94$, ocorrendo sobretudo em animais geriátricos, apresentando uma distribuição ocular predominantemente bilateral (59%). A etiologia mais frequente foi a imunomediada, constituiu 85,6% da amostra. O corrimento ocular foi o sinal clínico mais frequente e o tratamento foi instituído tendo em conta a gravidade e a sintomatologia, passou essencialmente pela administração de lacrimoestimulantes, lacromiméticos e quando necessário antibioterapia.

No presente estudo concluiu-se que, a queratoconjuntivite seca acomete tanto raças puras como raças indefinidas e afeta principalmente cães com idade mais avançada. Demonstrou-se ainda que as raças braquicéfalas Bulldog francês, Shih-Tzu e Pug são as mais afetadas por esta doença e também as mais predispostas à formação de queratite pigmentar e de úlceras de córnea. A maioria dos animais apresentou pior resposta ao tratamento apresentavam ao diagnóstico uma queratoconjuntivite seca severa.

Palavras-chave: queratoconjuntivite seca; filme lacrimal; teste lacrimal de schirmer; lacrimoestimulantes; imunomediada.

Abstract

Quantitative keratoconjunctivitis sicca results from deficiency of the aqueous portion of the tear film. In dogs, in addition to being a frequent disease, it can compromise vision and animal welfare. It has multiple causes described in the literature and the most common one is known as immune-mediated. It can have a unilateral or bilateral presentation and the diagnosis is made through clinical signs and the Schirmer tear test.

This retrospective study had the objective to characterize the 222 dogs diagnosed with quantitative keratoconjunctivitis sicca at the Anicura Restelo Veterinary Hospital, between January 1st, 2018 and December 31st, 2022. The study population shows fertile males and sterilized females were the most affected by the disease. There was a higher prevalence of French Bulldog, Shih-Tzu, Pug, Yorkshire Terrier and mixed breed animals. The average age at diagnosis was 7.41 ± 3.94 , occurring mainly in geriatric animals with a predominantly bilateral ocular distribution (59%).

The most frequent etiology was immune-mediated, constituting 85.6% of the sample. Ocular discharge was the most frequent clinical sign and treatment was instituted taking into account the severity and symptomatology, essentially involving the administration of lacrimation stimulants, lacromimetics and, when necessary, antibiotics as well.

In the present study it was concluded that keratoconjunctivitis sicca affects both purebred and undefined breeds and mainly affects older dogs are the main target of the illness. It had also been proved that the brachycephalic breeds French Bulldog, Shih-Tzu and Pug are the most affected by this disease and also the most predisposed to the formation of pigmentary keratitis and secondary corneal ulcers. Most of the animals that showed the worst response to treatment had severe keratoconjunctivitis sicca at diagnosis.

Keywords: keratoconjunctivitis sicca; tear film; Schirmer's tear test; tear stimulants; immune-mediated.

Abreviaturas e símbolos

AJAM- Associação de Jovens Agricultores Micaelenses

AINE- Anti-inflamatório não esteroide

BID- Duas vezes ao dia

CAMV- Centro de Atendimento Médico Veterinária

DM- Diabetes Mellitus

Et al- E outros, da locução latina *et alli*

FLPC- Filme lacrimal pré-corneano

IA- Inseminação Artificial

LA- Lágrima artificial

NC- Nervo craniano

N- Número total da amostra

OD- Olho direito

OE- Olho esquerdo

PVA- Álcool polivinílico

QCS- Queratoconjuntivite seca

STT- Teste lacrimal de Schirmer

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

TID- Três vezes ao dia

TSA- Teste de sensibilidade aos antibióticos

TFBUT- Teste de tempo de rutura do filme lacrimal

WHWT- West Highland White Terrier

Kg- Quilograma

mm- Milímetro

%- Percentagem

Índice

I: Relatório descritivo da casuística de estágio	12
1.1 <i>Anicura Restelo Hospital Veterinário</i>	12
1.2 <i>Associação dos Jovens Agricultores Micaelenses</i>	14
II: Revisão Bibliográfica	17
1. <i>Introdução</i>	17
1.1 <i>Anatomia do Globo Ocular</i>	17
1.2 <i>Anatomia e fisiologia do Sistema Lacrimal</i>	19
1.3 <i>Filme lacrimal pré corneal (FLPC)</i>	21
1.4 <i>Queratoconjuntivite seca (QCS)</i>	23
141 1	Patofisiologia 24
142 2 Etiologia	24
143 3 Sinais clínicos	28
144 4 Diagnóstico	29
145 5 Tratamento	31
1451 .1 Lacrimoestimulantes	32
1452 .2 Lacromiméticos:	33
1453 .3 Antibióticos:	35
1454 .4 Corticosteróides:	35
1455 .5 Mucolíticos:	35
1456 .6 Tratamento cirúrgico:	36
III. Queratoconjuntivite Seca Quantitativa em cães: Estudo retrospectivo	37
1. <i>Objetivos</i>	37
2. <i>Materiais e métodos</i>	37
2.2 <i>Crítérios de seleção da amostra</i>	37
2.3 <i>Variáveis em estudo</i>	38
2.4 <i>Processamento de dados</i>	38
3. <i>Resultados</i>	39
3.1 <i>Caracterização da amostra em estudo</i>	39
311 1 Caracterização da amostra segundo o Género e o Estado Reprodutivo	39
312 2 Caracterização da amostra segundo a raça	40
313 3 Caracterização da amostra segundo a Idade ao Diagnóstico	40
314 4 Caracterização da amostra segundo a gravidade da doença	42
315 5 Caracterização da amostra segundo os sinais clínicos	44
316 6 Caracterização da amostra segundo a etiologia	45
317 7 Caracterização da amostra segundo o tratamento	46
318 8 Caracterização da amostra segundo a evolução clínica	47
4. <i>Discussão de resultados</i>	48
IV- Conclusão.....	57
V- Referências Bibliográficas	58

Índice de Tabelas

Tabela 1: Distribuição dos casos observados tendo em conta a espécie animal	13
Tabela 2: Casuística do estágio curricular tendo em conta o número de casos, a frequência absoluta e relativa por cada especialidade.....	14
Tabela 3: Distribuição da amostra pelo género e estado reprodutivo.	39
Tabela 4: Frequência absoluta das raças diagnosticadas com QCS observadas na amostra	40
Tabela 5: Caracterização da idade ao diagnóstico tendo em conta o género e o estado reprodutivo.	42
Tabela 6: Frequência Absoluta dos animais tendo em conta a sintomatologia	44
Tabela 7: Evolução clínica tendo em conta o tratamento prescrito e a gravidade da QCS.....	48

Índice de Figuras

Figura 1: Representação esquemática do Globo Ocular.....	18
Figura 2: Ilustração da superfície ocular canina	19
Figura 3: Sistema lacrimal do cão.	20
Figura 4: Representação esquemática da glândula lacrimal parietal, glândula da membrana nictitante e da estrutura do filme lacrimal.....	22
Figura 5: Execução do teste lacrimal de schirmer	30
Figura 6: Execução do teste com fenol vermelho, num porquinho-da-índia	30

Índice de gráficos

Gráfico 1. Frequência relativa dos animais observados tendo em conta a espécie	13
Gráfico 2: Distribuição da casuística do estágio curricular por especialidades.....	13
Gráfico 3: Distribuição de casos observados por área de intervenção.....	15
Gráfico 4: Número de casos observados por área de intervenção durante o estágio.....	16
Gráfico 5: Caracterização da amostra tendo em conta o género.	39
Gráfico 6: Caracterização da amostra segundo a idade ao diagnóstico de acordo com a faixa etária.....	41
Gráfico 7: A- Idade ao diagnóstico por género; B- Idade ao diagnóstico por estado reprodutivo	42
Gráfico 8: Caracterização da amostra segundo a gravidade da Queratoconjuntivite seca	43
Gráfico 9: Representação do número de casos tendo em conta a gravidade, olho afetado e o género.	43
Gráfico 10: Representação do número de casos de QCS tendo em conta as causas....	46

I: Relatório descritivo da casuística de estágio

O presente relatório é referente às atividades que a autora realizou durante o período de estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, que decorreu em duas instituições distintas com uma duração total de 6 meses.

A primeira parte no AniCura Restelo Hospital Veterinário dedicada à medicina de Animais de Companhia, com uma duração de quatro meses, tendo iniciado a 19 de Setembro de 2022 e finalizado a 20 de Janeiro de 2023.

A segunda parte foi realizada na Associação dos Jovens Agricultores Micaelenses dedicada à medicina de Espécies Pecuárias, durante dois meses, com início a 23 de Janeiro de 2023, tendo finalizado a 24 de Março de 2023.

1.1 Anicura Restelo Hospital Veterinário

O Anicura Restelo Hospital Veterinário é um hospital de referência, constituído por uma equipa multidisciplinar composta por médicos veterinários, enfermeiros e auxiliares. Os estagiários acompanham um médico veterinário durante 2 semanas, de forma a passar pelas diferentes especialidades, realizando turnos rotativos de 8 horas à exceção do turno da noite com duração de 16 horas.

Durante o período de estágio foi possível, passar pelas diferentes áreas de medicina de animais de companhia nomeadamente: Gastroenterologia; Endocrinologia; Neurologia; Oftalmologia; Oncologia; Imagiologia; Dermatologia; Cardiologia; Ortopedia; Cirurgia; Animais exóticos; Geriatria; Urologia; Reprodução e Comportamento.

Ao longo do estágio, a autora assistiu e participou em consultas, cirurgias e tratamentos médicos permitindo acompanhar inúmeros casos clínicos ajudando a desenvolver competências que serão fundamentais no futuro enquanto Médica Veterinária e a consolidar conhecimentos teóricos e práticos já adquiridos ao longo do curso.

A autora teve também a oportunidade de participar em várias formações dadas pelos médicos veterinários aos estagiários do hospital e também uma formação da *Royal Canin* realizadas para médicos veterinários, enfermeiros ou auxiliares.

A tabela 1 e o Gráfico 1 são referentes ao número total de casos tendo em conta a espécie animal. Tendo como base a tabela e o gráfico 1 a autora observou 406 animais, sendo que, a espécie canina foi a mais observada ao longo deste estágio, seguindo-se os

felídeos e os exóticos. Os exóticos incluem lagomorfos, cavídeos, psitacídeos e mustelídeos.

Tabela 1: Distribuição dos casos observados tendo em conta a espécie animal.

Espécie animal	Número absoluto de casos
Canídeos	294
Felídeos	105
Exóticos	7
Total	406

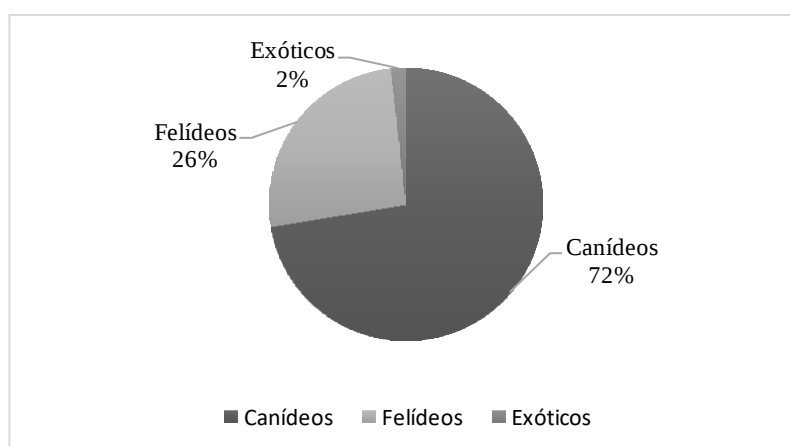


Gráfico 1. Frequência relativa dos animais observados tendo em conta a espécie.

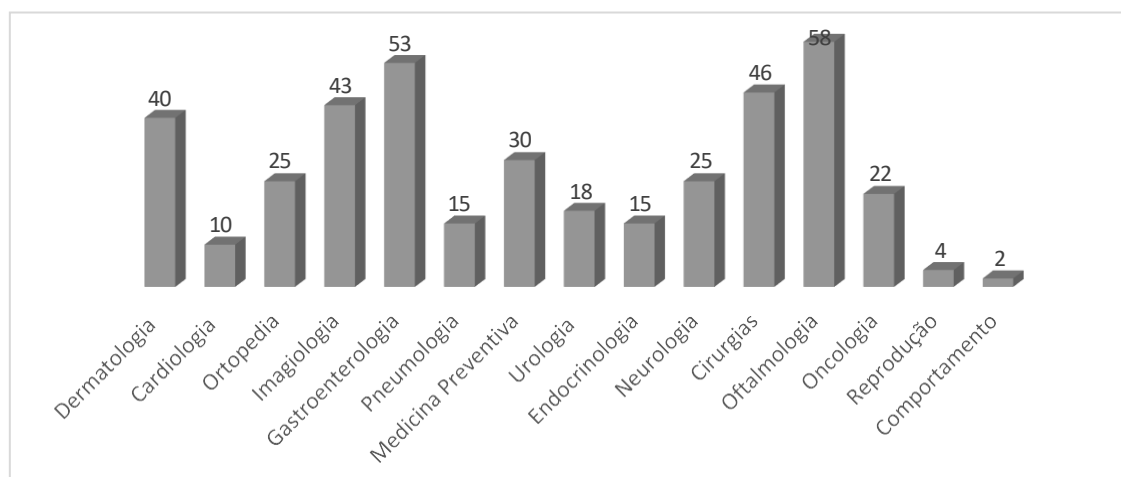


Gráfico 2: Distribuição da casuística do estágio curricular por especialidades.

Tabela 2: Casuística do estágio curricular tendo em conta o número de casos, a frequência absoluta e relativa por cada especialidade.

Especialidade	Cães	Gatos	Frequência absoluta (FA)	Frequência Relativa (FR)(%)
Dermatologia	30	5	35	8,77%
Cardiologia	6	4	10	2,50%
Ortopedia	24	1	25	6,26%
Imagiologia	27	16	43	10,77%
Gastroenterologia	38	15	53	13,28%
Pneumologia	9	6	15	3,75%
Medicina preventiva	17	13	30	7,51%
Urologia	8	10	18	4,51%
Endocrinologia	9	6	15	3,75%
Neurologia	22	3	25	6,26%
Oftalmologia	43	13	56	14,03%
Oncologia	13	9	22	5,51%
Reprodução	4	0	4	1,00%
Comportamento	2	0	2	0,50%
Cirurgias	30	16	46	11,52 %
Total	282	117	399	100%

1.2 Associação dos Jovens Agricultores Micaelenses

A Associação dos Jovens Agricultores Micaelenses (AJAM), situa-se na ilha de São Miguel- Região Autónoma dos Açores, com sede no Centro de Bovinicultura nos Arrifes, Ponta Delgada. É uma associação sem fins lucrativos que presta vários serviços de forma a contribuir para a valorização técnica, empresarial e cultural da região, tendo como principal enfoque o setor leiteiro.

A AJAM presta assistência médica veterinária, assistência reprodutiva e serviço de sanidade, sendo constituída por seis médicos veterinários em regime ambulatorio abrangendo toda a área geográfica da ilha. Têm também uma equipa especializada responsável pelos serviços de inseminação artificial (IA) e podologia.

A associação possui ainda um laboratório, onde é possível realizar a medição das células somáticas e os Testes de Sensibilidade aos Antibióticos (TSA).

Durante os dois meses de estágio, a autora teve a possibilidade de participar ativamente na prática diária da clínica, o que permitiu a aquisição e consolidação de conhecimentos teóricos e práticos na área de clínica médica e cirúrgica de ruminantes.

No total realizaram-se 477 intervenções, maioritariamente em bovinos, mas pontualmente foram intervencionados caprinos e ovinos. A casuística será dividida em quatro áreas de intervenção: Clínica Médica; Clínica Cirúrgica; Medicina Preventiva e Controlo reprodutivo (**Gráfico 3**). A área da Clínica Médica foi a componente onde se observaram mais casos e também a que abrange uma variedade de sistemas. Por isso, os casos clínicos foram agrupados consoante o sistema, dividindo-se em: sistema digestivo; sistema reprodutor; sistema respiratório; alterações metabólicas; sistema musculoesquelético; oftalmologia; pele e anexos. Alguns dos casos não são enquadráveis em nenhum dos sistemas referidos anteriormente e por isso, estão mencionados em Outros (**Gráfico 4**).

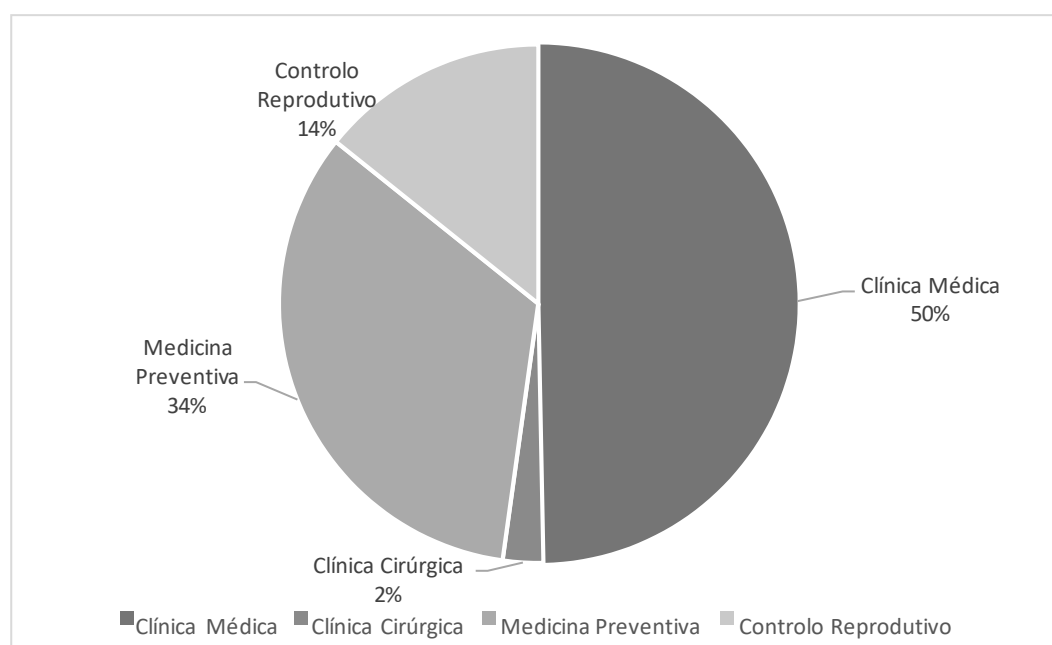


Gráfico 3: Distribuição de casos observados por área de intervenção.

Como se verifica no gráfico 4, o sistema respiratório foi o sistema com maior número de casos, com um número total de 90 que são referentes a pneumonias.

De seguida temos o sistema reprodutor e as afeções das glândulas mamárias com 69 casos, referentes a distocias, retenções placentárias, metrites, rutura uterina e mastites. O sistema digestivo consta com 54 casos, incluem diarreias de animais jovens, acidoses

ruminais, timpanismos e deslocamentos do abomaso. Os 30 casos de alterações metabólicas são de hipocalcemia e cetoses.

Dentro dos 9 casos de oftalmologia estão as remoções da terceira pálpebra. As 8 afeções do sistema musculoesquelético são referentes a fraturas e lesões traumáticas, na pele e anexos os 3 casos são de fotossensibilização e por fim os 20 casos restantes, englobam eutanásias.

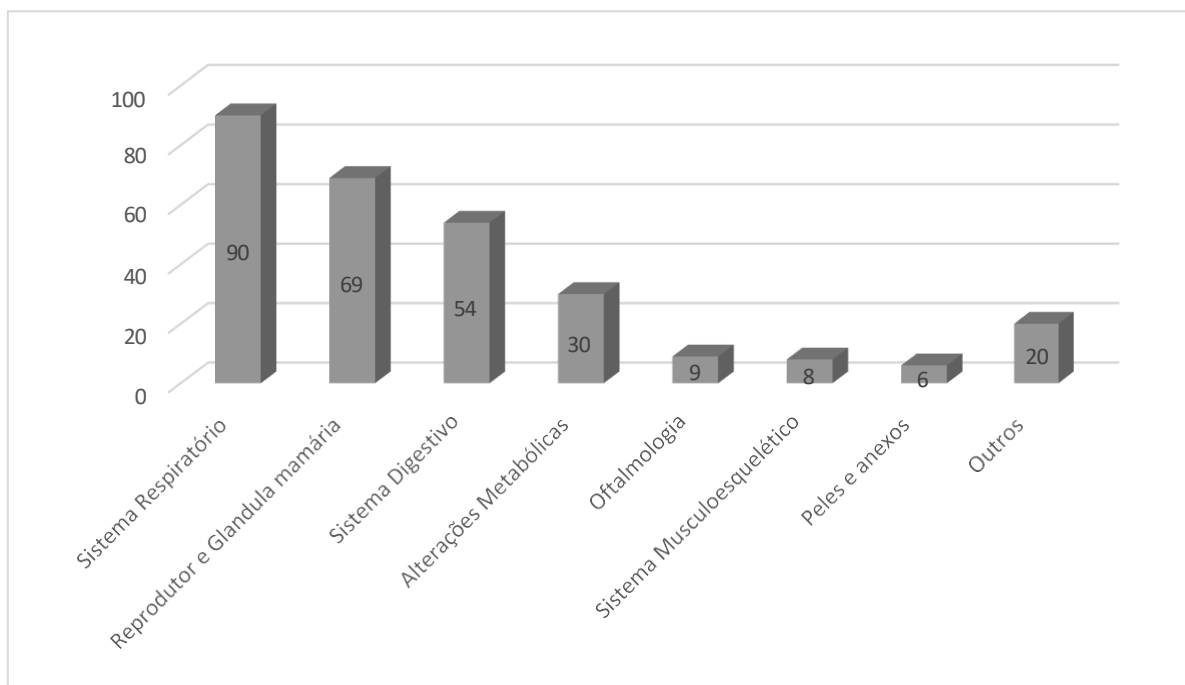


Gráfico 4: Número de casos observados por área de intervenção durante o estágio.

II: Revisão Bibliográfica

1.Introdução

A queratoconjuntivite seca (QCS) é uma doença oftálmica bastante frequente em cães que resulta da deficiência de um ou mais elementos do filme lacrimal.

Nesta dissertação a autora irá abordar somente a queratoconjuntivite seca quantitativa que ocorre quando há uma diminuição da camada aquosa do filme lacrimal, levando à inflamação da conjuntiva e da córnea provocando alterações na superfície ocular, influenciando o bem-estar animal, na grande maioria das vezes (Sansom & Barnett, 1985).

Esta patologia acomete com maior frequência as raças Cocker Spaniel; West Highland White Terrier; Bulldog; Shih-Tzu; Bull Terrier; Schnauzer Miniatura; Dachshund; Pug; Samoyed; Lhasa apso e Yorkshire Terrier (Petersen-Jones & Stanley 2009).

Várias são as causas que podem provocar a doença, a imunomediada é a forma mais comum. O diagnóstico é feito com base na sintomatologia e com o resultado do Teste de Schirmer (STT) < 15mm/min (Dodi, 2015). O tratamento médico deve diminuir os sinais clínicos presentes, estimular a produção lacrimal e controlar complicações (úlceras; infecções; pigmentações) através do uso de lacrimoestimulantes, lacrimomiméticos e lágrimas artificiais (Grahn & Storey, 2004).

Assim sendo, inicialmente a autora fará uma breve descrição anatômica seguida de uma revisão bibliográfica sobre o tema da dissertação, com a finalidade de reunir e adquirir conhecimentos sobre esta patologia. Terminando com o estudo retrospectivo sobre a queratoconjuntivite seca quantitativa em pacientes observados no Anicura Restelo Hospital Veterinário entre 1 de Janeiro de 2018 a 31 de Dezembro de 2022.

1.1 Anatomia do Globo Ocular

O olho é um órgão sensorial complexo responsável pela visão, capaz de receber estímulos de luz do meio ambiente e convertê-los em sinais elétricos que posteriormente são enviados para o cérebro (Cunningham, 2004; Kö nig & Liebich, 2011).

O olho (Fig. 1) é formado por três túnicas dispostas concêntricamente: a túnica fibrosa, constituída pela esclera e pela córnea; túnica vascular, constituída pela coróide, corpo ciliar e íris e a túnica nervosa constituída pela retina que acaba por estar conectada

com o encéfalo pelo nervo ótico (Dyce, 2010; Junqueira & Carneiro, 2008; Maggs et al., 2013).

O globo ocular está dividido em três câmaras: a câmara anterior que se encontra entre a íris e a córnea; a câmara posterior que se localiza entre a íris e o cristalino; e a câmara vítrea ou espaço vítreo que está limitada pelo cristalino e a retina. A câmara anterior e posterior contém no seu interior humor aquoso enquanto o espaço vítreo contém humor vítreo (Junqueira & Carneiro, 2008).

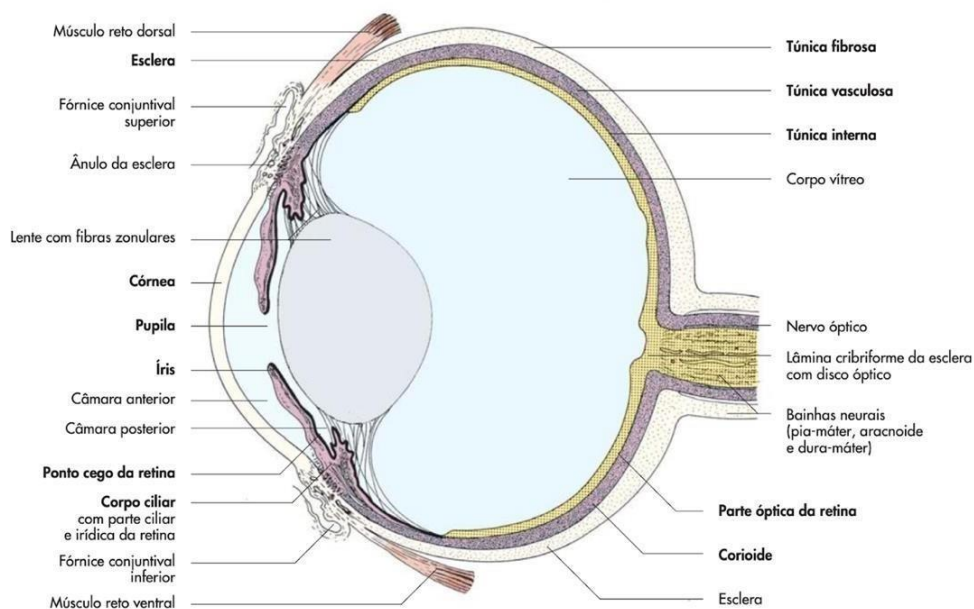


Figura 1: Representação esquemática do Globo ocular (Adaptado de Liebich & Kö nig, 2011).

O olho é ainda formado pelos seus anexos e estruturas acessórias: pálpebras, sistema lacrimal, músculos oculares, fáscia ocular e conjuntiva (Dyce, 2010).

As pálpebras protegem o segmento anterior do olho, particularmente a córnea de traumas externos (Hendrix et al., 2021). Têm como funções a difusão do filme lacrimal, remoção de detritos da córnea e da superfície conjuntival e produção da camada lipídica através das glândulas de meibômio e de Zeis (Meekins et al., 2021). Os mamíferos domésticos, têm uma pálpebra superior e uma pálpebra inferior. Estas, são dobras de pele móveis que se unem na comissura medial e lateral e cobrem o globo ocular (Fig. 2) (Murphy et al., 2012). A camada externa da pálpebra contém uma densa camada de pelos e contém várias glândulas, nomeadamente, as glândulas de Zeis de Moll e de Meibômio (Hendrix et al., 2021; Liebich & Kö nig, 2011). A conjuntiva reveste a face interna das pálpebras, contém inúmeras células caliciformes produtoras de muco, é

altamente vascularizada e rica em linfócitos, desempenhando um papel importante nas respostas inflamatórias da córnea avascular (Meekins et al., 2021). As pálpebras incluem ainda uma terceira estrutura, a membrana nictitante, esta protege a córnea e a conjuntiva movendo-se quando o globo é retraído e é constituída por uma placa de cartilagem hialina em forma de T. Contêm ainda a glândula nictitante, que contribui para a porção aquosa do filme lacrimal (Hendrix et al., 2021).

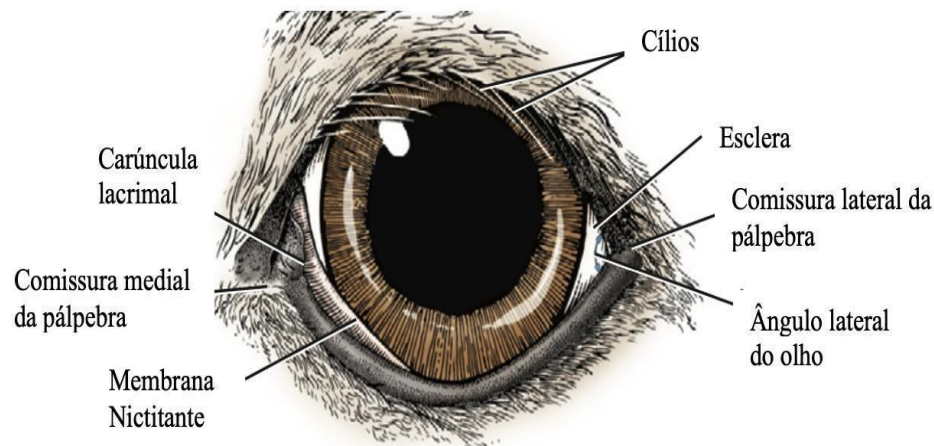


Figura 2. Ilustração da superfície ocular canina (vista frontal) (Adaptado de Murphy et al., 2012).

1.2 Anatomia e fisiologia do Sistema Lacrimal

O sistema lacrimal (Fig.2) é constituído essencialmente pelas estruturas que produzem a lágrima ou filme lacrimal pré-corneal (FLPC) e pelas que o eliminam da superfície ocular (Peterson-Jones & Stanley, 2009; Miller, 2013). Este pode ser dividido em sistema produtor e sistema excretor. O sistema produtor é formado pelas seguintes estruturas: glândula lacrimal principal ou parietal; glândula lacrimal acessória ou glândula da membrana nictitante; glândulas de meibomio; glândulas de Zeis e células caliciformes da conjuntiva. Enquanto, o sistema excretor inclui: pontos lacrimais superior e inferior; canalículos lacrimais; saco lacrimal; ducto nasolacrimal e ponto nasal (Meekins et al., 2021; Murphy et al., 2012).

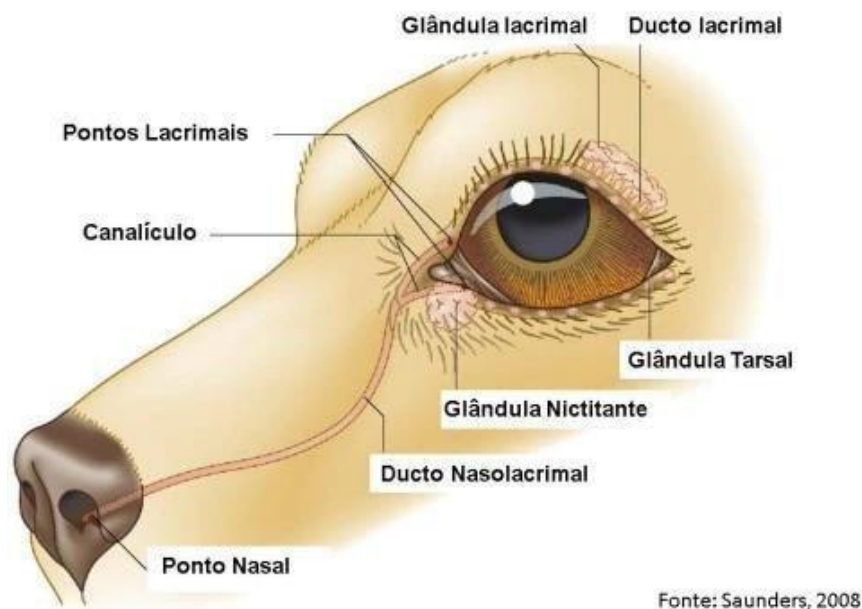


Figura 3. Sistema lacrimal do cão (Adaptado de Saunders, 2008).

A glândula lacrimal, localiza-se sob o ligamento orbital na parede dorso temporal da órbita. A sua secreção é serosa e é eliminada através de múltiplos ductos excretores para o fórnice dorsal do saco conjuntival onde se mistura com as secreções das glândulas acessórias (Dyce, 2010; Liebich & König, 2011).

A glândula lacrimal acessória ou membrana nictitante situa-se no canto medial na órbita ventro medial anterior, na base da membrana nictitante. Ambas, são glândulas intraorbitárias, túbulo-acinares, que são inervadas por nervos parassimpáticos e simpáticos e contribuem para a formação e secreção da camada aquosa do filme lacrimal (Grahn & Storey, 2004; Park et al., 2016).

As glândulas de Meibomio, são glândulas sebáceas túbulo-acinares, holócrinas que produzem a camada lipídica do FLPC e situam-se nas placas tarsais. Os ductos destas glândulas encontram-se ao longo do bordo das pálpebras (Bron et al., 2004; Peterson-Jones & Stanley, 2009).

O filme lacrimal distribui-se por gravidade, pelo movimento da membrana nictitante e pelo piscar recorrente das pálpebras. Cerca de 25 % do FLPC é perdido por evaporação e o restante é eliminado pelo sistema de drenagem nasolacrimal (Miller, 2013).

O filme lacrimal que se acumula no saco conjuntival inferior é excretado através dos pontos lacrimais superior e inferior que se localizam junto ao canto interno da pálpebra, próximos à carúncula lacrimal (Maggs et al., 2013; Meekins et al., 2021). A drenagem lacrimal inicia-se nos pontos lacrimais, o FLPC entra por ação capilar e cada ponto lacrimal vai dar até a um canalículo que se abre posteriormente no saco lacrimal (Liebich & König, 2011).

O saco lacrimal marca o início do ducto nasolacrimal que vai até a cavidade nasal. O ducto pode terminar profundamente na cavidade nasal ou estender-se até à narina dependendo da espécie, no caso do cão este estende-se até ao vestíbulo nasal (Dyce, 2010; Peterson-Jones & Stanley, 2009; Maggs et al., 2013).

1.3 Filme lacrimal pré corneal (FLPC)

O filme lacrimal pré corneano, encontra-se sobre a córnea e a conjuntiva, assume um papel fundamental na integridade ótica tendo várias funções importantes, nomeadamente: manter a superfície da córnea uniforme; fornecer nutrientes e oxigénio necessários para a córnea; lubrificar a conjuntiva e a córnea; remover os detritos da superfície ocular e controlar o microbiota (Peterson-Jones & Stanley, 2009; Maggs et al., 2013).

O FLPC tem cerca de 8 a 9 μm de espessura e pode ser dividido em três camadas, que se encontram sobrepostas, a camada lipídica, aquosa e mucosa (Maggs et al., 2013). Tiffany, 2008 relata que algumas pesquisas realizadas ao longo dos anos, defendem que as camadas estão intimamente misturadas e não separadas entre si por uma barreira.

A camada lipídica é a camada mais externa e superficial, tem uma espessura de 0,1 μm , aproximadamente e é secretada pelas glândulas meibomio e pelas glândulas sebáceas de Zeis (Meekins et al., 2021). Esta camada é composta por uma mistura de lipídios, triglicerídeos, colesterol e ácidos gordos livres, fornecendo assim, uma componente fina e oleosa ao filme lacrimal, de forma, a retardar a evaporação, a promover a propagação das lágrimas sobre a córnea e a fornecer uma tensão para evitar que haja lacrimejamento. Esta camada pode ser avaliada pelo teste de rutura do filme lacrimal e pelo exame de biomicroscopia (Bron et al., 2004; Grahn & Storey, 2004; Maggs et al., 2013).

A camada aquosa é a intermédia e a mais espessa com aproximadamente 7 μm de espessura, secretada pela glândula lacrimal principal ou parietal e pela glândula lacrimal

acessória ou da membrana nictitante. Em média, a glândula lacrimal principal ou parietal produz cerca de 60% da porção aquosa e a glândula acessória ou da membrana nictitante, entre 40 a 50% (Grahns & Storey, 2004; Maggs et al., 2013). É composta maioritariamente por 98% de água, mas também tem na sua composição eletrólitos, ureia, glicoproteínas, glicose, substâncias antibacterianas específicas (imunoglobulinas secretoras A, G e M.) e inespecíficas (lisozima, lactoferrina, α -lisina, complemento (Davidson & Kuonen, 2004; Moore, 1990). As funções desta camada são: nutrição da córnea; lubrificação da superfície lisa da córnea para uma eficiência ótica; remoção de detritos como o dióxido de carbono e ácido láctico e eliminar bactérias da superfície ocular (Grahns & Storey, 2004; Giuliano, 2021).

Por fim, a camada de mucina é a camada mais profunda, corresponde ao terceiro componente do FLPC com uma espessura de aproximadamente 0,02 a 0,05 μm (Giuliano, 2021). Composta essencialmente por mucina, ureia, glicose, imunoglobulinas, enzimas e restos celulares (Davidson & Kuonen, 2004). A mucina é uma glicoproteína produzida predominantemente pelas células caliciformes da conjuntiva. É adsorvida à superfície epitelial da córnea de modo que o filme lacrimal se espalhe uniformemente ao pestanejar. Esta camada, também acaba por impedir a penetração de bactérias ou outro tipo de materiais através da formação de uma barreira protetora (Davidson & Kuonen, 2004; Giuliano, 2021).

A alteração da produção de um dos componentes do filme lacrimal pode levar a diferentes patologias oculares, sendo a queratoconjuntivite seca quantitativa uma das mais frequentes e a que iremos abordar mais a frente.

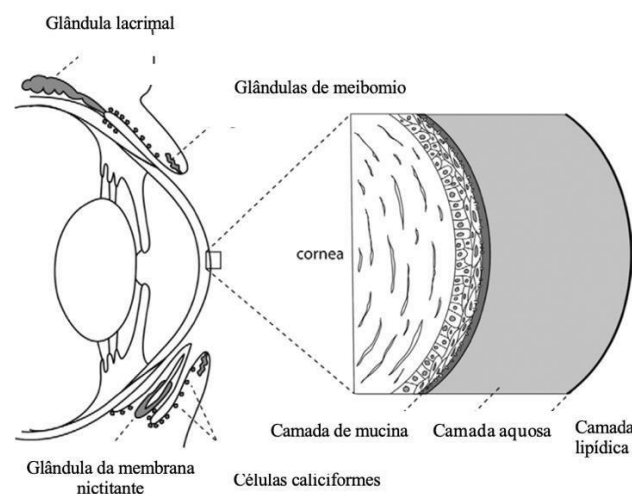


Figura 4: Representação esquemática da glândula lacrimal parietal, glândula da membrana nictitante e da estrutura do filme lacrimal (Adaptado de Grahns & Storey, 2004).

1.4 Queratoconjuntivite seca (QCS)

A Queratoconjuntivite seca, também conhecida como síndrome do olho seco é caracterizada por uma inflamação da córnea e da conjuntiva que ocorre devido a uma diminuição da produção do filme lacrimal pela deficiência de um dos componentes da lágrima ou por evaporação excessiva (Giuliano, 2021; Herrera, 2007).

É uma patologia que pode ser unilateral ou bilateral e que sem o tratamento correto torna-se crónica e influencia a longo prazo a visão. Na maioria dos casos, a doença tem uma distribuição bilateral e cada olho pode apresentar um nível de gravidade diferente (Severin, 1973).

Animais mais velhos são mais propensos ao desenvolvimento de QCS, assim como algumas raças predispostas, nomeadamente: Cocker Spaniel; West Highland White Terrier; Bulldog; Shih-Tzu; Bull Terrier; Schnauzer Miniatura; Dachshund; Pug; Samoyed; Lhasa apso e Yorkshire Terrier (Kaswan & Salisbury, 1990; Petersen-Jones & Stanley, 2009). No entanto, a incidência de raças com QCS pode variar com a localização geográfica (Dodi, 2015).

A QCS pode ser causada por deficiências quantitativas ou qualitativas da lágrima. A QCS quantitativa é a forma mais comum de ocorrer e resulta de uma diminuição da porção aquosa do filme lacrimal (Peterson-Jones & Stanley, 2009; Maggs et al., 2013). Esta alteração pode ocorrer associada apenas a uma patologia ou a uma combinação de fatores que influenciam a fisiologia da glândula lacrimal principal ou parietal e da glândula nictitante (Giuliano, 2021). Começa inicialmente com a inflamação da glândula lacrimal e devido a esta inflamação a produção lacrimal diminui e consequentemente a porção aquosa também, induzindo alterações na superfície ocular, desencadeando modificações na estrutura da córnea. Ainda assim, em alguns casos esta redução está muitas vezes associada a elevada evaporação da lágrima devido à conformação do globo ocular que está mais exposto, frequente em raças braquicefálicas (Maggs et al., 2013).

A QCS qualitativa ocorre devido a uma alteração na estabilidade do filme lacrimal causada por uma diminuição dos componentes da camada lipídica e/ou mucina. Os distúrbios nas glândulas de meibomio estão muitas vezes associados a blefarite ou meibomite em que há alterações na secreção lipídica, ocorre uma destruição das células epiteliais da córnea e da conjuntiva que acaba por secar a córnea e consequentemente induzir uma queratoconjuntivite (Davidson & Kuonen, 2004; Maggs et al., 2013).

Alterações na secreção de mucina, muitas vezes, estão associadas à diminuição do número de células caliciformes da conjuntiva. A mucina auxilia a porção aquosa do filme lacrimal a ligar-se à superfície ocular, estando esta diminuída, a lágrima não se espalha uniformemente por toda a superfície ocular e provoca inflamação da córnea e da conjuntiva (Maggs et al., 2013; Moore, 1990).

A deficiência lacrimal predispõe a um aumento de infecções causadas pela colonização de microrganismos patogênicos ou oportunistas, tais como *Staphylococcus* coagulase positiva, *Streptococcus* e *Pseudomonas* (Davidson & Kounent, 2004; Moore, 1990).

Embora, as deficiências qualitativas também possam induzir a QCS, nesta revisão, a autora irá abordar somente as deficiências quantitativas da lágrima.

1.4.1 Patofisiologia

Na QCS há uma inflamação da córnea e da conjuntiva, derivada de uma alteração na unidade funcional lacrimal, independentemente da causa subjacente. Esta alteração põe em causa a integridade do filme lacrimal, modificando a proteção que o mesmo fornece à superfície ocular (Pflugfelder & Paiva, 2017; Stern & Pflugfelder, 2004). A glândula lacrimal principal ou parietal é constituída por linfócitos T citotóxicos e linfócitos T auxiliares ou helper que regulam a sua função, numa glândula saudável os linfócitos T citotóxicos estão em maior número. A diminuição da produção lacrimal, desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios, levando a um aumento de linfócitos T helper. Estes, começam a induzir alterações nas células da glândula lacrimal principal e da glândula da membrana nictitante provocando uma disfunção gradual e consequentemente a sua destruição (Baudouin, 2001; Pflugfelder & Paiva, 2017; Stern & Pflugfelder, 2004). A inflamação torna-se assim, o principal mecanismo de lesão nesta patologia (Baudouin, 2001).

1.4.2 Etiologia

Várias são as causas que provocam a QCS quantitativa podendo ser distribuídas da seguinte forma: congênicas; imunomediadas; infecciosas; induzidas por fármacos; iatrogénicas; neurogénicas; idiopáticas; metabólicas; radiações; traumáticas e conjuntivite crónica (Dodi, 2015; Peterson-Jones & Stanley, 2009):

Congênita:

A hipoplasia ou aplasia congênita da glândula lacrimal principal e/ou da glândula da membrana nictitante leva a QCS, uma vez que há, uma diminuição ou ausência da porção aquosa da lágrima, normalmente é unilateral e é mais frequente em raças miniaturas, como Yorkshire Terrier, Pug, Chihuahua e Doberman Pinscher (Maggs et al., 2013; Westermeyer et al., 2009).

Imunomediadas:

A dacrioadenite imunomediada é a causa mais comum de QCS no cão, em que há inflamação imunomediada e destruição do tecido lacrimal, ocorre maioritariamente em adultos de forma bilateral. (Dodi, 2015; Plummer et al., 2008; Herrera et al., 2007). Nestes casos a QCS resulta da inflamação mediada pelo sistema imunológico e da destruição da glândula lacrimal que também pode estar associada a outras patologias auto-imunes, tais como, a síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, poliartrite, polimiosite, pênfigo foliáceo e artrite reumatoide (Giuliano, 2021). Os resultados de histopatologias indicam-nos que na maioria dos casos de QCS é imunomediada e por isso a doença tem uma resposta favorável aos imunossupressores (Grahm & Storey, 2004; Izci et al., 2002).

Infeciosas:

O vírus da esgana pode provocar uma QCS transitória ou permanente. O vírus causa dacrioadenite que leva à destruição do tecido da glândula lacrimal e também da glândula da membrana nictitante (de Almeida et al., 2009; Maggs et al., 2013). Segundo, de Almeida et al., 2009, a QCS provocada pelo vírus da esgana comporta-se de forma muito similar à QCS não infecciosa.

Animais com Leishmaniose podem também desenvolver QCS, uma vez que, o parasita induz uma inflamação das glândulas lacrimais devido à presença de amastigotas que levam à obstrução dos ductos secretores na maioria dos casos (Naranjo et al., 2005).

Induzida por fármacos:

Alguns fármacos podem diminuir a produção aquosa do filme lacrimal e induzir a QCS, os seus efeitos podem depender do tempo de administração. Quando administrados a curto prazo os efeitos adversos podem ser maioritariamente transitórios e quando suspensa a medicação, a função lacrimal retorna ao normal, enquanto o uso

prolongado pode provocar lesões e QCS permanente (Giuliano, 2021; Maggs *et al.*, 2013; Margadant *et al.*, 2003). O Etodolac é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) que pode reduzir significativamente a produção de lágrima, podendo em alguns casos induzir QCS. Animais que tomam Etodolac por um período inferior a 6 meses têm uma maior probabilidade de reverter os sinais clínicos de QCS do que os que tomam por um período superior a 6 meses (Klaus *et al.*, 2007).

Também a anestesia geral e a atropina administrada tópica ou sistêmica reduz a produção lacrimal temporariamente, mas não induzem QCS, no caso dos agentes anestésicos, os valores normais podem voltar ao normal até 24 horas após-anestesia (Maggs *et al.*, 2013; Raušer *et al.*, 2022; Shepard *et al.*, 2011).

As sulfonamidas (sulfadiazina, sulfassalazina, salicilato sulfapiridina trimetoprima-sulfametoxazol) são antibióticos que há muitos anos estão associados clinicamente à presença de QCS, porque têm um efeito tóxico na glândula lacrimal principal e na glândula da membrana nictitante. Avaliar a produção lacrimal dos animais que estão a fazer estas medicações é essencial para reduzir os efeitos adversos dos medicamentos (Klaus *et al.*, 2007; Sansom & Barnett, 1985; Slatter & Bloogt, 1978).

Iatrogénicas:

A remoção cirúrgica da glândula da membrana nictitante ocorre secundariamente ao prolapso da mesma, também conhecido por “cherry eye”, esta excisão é contraindicada pois, aumenta o risco de QCS, uma vez que esta glândula chega a ser responsável pela produção de cerca de 50% do filme lacrimal em alguns animais (Hussein *et al.*, 2022; Maggs *et al.*, 2013). Deste modo, animais com prolapso da membrana nictitante devem ser submetidos a cirurgia, de forma a que esta seja reposicionada (Plummer *et al.*, 2008).

Geralmente a QCS pode ocorrer em média 4,5 anos após a cirurgia (Mags *et al.*, 2013), no entanto, estudos como o de Saito *et al.*, 2005 revelou que após um ano da cirurgia alguns dos animais apresentaram alterações lacrimais, nomeadamente, na qualidade e estabilidade da lágrima, embora não tenham sido visualizados sinais clínicos de QCS.

Neurogénica:

Ocorre quando há uma lesão nas fibras parassimpáticas pré-ganglionares do nervo facial, nervo craniano (NC) VII) que inervam a glândula lacrimal. A perda de inervação leva a uma redução da produção lacrimal originando uma QCS neurogénica (Rhodes,

2014; Mattheis et al., 2012). As fibras parassimpáticas inervam, não só, a glândula lacrimal principal e a glândula da membrana nictitante, como também, as glândulas nasais laterais, mucosas e as glândulas palatinas (Galley et al., 2021).

As otites médias e/ou internas, traumas, neoplasias e intervenções cirúrgicas podem causar este tipo de lesão na inervação. A QCS neurogénica é unilateral e a narina do lado do olho afetado encontra-se seca (xeromictéria ipsilateral) se a inervação for danificada proximamente ao gânglio pterigopalatino (Galley et al., 2021; Mattheis et al., 2012; Wegg, 2019). Consoante a lesão e a sua extensão, podem estar presentes déficits neurológicos como a paralisia do nervo facial, déficits do nervo trigêmeo, síndrome de Horner e síndrome vestibular periférica podem estar presentes (Mattheis et al., 2012).

Idiopáticas:

Referimo-nos à QCS idiopática quando o animal manifesta a doença de modo espontâneo e não se sabe a causa (Maggs et al., 2013).

Metabólicas:

A QCS tem sido relatada em animais com endocrinopatias, nomeadamente, diabetes mellitus (DM), hipotireoidismo e hiperadrenocorticism, no entanto, em nenhuma destas patologias é claro o mecanismo que as leva a reduzir a produção lacrimal (Williams et al., 2007). Alguns estudos, demonstram que animais diabéticos têm a sensibilidade corneana reduzida, o que afeta a produção reflexa da lágrima e consequentemente os resultados do STTI encontram-se diminuídos (Cullen et al., 2005; Good et al., 2003).

Radiações:

Animais submetidos a radioterapia podem apresentar alterações na glândula lacrimal principal e na glândula da membrana nictitante, desenvolvendo QCS como efeito adverso à irradiação (Maggs et al., 2013; Spugnini et al., 2000).

Trauma:

A QCS pode ocorrer secundária a um trauma na região do globo ocular, em que há lesão da inervação parassimpática ou lesão na glândula lacrimal, a produção lacrimal pode ficar alterada entre 1 a 2 meses e o comprometimento é sempre unilateral, do lado em que houve a lesão (Petersen-Jones & Stanley, 2009; Sansom & Barnett, 1985).

Conjuntivite crónica:

Animais com historial de atopia são mais propensos a ter conjuntivites e consequentemente QCS (Severin,1973). A conjuntivite crónica provoca danos nas células caliciformes da conjuntiva, induzindo a libertação de citocinas inflamatórias. A conjuntivite pode levar á obstrução dos ductos lacrimais e à destruição dos mesmos. Muitas vezes, é difícil diferenciar a conjuntivite da QCS, na medida em que a sintomatologia é muito semelhante e por isso, a QCS é muitas vezes subdiagnosticada. Nesses casos a medicação para tratar a conjuntivite é ineficaz e pode até agravar a sintomatologia (Badouin, 2001; Maggs *et al.*, 2013).

1.4.3 Sinais clínicos

Os sinais clínicos variam consoante a gravidade e a duração da QCS. Nos casos iniciais da doença os animais apresentam, maioritariamente, blefarospasmo, secreções oculares intermitentes e conjuntivite, nesta fase inicial, a QCS pode ser diagnosticada erradamente como uma conjuntivite bacteriana ou alérgica (Giuliano,2021).

O blefarospasmo ocorre quando a produção lacrimal diminui e a superfície ocular deixa de estar lubrificada e o pestanejar torna-se doloroso. O corrimento ocular é a sintomatologia mais frequente, pode ser mucoso ou mucopurulento. Este corrimento resulta da diminuição da porção aquosa do filme lacrimal que leva a que haja uma acumulação de muco e faz com que este se adira á superfície ocular (Kaswan & Salisbury, 1990; Maggs *et al.*, 2013).

À medida que a doença evolui e a gravidade aumenta, a secreção ocular torna-se persistente, a conjuntiva fica extremamente hiperémica, a córnea fica seca, sem brilho e pode ocorrer uma queratite que ao progredir causa vascularização e pigmentação (Giuliano, 2021). A queratite pigmentar ocorre quando há uma inflamação crónica, muitas vezes associada a uma irritação friccional repetida da córnea. Esta desenvolve-se mais facilmente em animais de raça braquicefálica e é muito frequente estes animais, apresentarem queratite pigmentar associada à QCS (Maini et al., 2019).

Alguns animais podem também desenvolver ulcerações de córnea e consequentemente perfuração. Quando ocorre uma perfuração associada a uma úlcera, esta pode levar à cegueira. (Galley et al., 2021; Maggs et al., 2013).

Cães com QCS grave ou neurogênica, podem apresentar xeromictéria ipsilateral e déficits neurológicos, tais como, a paralisia do nervo facial, déficits do nervo trigêmeo, síndrome de Horner e síndrome vestibular periférica (Galley *et al.* 2021).

1.4.4 Diagnóstico

A QCS quantitativa é maioritariamente diagnosticada através dos sinais clínicos e do Teste lacrimal de Schirmer. Este, tem como objetivo medir a produção aquosa da lágrima e é o teste de eleição em Oftalmologia Veterinária para diagnosticar esta patologia, embora outros testes também possam ser utilizados, tais como, o teste do fenol vermelho e o teste rosa bengala (Giuliano, 2021). O STT pode ser realizado de duas formas, sem ou com anestesia tópica (Oxibuprocaina), sendo classificado como STT I e STTII, respetivamente. O STT I mede a produção lacrimal basal e reflexa sem anestesia e é o mais realizado, enquanto, o STT II, quantifica apenas a produção lacrimal basal. No STT II olho está sob anestesia tópica, anulando a produção lacrimal reflexa que é induzida pelo contacto na córnea e conjuntiva da tira do STT. Por esta razão, os valores obtidos costumam ser sempre inferiores, quando comparados ao STT I (Dodi, 2015; Grahn & Storey, 2004; Hamor *et al.*, 2000; Peterson- Jones & Crispin 2002).

O teste deve ser realizado antes de administrar qualquer solução na superfície ocular. Consiste numa tira de papel de filtro estéril graduada em milímetros (mm) que pode conter ou não um corante para facilitar a sua leitura. A tira deve ser dobrada e colocada no saco conjuntival inferior, entre o canto medial e lateral. Em seguida, devemos colocar uma mão sob a pálpebra superior para evitar que a tira seja removida. Após um minuto, retira-se a tira e contabiliza-se o valor obtido (Peterson- Jones & Stanley, 2009).

Em cães, o valor normal da produção lacrimal é superior a 15mm/min, sendo que, valores inferiores a 15mm/min são considerados QCS. Valores entre 11-14mm/min são descritos como QCS subclínica; 6-10mm/min é uma QCS moderada e ≤ 5 mm/min é característico de uma QCS severa (Giuliano, 2021; Rhodes, 2014).



Figura 5: Execução do teste lacrimal de schirmer (Fonte: Gelatt et al., 2021)

O teste com fenol vermelho, também quantifica a produção lacrimal. Consiste na aplicação de um fio com vermelho de fenol, que é um indicador sensível ao pH, o fio deve ser colocado no fórnice conjuntival inferior durante 15 segundos. Quando a lágrima toca no fio, a cor passa de amarelo para laranja, o valor normal no cão é 34 mm. Este teste é facilmente utilizado para quantificar a produção lacrimal em animais exóticos (Featherstone & Heinrich, 2021).



Figura 6: Execução do teste com fenol vermelho, num porquinho-da-índia (Fonte: Gelatt et al., 2021).

O teste rosa bengala, ainda que seja pouco utilizado, evidencia a presença de células epiteliais danificadas na superfície da córnea e da conjuntiva. Este é um corante rosa escuro, que está disponível em solução ou em tira de papel impregnada e pode ser sempre utilizado para auxiliar no diagnóstico de QCS (Williams & Griffiths, 2017).

O Teste de fluoresceína pode ser realizado para detetar a presença de úlceras, uma vez que, são muito frequentes em animais diagnosticados com QCS. Também a fluoresceína pode ser utilizada para avaliar a estabilidade do filme lacrimal, teste de tempo de rutura do filme lacrimal (TFBUT), permitindo aferir se há uma deficiência qualitativa da lágrima, mas acaba por ser um teste bastante subjetivo (Giuliano, 2021 ; Maggs et al., 2013; Peterson- Jones & Crispin, 2002).

Em pacientes com QCS devem ser realizados outros testes de diagnósticos, para despistar doenças concomitantes, que estão muitas vezes associadas a esta patologia, incluindo, diabetes, hipotiroidismo e doenças imunomediadas (Maggs *et al.*, 2013).

Animais com QCS neurogénica deve ser feito um exame neuro-oftálmico, avaliando reflexos palpebrais, corneanos e vestíbulo-oculares. Ressonância magnética pode ser realizada caso haja sinais neurológicos (Rhodes, 2014).

Ainda assim, os cães podem apresentar leituras baixas de STT e não terem sinais clínicos aparentes, estando perante casos de QCS transitória, estes animais devem ser monitorizados (Giuliano, 2021).

1.4.5 Tratamento

Na grande maioria dos casos, o tratamento médico é suficiente e acaba por controlar adequadamente a doença, no entanto, alguns casos podem necessitar de tratamento cirúrgico (Maggs *et al.*, 2013).

O tratamento tem como objetivo reduzir a inflamação nas células da glândula lacrimal principal ou parietal e na glândula lacrimal acessória ou membrana nictitante; estimular a produção de lágrimas e reduzir as alterações da superfície ocular de forma a controlar a doença (Dodi, 2015). A terapia é necessária, na grande maioria dos casos para sempre, sendo que a medicação depende da gravidade da doença e da sua evolução, por isso, é essencial explicar a cronicidade da doença ao proprietário (Giuliano, 2021). Consiste maioritariamente na administração de lacrimoestimulantes, lacromiméticos e em alguns casos é necessário administrar antibióticos, anti-inflamatórios e mucolíticos. A aplicação da medicação num olho limpo sem secreções é fundamental. Para remover as secreções pode ser utilizado soro fisiológico juntamente com uma compressa (Dodi, 2015; Maggs *et al.*, 2013)

1.4.5.1 Lacrimoestimulantes:

São administrados com objetivo de estimular a secreção lacrimal e estão divididos em duas categorias, os imunomoduladores (Ciclosporina; Tacrolimus) e os colinérgicos (Pilocarpina) (Giuliano, 2021).

Ciclosporina: É um peptídeo derivado de um fungo *Tolypocladium inflatum*. Tem ação imunomoduladora que ao inibir a calcineurina bloqueia a ativação e a proliferação dos linfócitos T impedindo a libertação de citocinas inflamatórias (Gilger & Allen, 1998; Padjasek *et al.*, 2022; Rhodes, 2014). Os linfócitos T que a ciclosporina inibe, induzem a destruição das células da glândula lacrimal, nomeadamente, os ácinos produtores da camada aquosa e essa destruição ativa os mediadores de inflamação levando há diminuição lacrimal (Gilger & Allen, 1998; Kaswan & Salisbury, 1990; Schreiber & Crabtree, 1992).

Ao longo dos anos tem sido o tratamento primário para a QCS, não só aumenta a produção lacrimal, como também ajuda a diminuir os sinais clínicos de inflamação, a vascularização e a pigmentação da córnea em doenças crônicas por ter uma atividade anti-inflamatória (Kaswan & Salisbury, 1990). Em oftalmologia veterinária a ciclosporina é utilizada em colírio ou em pomada, em concentrações de 0,2%; 1% e 2% (Dodi, 2015; Maggs *et al.*, 2013).

A frequência de administração da ciclosporina depende da gravidade da doença e da sua evolução, sendo importante avaliar o animal mensalmente até que a doença esteja estabilizada. Pode-se iniciar o tratamento administrando ciclosporina duas vezes ao dia (BID), de 12 em 12 horas, após algumas reavaliações se o STT ≤ 10 mm/min a frequência deve ser aumentada para três vezes ao dia (TID), de 8 em 8 horas (Kaswan & Salisbury, 1990). Em alguns animais a resposta ao tratamento pode não ser imediata e pode demorar entre um a três meses a haver uma melhoria nos valores de STT, sendo fundamental não suspender o tratamento, no entanto. Cerca de 25% dos animais com QCS podem não responder ao tratamento com ciclosporina a 1% e 2% (Giuliano, 2021; Moore *et al.*, 2001).

Tacrolimus: É também um imunomodulador, mas provém de um antibiótico macrólido produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis* em que o mecanismo de ação é semelhante ao da ciclosporina, mas mais potente (Hendrix *et al.*, 2011; Ofri *et al.*, 2009). Quando o animal não responde ao tratamento com ciclosporina, o tacrolimus pode ser utilizado. Diversos estudos demonstraram que o uso de tacrolimus foi altamente eficaz em pacientes nos quais a ciclosporina não funcionou, deste modo, houve uma diminuição dos sinais

clínicos, a produção lacrimal aumentou e o grau de inflamação da superfície ocular reduziu (Berdoulay et al., 2005; Hendrix et al., 2011). As formulações mais utilizadas em oftalmologia veterinária é o tacrolimus a 0,03% e a 0,1%, deve ser administrado duas vezes ao dia, de 12 em 12 horas e passado um mês após o início do tratamento o paciente deve ser reavaliado (Ofri *et al.*, 2009; Giuliano, 2021).

Pilocarpina: É um fármaco parassimpaticomimético/colinérgico utilizado no tratamento da QCS neurogénica. Como a glândula lacrimal possui uma inervação parassimpática a pilocarpina é usada para estimular a atividade lacrimal, no entanto, esta medicação só funciona se a glândula lacrimal estiver funcional (Matheis *et al.*, 2012 et al.; Wegg, 2019).

Pode ser utilizada de forma tópica ou oral. A administração oral consiste na aplicação de uma gota por cada 10kg a cada 12 horas na ração do animal, a concentração da pilocarpina pode ser de 1% ou de 2%. A dose é aumentada a cada 2- 3 dias até que surjam efeitos secundários, como vômito, diarreia, sialorreia, bradicardia e fraqueza. A dose é então corrigida para a última dose que o animal tolerou bem (Allerton, 2020). Quando aplicada topicamente a pilocarpina a 0,25% pode causar blefaroespasma e hiperemia conjuntival, sendo preferível a administração oral. Doses elevadas podem provocar diarreia, hipersalivação, vômito e bradicardia (Dodi, 2015; Matheis *et al.*, 2012; Wegg, 2019).

Em alguns casos, animais com QCS neurogénica podem recuperar, não requerendo mais tratamento, mas a grande maioria precisa de fazer o tratamento de forma contínua sem nunca ser suspenso (Matheis *et al.*, 2012).

1.4.5.2 Lacromiméticos:

As soluções oftálmicas lubrificantes são lágrimas artificiais, que com base nos seus constituintes suplementam as deficiências dos componentes lacrimais e devem ser administrados como terapia coadjuvante aos lacrimoestimulantes (Grahn & Storey, 2004). Existem inúmeras formulações no mercado, para facilitar a sua escolha, devemos selecionar o lacromimético com base na viscosidade do produto, gravidade da doença e frequência de aplicação (Petersen-Jones & Stanley, 2009).

O álcool polivinílico, a celulose (metilcelulose, hidroxicelulose), os polímeros (dextran, polivinilpirrolidona), os viscoelásticos (hialuronato de sódio, sulfato de condroitina) são alguns hidrogéis com diferentes tipos de viscosidades utilizados nas

formulações dos lacromiméticos. Estes hidrogéis têm na sua composição propriedades que prolongam o tempo das lágrimas artificiais na superfície ocular e podem ter também conservantes e eletrólitos (Giuliano, 2021; Macsai & Mojica, 2013).

O álcool polivinílico (PVA) é uma resina hidrofílica que se adere à superfície ocular, quando comparado a outros agentes têm menor viscosidade. É utilizado em várias soluções oftálmicas e geralmente contém 1,4% PVA (Grahns & Storey, 2004; Macsai & Mojica, 2013).

Os produtos de celulose são solúveis em água e não são irritantes para a superfície ocular, funcionam apenas para as deficiências lacrimais aquosas, sendo bastante utilizados não só para lágrimas artificiais como também para outras soluções oftalmológicas (Grahns & Storey, 2004; Giuliano, 2021).

Os polímeros como o dextran, polivinilpirrolidona têm propriedades mucinomiméticas, semelhantes às mucinas, e por isso eficazes na deficiência da camada de mucina que induzem a QCS qualitativa. São muitas vezes associados com produtos de celulose para formar lágrimas artificiais que incorporem propriedades de ambas as deficiências lacrimais (Grahns & Storey, 2004). O carbômero é um polímero derivado do ácido poliacrílico, muito utilizado nas soluções oftálmicas por ser facilmente solúvel, por ter boas propriedades adesivas e uma maior biodisponibilidade (Cassano et al., 2021).

Os viscoelásticos, nomeadamente, o hialuronato de sódio é um glicosaminoglicano de alto peso molecular, bastante utilizado pelas suas propriedades viscoelásticas, lubrificantes e mucinomiméticas. Com base nestas características estas soluções acabam por funcionar bastante bem em ambos os déficits lacrimais (Grahns & Storey, 2004; Nepp et al., 2001). Sulfato de condroitina é também um viscoelástico com ação mucinomimética mas é menos viscoso que o hialuronato de sódio. Devido ao seu alto grau de viscosidade, os viscoelásticos referidos anteriormente, acabam por permanecer durante mais tempo em contacto com a córnea, pois quanto maior é a viscosidade do produto, maior é a duração do mesmo na superfície ocular, no entanto, o aumento da viscosidade também pode levar a acumulação de resíduos e visão turva (Simmons & Vehige, 2007).

Formulações que contêm óleo mineral, lanolina ou petrolato são utilizados nas deficiências lipídicas, pois imitam a função dos lipídios e impedem a evaporação, no entanto, como são bastante viscosas devem ser administradas à noite (Grahns & Storey, 2004).

As soluções lubrificantes podem ter ou não na sua composição conservantes, como o cloreto de benzalcônio, o clorobutanol e o metilpartimerosal, que são utilizados para prolongar a vida útil das formulações. Soluções com conservantes não devem ser administradas mais do que seis vezes por dia porque podem provocar lesões no tecido epitelial da córnea (Grahn & Storey, 2004).

A frequência de aplicação das lágrimas artificiais vai depender do agente utilizado e da gravidade da doença, estas soluções devem ser sempre usados em conjunto com os lacrimoestimulantes (Regnier, 2021).

1.4.5.3 Antibióticos:

Os antibióticos tópicos, são bastante utilizados em animais com QCS porque as infecções bacterianas secundárias são muito comuns. Infecções causadas pela falta de limpeza da superfície ocular e por úlceras da córnea são as mais frequentes e respondem bem ao Cloranfenicol. O tratamento pode ser feito de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas. Caso a secreção mucopurulenta persista após o tratamento deve-se fazer uma cultura bacteriana do saco conjuntival e teste de sensibilidade a antibióticos (Maggs et al., 2013; Rhodes, 2014). Os antibióticos tópicos não devem ser utilizados a longo prazo e devem ser suspensos após a resolução da infecção (Giuliano, 2021).

1.4.5.4 Corticosteróides:

Os corticosteróides podem ser usados para diminuir os sinais clínicos da QCS, como o desconforto ocular, opacidade da córnea e a conjuntivite, mas estão contraindicados em casos de ulceração da córnea. Não se deve administrar de forma contínua, pois o uso crônico pode causar imunossupressão e induzir infecções secundárias (Holmberg & Maggs, 2004; Dodi, 2015;).

1.4.5.5 Mucolíticos:

Pode ser utilizado em casos iniciais de QCS quando há um excesso de secreções e que se aderem à superfície ocular. A acetilcisteína é um mucolítico, pode ser aplicada duas a quatro vezes por dia, no entanto, não é muito utilizado pela toxicidade que pode provocar no epitélio (Giuliano, 2022; Severin, 1973).

1.4.5.6 Tratamento cirúrgico:

Caso o animal não responda a nenhum dos tratamentos referidos anteriormente e a doença continua a progredir, deve-se optar pela intervenção cirúrgica. Os procedimentos cirúrgicos utilizados são a transposição do ducto parotídeo; oclusão punctal e a tarsorrafia parcial, sendo a transposição do ducto parotídeo mais adequada na maioria dos casos. Através desta técnica a saliva passa a ser um substituto do fluido lacrimal, sendo fundamental testar o volume de salivação do animal antes de ser submetido a cirurgia (Giuliano, 2022; Severin, 1973).

III. Queratoconjuntivite Seca Quantitativa em cães: Estudo retrospectivo

1. Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo caracterizar a população com queratoconjuntivite seca quantitativa diagnosticada em consulta de oftalmologia no Anicura Restelo Hospital Veterinário entre 2018 e 2022.

2. Materiais e métodos

2.1 Amostra estudada

A amostra em estudo consistiu num total de 222 cães diagnosticados com queratoconjuntivite seca quantitativa, que se apresentaram à consulta de oftalmologia no Anicura Restelo Hospital Veterinário entre 1 de Janeiro de 2018 a 31 de Dezembro de 2022. Como se trata de um hospital de referência, alguns dos animais presentes na amostra foram referenciados por outros centros de atendimento médico veterinários (CAMV).

2.2 Critérios de seleção da amostra

Todos os animais que fazem parte deste estudo foram sujeitos a uma consulta de oftalmologia, no período acima mencionado. Na consulta, todos os animais foram submetidos a um exame oftalmológico, que incluiu: uma avaliação neuro-oftalmológica, onde foram avaliados a resposta de ameaça, o reflexo palpebral e os reflexos pupilares à luz direto e consensual; exame com biomicroscópio de lâmpada de fenda de forma avaliar o segmento anterior; avaliação da produção lacrimal, feita através do teste de schirmer I usando as tiras Schirmer Tear Test em ambos os olhos, sem recorrer à anestesia tópica. Quando necessário, realizou-se o teste de fluoresceína para avaliar a presença de úlceras. No presente estudo, todos animais incluídos foram avaliados e diagnosticados pelo mesmo clínico, neste caso, o Dr. Diogo Magno, responsável pelo serviço de oftalmologia do hospital. O diagnóstico de QCS foi baseado nos valores de STT I e nos sinais clínicos. Apenas foram incluídos, os animais com queratoconjuntivite seca quantitativa, com Teste de Schirmer $< 15\text{mm/min}$. foram excluídos todos os cães que apresentavam queratoconjuntivite seca qualitativa.

2.3 Variáveis em estudo

De forma a caracterizar a população em estudo, foi necessário recolher as seguintes informações de cada animal: género; estado reprodutivo; raça; idade ao diagnóstico; gravidade; sinais clínicos; etiologias; terapêutica e evolução. Todas estas informações mencionadas acima foram recolhidas através do software de gestão de dados do hospital, o QVET e algumas foram utilizadas como variáveis para a análise estatística.

Relativamente à idade ao diagnóstico, foram considerados 6 intervalos etários: 1 aos 2 anos; 3 aos 4 anos; 5 aos 7 anos; 8 aos 10 anos; 11 aos 15 anos e mais de 15 anos.

A classificação da gravidade da QCS foi baseada na bibliografia mencionada por Rhodes, 2014, e atribuída de acordo com o resultado do Teste de Schirmer I. Assim, cães com valores num intervalo de 11 a 14 mm/min são classificados com uma QCS ligeira; 6-10mm/min moderada e valores inferiores a 5 mm/min severa.

Para avaliar a evolução do caso, comparou-se o resultado da medição do STT I ao diagnóstico, com o resultado do STT I na última consulta de oftalmologia do animal no sistema QVET. Foi considerada uma evolução positiva se o animal apresentasse um valor igual ou superior a 5 mm/min em relação à medição anterior, confirmando que o tratamento prescrito estava a ser eficaz e que estava a haver um aumento da produção lacrimal. No caso do animal, apresentar um valor de STT I igual ao anterior, ou o aumento tiver sido inferior a 5 mm/min, a evolução é considerada negativa.

2.4 Processamento de dados

A recolha destes dados foi feita durante o período de estágio curricular da autora através do programa de gestão hospitalar QVET. Para a análise estatística e construção de gráficos, foi criada uma base de dados no programa Microsoft Excel com os dados recolhidos no QVET. A análise inferencial foi feita através do Software SPSS. Para identificar as possíveis relações estatísticas entre as variáveis em estudo, recorreu-se ao teste paramétrico Qui-Quadrado. O nível de significância escolhido foi de 5%, assim, quando o valor for inferior a ($p < 0,05$), rejeita-se a hipótese nula, concluindo-se que as duas variáveis estão relacionadas. No caso da idade, foi feito o teste de Kruskal-Wallis, a alternativa não paramétrica à ANOVA.

3. Resultados

3.1 Caracterização da amostra em estudo

3.1.1 Caracterização da amostra segundo o Género e o Estado Reprodutivo

A proporção de fêmeas na amostra é de 47% (104/222) e de machos é de 53% (118/222) (**Gráfico 5**). Estas proporções não apresentam uma diferença significativa, podendo afirmar-se que a amostra em estudo encontra-se equilibrada ($Z = 0,940$; $p = 0,347$).

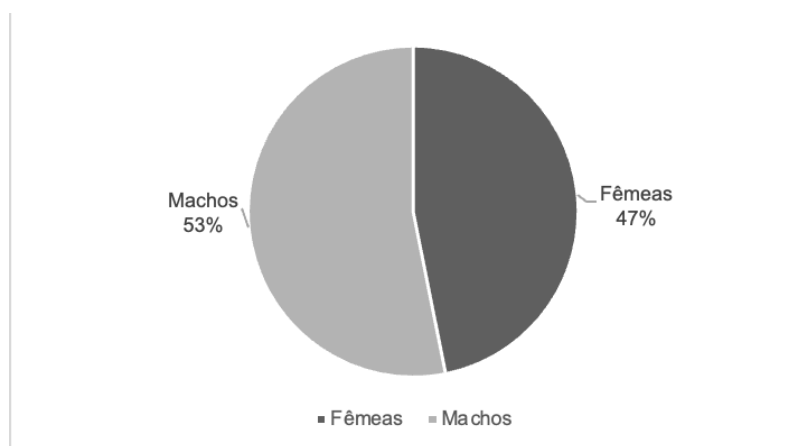


Gráfico 5: Caracterização da amostra tendo em conta o género.

Em relação ao estado reprodutivo, 56,3% (125/222) dos animais encontravam-se férteis e 43,7% (97/222) estavam esterilizados. Como se pode verificar na **Tabela 3**, 26,6% da amostra são fêmeas esterilizadas, 20,3% fêmeas férteis, 17,1% machos esterilizados e 36,0% machos férteis, havendo uma representação significativamente superior de fêmeas esterilizadas e de machos férteis com a doença.

De acordo como tese Qui-Quadrado, estes resultados revelam que na presente amostra de animais com a QCS há uma relação entre o sexo e o estado reprodutivo dos animais ($X^2 = 13,517$; $p < 0,001$).

Tabela 3 – Distribuição da amostra pelo género e estado reprodutivo

Sexo	N	%	Estado Reprodutivo				X² 1	p
			Esterilizado		Fertil			
			n	%	n	%		
Fêmea	104	46,8	59	26,6	45	20,3	13,517	<0,001
Macho	118	53,2	38	17,1	80	36,0		
	222	100,0	97	43,7	125	56,3	222	

3.1.2 Caracterização da amostra segundo a raça

Como se pode verificar na **Tabela 4**, no total observaram-se 32 raças, das quais as mais representadas foram: Bulldog Francês 14,9% (n=33); Shih-Tzu 14,9% (n=33); Raça Indefinida 13,1% (n=29); Pug 9% (n=20) e Yorkshire Terrier 8,1% (n=18). As restantes raças, à exceção do Caniche e do Cocker Spaniel Inglês tiveram menos de 10 casos como demonstrado na tabela abaixo.

Tabela 4: Frequência absoluta das raças diagnosticadas com QCS observadas na amostra.

Raça		N	
Bulldog Francês	33	Sharpei	2
Shih-Tzu	33	WHWT	2
Indefinida	29	Basset Hound	2
Pug	20	Braco alemão	2
Yorkshire Terrier	18	Barbado da Terceira	1
Caniche	12	Border Collie	1
Cocker Spaniel Inglês	10	Boston Terrier	1
Chihuahua	9	Bouvier Bernois	1
Pequinês	9	Cão de Água Português	1
Cavalier King Charles	7	Cocker Spring Spaniel	1
Pinscher	5	Epagnuel Breton	1
Bull Terrier	4	Pastor Alemão	1
Cocker Spaniel Americano	4	Shiba Inu	1
Bulldog Inglês	3	Spring Spaniel Inglês	1
Jack Russell Terrier	3	Teckel	1
Beagle	3	Spaniel do Tibete	1

WHWT- West Highland white terrier.

3.1.3 Caracterização da amostra segundo a Idade ao Diagnóstico

Os casos em estudo compreenderam animais de diversas idades, em que a idade máxima ao diagnóstico foi 20 anos e a idade mínima 1 ano. A média da idade ao diagnóstico ocorreu aos $7,41 \pm 3,94$ anos.

Distribuindo o total dos animais pelos intervalos etários verificou-se que 14% (n=31) dos animais foram diagnosticados entre o 1 e os 2 anos. Entre os 3-4 anos 11% (n=25). Entre os 5-7 anos foi onde se registaram mais casos, 27% (n=60). Dos 8 aos 10 anos, foram diagnosticados 25% (n=56) dos animais. Entre os 11-15 anos 21% (n=47). A faixa etária que corresponde aos animais diagnosticados com mais de 15 anos, inclui apenas 2 % (n=3) dos casos, como se

pode verificar no **Gráfico 6**. A idade em que se verificaram mais diagnósticos foi aos 10 anos, tendo ocorrido em 28 animais (12,8%).

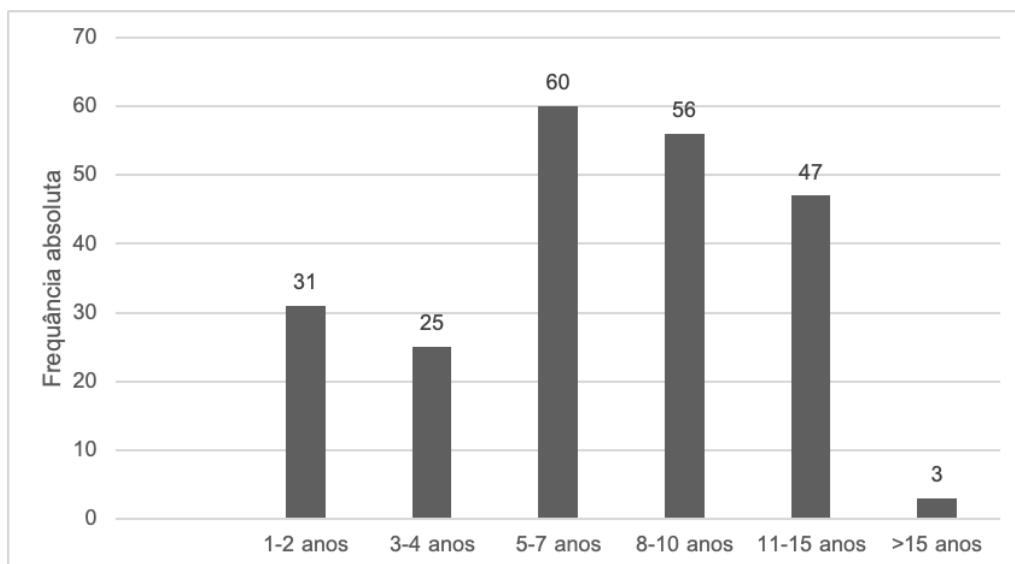


Gráfico 6: Caracterização da amostra segundo a idade ao diagnóstico de acordo com a faixa etária.

Dentro de cada raça foi calculada a idade média em que foram diagnosticados. Raças cuja representatividade incluía menos de 5 animais não foram considerados grandes o suficiente para fornecer informações estatísticas suficientes e por isso não foram contabilizados. Os animais de raça Bulldog Francês ($5,6 \pm 2,09$), Pug ($5,5 \pm 3,38$) e Cavalier King Charles ($4,7 \pm 2,56$) foram diagnosticados com QCS em idades inferiores do que os de raça Caniche ($9,8 \pm 2,09$), Cocker Spaniel Inglês ($8,9 \pm 3,14$), Indefinida ($8,9 \pm 3,43$), Shi-Tzu ($8,3 \pm 4,66$), Yorkshire Terrier ($8,2 \pm 4,62$) e Pequinês ($9,0 \pm 4,15$). (**Anexo 1**).

Para avaliar a relação entre a idade ao diagnóstico e a raça, iríamos utilizar o teste estatístico ANOVA, para tal todas as raças teriam que ter uma distribuição normal (Shapiro $> 0,05$). Como o Cocker Spaniel não teve uma distribuição normal (Shapiro $< 0,05$), utilizou-se a alternativa não paramétrica Kruskal-Wallis (**Anexo 2**). O teste de Kruskal-Wallis sugere que existem diferenças estatisticamente significativas entre a idade ao diagnóstico e a raça (valor de $p < 0,001$).

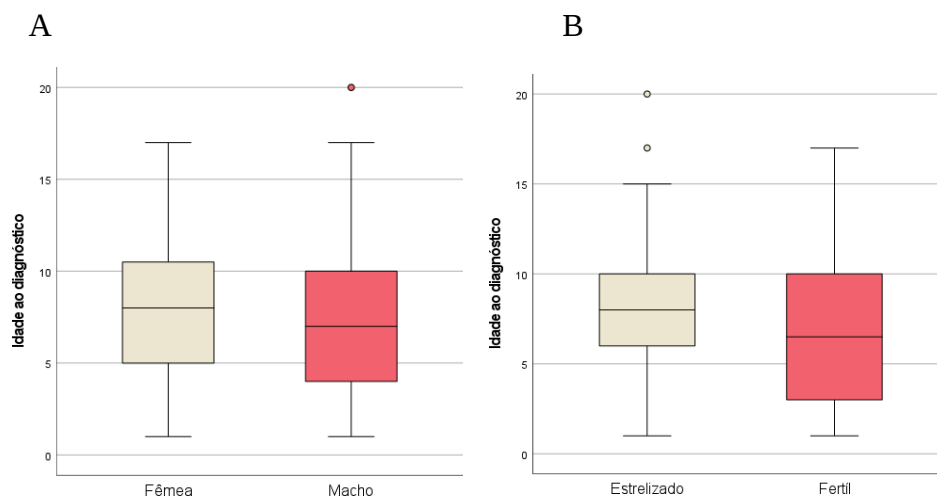


Gráfico 7: A- Idade ao diagnóstico por gênero; B- Idade ao diagnóstico por estado reprodutivo.

Como podemos verificar no gráfico 7A e na tabela 5, existem diferenças estatisticamente significativas entre machos e fêmeas. Os machos, tendem a ser diagnosticados com QCS mais cedo, ($6,95 \pm 4,04$) do que as fêmeas ($7,94 \pm 3,772$).

Tendo em conta o estado reprodutivo, observam-se igualmente diferenças estatísticas, (gráfico 7B e tabela 5), sendo que, os cães férteis, tendem a ser diagnosticada mais cedo, ($6,85 \pm 4,115$) do que os esterilizados ($8,14 \pm 3,597$).

Tabela 5: Caracterização da idade ao diagnóstico tendo em conta o gênero e o estado reprodutivo.

		Idade ao diagnóstico		
		N	Média	Desvio padrão
Sexo	Fêmea	104	7,94	3,772
	Macho	118	6,95	4,044
Estado reprodutivo	Estrelizado	97	8,14	3,597
	Fértil	125	6,85	4,115

3.1.4 Caracterização da amostra segundo a gravidade da doença

Dos 222 canídeos, 71 (32%) apresentavam uma QCS ligeira ao diagnóstico, obtendo valores entre os 11-14mm/min no STT I aquando o exame oftálmico, 68 (31%) tinham uma QCS moderada com valores entre 6-10mm/min e 83 (37%) apresentavam um QCS severa em que tiveram valores inferior a 5mm/min.

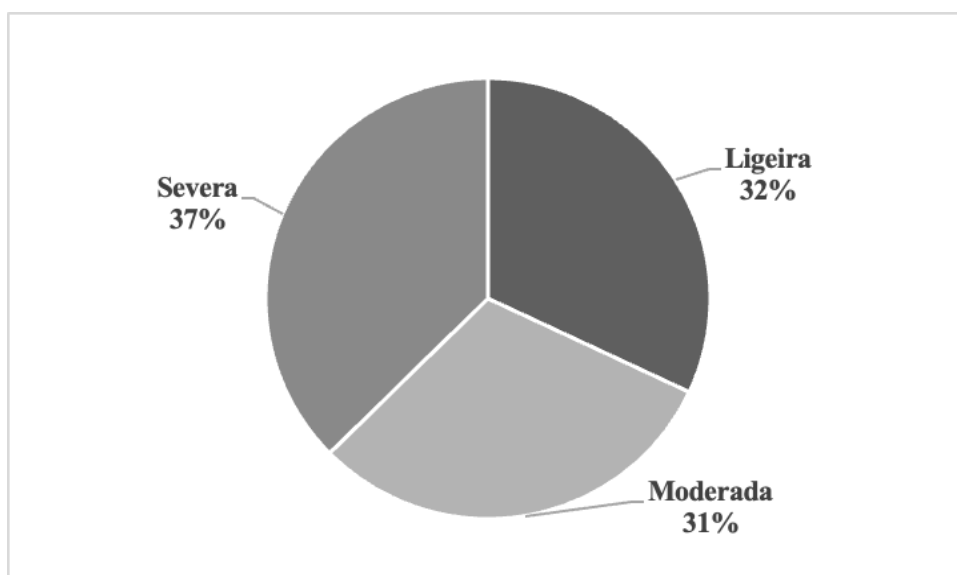


Gráfico 8: Caracterização da amostra segundo a Gravidade da Queratoconjuntivite Seca.

Os animais com QCS podem apresentar déficit lacrimal unilateral ou bilateral, em que pode estar afetada só o olho esquerdo (OS), só o olho direito (OD) ou ambos (OU). Como se pode ver no **gráfico 9**, a maioria dos animais apresentaram QCS bilateral, afetando 59% (132/222) da amostra. Por outro lado, a distribuição manteve-se semelhante, com 22% (49/222) no OD e 19% no OS.

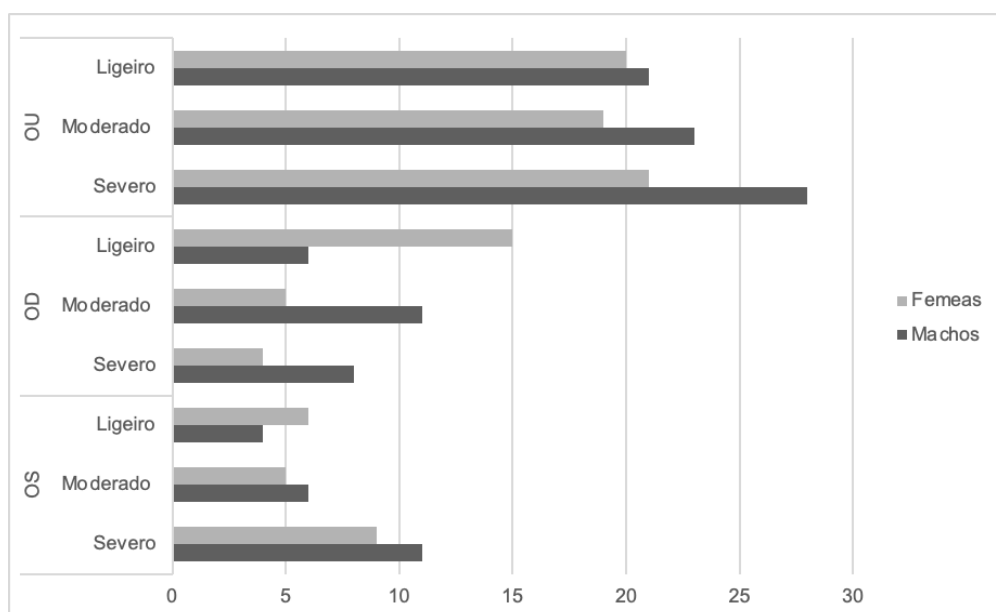


Gráfico 9: Representação do número de casos tendo em conta a gravidade, olho afetado e o género.

3.1.5 Caracterização da amostra segundo os sinais clínicos

Do total da amostra, 90% (197/222) já apresentavam sinais clínicos e apenas 10% (25/222) não apresentavam. Todos os animais com sintomatologia, apresentaram algum desconforto ocular. Os 10% dos animais sem sintomas eram animais com uma QCS ligeira ao diagnóstico. Da sintomatologia dos animais estudados (**Tabela 6**): 104 apresentaram corrimento ocular; 65 hiperemia conjuntival; 45 blefaroespasmo; 15 xeromictéria e 6 blefarite. Os 15 pacientes que apresentaram xeromictéria tinham um QCS neurogênica. O corrimento ocular variou entre mucoso, purulento e mucopurulento, sendo o mais frequente o mucopurulento. A maioria dos animais apresentou mais do que um sinal clínico aquando o diagnóstico. Com a progressão da doença, 114 animais acabaram por desenvolver, secundariamente, úlceras de córnea e queratite pigmentar. Dos 71 animais diagnosticados com ulceração, houve uma maior incidência nos cães de raça Bulldog Francês, Shih-Tzu e Pug com 20, 16 e 10 casos respetivamente. Dos 55 animais com queratite pigmentar também estavam sobrerrepresentados estas três raças, dos quais, 16 eram Shih-Tzu, 15 Pugs e 8 Bulldog Francês. Os dois animais com perfuração de córnea tiveram de ser tratados cirurgicamente e ambos eram de raça Shih-Tzu.

Tabela 6: Frequência Absoluta dos animais tendo em conta a sintomatologia.

Sinais Clínicos	n
Corrimento Ocular	104
Hiperemia Conjuntival	65
Blefaroespasmo	45
Xeromictéria	15
Blefarite	6
Úlcera da Córnea	71
Queratite Pigmentar	55
Perfuração de Córnea	2

n- Valor absoluto

3.1.6 Caracterização da amostra segundo a etiologia

Como se pode verificar no **gráfico 10**, dos 222 animais que compõem o total da amostra, 85,6%, (n=190) foram classificados com uma QCS de origem imunomediada, seguindo-se a neurogênica com 6,8% (15/222), a metabólica com 3,2% (7/222), a congênita com 1,8% (4/222), a iatrogénica com 1,4% (3/222), a infecciosa com 0,9% (2/222) e a traumática com 0,5% (1/222). Relativamente aos 15 casos de QCS neurogénica presentes no estudo 10 não foi possível determinar a sua origem e 5 foram secundários a otites médias/internas e apenas 1 teve sinais neurológicos (Síndrome de Horner).

Dos 7 casos com QCS de origem metabólica, 5 animais tinham diagnóstico prévio de diabetes mellitus e 2, hiperadrenocorticismo (Síndrome de Cushing). Já os 3 casos de QCS iatrogénica foram secundários à remoção da glândula da membrana nictitante.

Dos 4 casos classificados como causa congênita, em nenhum foi feita biópsia da glândula lacrimal para confirmar, no entanto, tendo em conta que foram diagnosticados com 1 ano de idade e o tratamento instituído não teve melhorias significativas, foram considerados fortemente suspeitos de causa congênita e classificados como tal.

Por fim, dois animais diagnosticados com QCS tinham Leishmaniose e por isso foram incluídos nas causas infecciosas e apenas um foi classificado com uma QCS traumática.

Na população estudada, os casos de etiologia imunomediada ocorreram numa percentagem superior, tendo sido a mais frequente em 93,7% das raças, somente a raça Border Collie e a Shiba Inu é que não apresentaram nenhum animal com esta etiologia.

O teste do Qui Quadrado, revela que não existe uma relação estatisticamente significativa entre a raça e a etiologia ($X^2 = 190,349$; $p = 0,398$). **Anexo 3**

Do mesmo modo, não se observa uma relação estatisticamente significativa entre a etiologia da doença com sexo dos animais ($X^2 = 2,846$; $p = 0,880$), nem com o seu estado reprodutivo ($X^2 = 7,570$; $p = 0,234$). **Anexo 4 e 5**

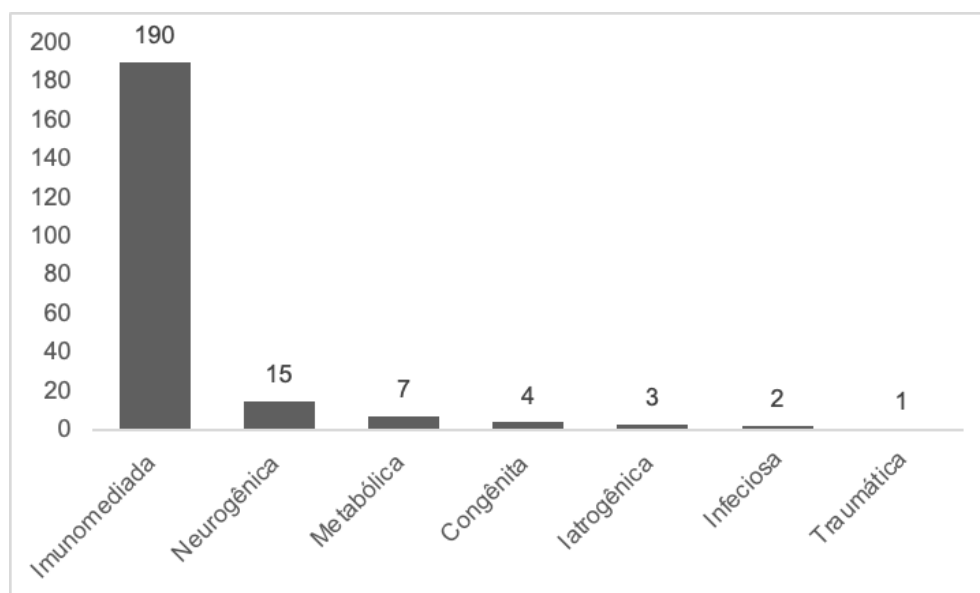


Gráfico 10: Representação do número de casos de QCS tendo em conta as causas.

3.1.7 Caracterização da amostra segundo o tratamento

Da amostra total em estudo, todos os animais foram sujeitos a uma terapêutica médica. O tratamento foi feito de acordo com a severidade da QCS e da sintomatologia. O plano terapêutico desta patologia nos pacientes passou essencialmente, pela administração de lacromiméticos, lacrimoestimulantes e quando necessário recorreu-se ao uso de antibiótico tópico. Os lacromiméticos prescritos eram à base de hialuronato de sódio e de carbômero. O hialuronato de sódio pode ser utilizado em diversas concentrações e é escolhido consoante a gravidade da QCS. Após um mês do início do tratamento o animal é reavaliado e em certos casos foi necessário adicionar mais um lacrimoestimulante ou alterar o número de vezes em que era administrado.

Assim, dos 32 % (71/222) dos casos com QCS ligeira a terapêutica instituída foi a ciclosporina a 2% BID e um dos lacromiméticos referidos anteriormente BID.

Dos 31% (68/222) dos casos com QCS moderada, 76,5% (52/68) foram tratados com Ciclosporina A a 2% BID e o lacromimético utilizado variou. Os restantes casos, 23,5% (16/68), corresponderam a animais em que foi adicionado outro lacrimoestimulante, Tacrolimus a 0,03% BID para além da Ciclosporina A a 2%, BID e quatro animais passaram a fazer o tratamento TID.

Os casos com QCS severa, englobaram 37% (83/222) dos animais do nosso estudo, em que 1,8% (4/83) foram tratados com Ciclosporina A a 2% BID, mais lacrimomimético BID; 6,7 % (15/83) com Ciclosporina A a 2% TID e lágrima artificial TID; 4,45% (10/83) com Ciclosporina A a 2% BID + Tacrolimus 0,03% BID + lacrimomimético TID; 17,3% (39/83) Ciclosporina A a 2% BID + Tacrolimus 0,1% BID + lacrimomimético TID. Por fim, os 6,7% (15/83) casos de QCS neurogênica foram tratados com Pilocarpina 2% BID + Ciclosporina A a 2% BID + lacrimomimético BID. Houve ainda necessidade de instituir antibiótico tópico em 46,8% (104/222) dos animais.

3.1.8 Caracterização da amostra segundo a evolução clínica

Em 61% (136/222) da amostra total, houve uma evolução positiva do quadro clínico após instituição do tratamento, com um aumento do resultado do STT I superior a 5mm/min face ao resultado aquando o diagnóstico.

Em 10% (23/222) dos animais, a evolução do quadro clínico foi negativa. Neste grupo, estão incluídos 6 casos em que não houve alterações nos resultados do STT I, 2 casos pioraram e os restantes 15 apenas tiveram uma ligeira subida da produção lacrimal entre 1-4mm/min, não tendo sido considerado como eficaz o tratamento, para efeitos deste estudo. Dos 23 casos com evolução negativa, 8,7% (2/23) apresentavam uma QCS ligeira, 21,7% (5/23) uma QCS moderada e os restantes 69,9% (16/23), uma QCS severa.

E 29% (63/222) dos animais incluídos neste estudo, desconhece-se a evolução do caso, por não haver seguimento do animal no Hospital.

Na tabela 7, é possível verificar a evolução clínica dos animais em estudo, tendo em conta o tratamento prescrito e a gravidade da doença aquando o diagnóstico.

Tabela 7: Evolução clínica tendo em conta o tratamento prescrito e a gravidade da QCS.

QCS	N	Tratamento	Evolução Positiva	Evolução negativa	Desconhece-se
Ligeira	71	-Ciclosporina A 2% BID + LA BID	45	2	24
		- Ciclosporina A 2% BID + LA BID	27	2	
		- Ciclosporina A 2%BID e Tacrolimus	9	2	
Moderada	68	0,1% ou 0,03% BID + LA BID			23
		- Ciclosporina A 2%TID e Tacrolimus	4	1	
		0,1% ou 0,03% TID + LA TID			
		-Ciclosporina A 2% BID + LA BID	4	-	
		-Ciclosporina A 2% TID + LA TID	9	5	
		-Ciclosporina A 2% BID + Tacrolimus	7	3	
		0,03% BID + LA TID			
Severa	83	-Ciclosporina A 2% BID + Tacrolimus	20	4	16
		0,1% BID + LA TID			
		-Pilocarpina 2% BID + Ciclosporina A	11	4	
		2% TID + LA BID			
Total			136	23	63

4. Discussão de resultados

Género e estado reprodutivo:

No presente estudo, verificou-se uma maior representação de machos, uma vez que 53% dos animais são do sexo masculino e 47% são do sexo feminino (**Gráfico 5**). No entanto, estes resultados, revelam uma incidência semelhante de QCS entre machos e fêmeas, não havendo neste estudo, uma diferença estatisticamente significativa entre o género ($Z= 0,940$; $p=0,347$). Pelo contrário, Grauwels, (1979) e Sansom & Barnett (1985), nos seus estudos, relatam uma incidência superior no sexo feminino do que no sexo masculino, sendo particularmente evidente nas fêmeas da raça West Highland White Terrier. Estudos posteriores, como o de Sanchez et al, 2007 também registaram um número superior de fêmeas afetadas do que em machos, no entanto, constataram que a incidência

pode diferir entre raças, revelando uma maior incidência no sexo masculino em animais de raça Cocker Spaniel Inglês. Outros estudos como o de Kaswan et al, 1985 e o de Liu et al, 2014 relatam que não houve diferença estatística na incidência do género entre fêmeas e machos.

Relativamente ao estado reprodutivo, verificou-se uma maior prevalência de animais férteis (56,3%) do que animais esterilizados (43,7%), sendo que, os machos encontravam-se maioritariamente férteis e as fêmeas esterilizadas. Estes resultados revelam que na presente amostra de animais com QCS houve uma relação entre o género e o estado reprodutivo ($p < 0,01$).

No estudo realizado por Sanchez et al, (2007) houve um maior número de animais férteis do que esterilizados, indo ao encontro dos resultados do nosso estudo, no entanto, em ambos os sexos havia mais animais férteis. Já no estudo realizado por Kaswan et al, 1998 os cães castrados foram mais propensos ao desenvolvimento da QCS. O estudo propõe que a perda das hormonas sexuais após a castração ou ovário-histerectomia pode levar à deficiência lacrimal (Kaswan et al, 1998). O facto de o nosso estudo apresentar mais fêmeas esterilizadas com QCS do que machos, pode estar relacionado com o facto de em Portugal se esterilizarem mais fêmeas (Rodrigues, 2008). Podemos considerar que uma das limitações deste estudo, foi o facto de uma parte da amostra analisada não serem pacientes seguidos habitualmente no hospital, influenciando a informação do animal, tendo em conta o estado reprodutivo, pois pode haver alguns animais que foram esterilizados e constam como sendo férteis, podendo desta forma influenciar os resultados obtidos.

Raça:

Apesar da grande variedade de raças registadas (32 raças em 222 casos), observou-se uma maior frequência de QCS em cães de raça pura do que em cães sem raça definida. Verificando-se uma tendência significativamente superior de cães de raça Bulldog Francês, Shih-Tzu, Pug e Yorkshire Terrier (**Tabela 4**) e uma tendência significativamente inferior nas restantes raças. No presente estudo, das quatro raças com maior número de casos de QCS, três são raças braquicefálicas. Estudos recentes como o de O'Neill et al, (2021), demonstram que raças de porte pequeno, em particular com características braquicéfalas são mais predispostas a esta doença, indo ao encontro com os resultados deste estudo. Quanto aos cães de raça indefinida que englobam 13,1% da amostra em estudo, é possível que este número esteja

relacionado com o cruzamento destes com cães de raças predispostas para esta doença. Até ao momento não parece existir nenhum estudo que correlacione cães de raça indefinida com QCS.

A incidência de raças com QCS, pode variar consoante a localização geográfica. Estudos como o de Kaswan & Salisbury (1990) relatam que há uma maior incidência de QCS em animais de raça Cavalier King Charles, Bulldog Inglês, Lhasa Apsos, Shih-Tzus, West Highland White Terriers, Pugs, Blood Hunds, Cocker Spaniels Americanos, Boston Terriers, Schnauzers miniaturas e Samoiedos nos Estados Unidos da América (EUA). Já num estudo recente no Reino Unido, as raças com maior prevalência incluem Cocker Spaniel Americano, Bulldog inglês, Pug, Lhasa apso, Cavalier King Charles Spaniel, Bull terrier, Cocker Spaniel Inglês, Basset Hound, West Highland White Terrier, Shih-tzu e Yorkshire Terrier (O'Neill et al, 2021).

A maioria das raças descritas no presente estudo e nos estudos dos outros autores são de porte pequeno. Segundo Berger & King (1998) cães de porte pequeno têm uma menor produção basal de lágrimas quando comparado aos de porte grande e por isso, o fato da QCS afetar frequentemente cães pequenos pode não ser uma coincidência.

Embora, muitas das raças descritas anteriormente estejam incluídas na população do nosso estudo, ainda que num número pequeno, os resultados obtidos diferem ligeiramente em relação à bibliografia encontrada. Esta variação pode ocorrer devido a vários fatores, incluindo, a baixa proporção destas raças na população canina no Hospital de Referência ou até mesmo em Portugal devido à preferência dos proprietários por outras raças. O fato da raça Bulldog Francês ter tido maior número de casos quando comparado com outros estudos, deve-se ao aumento marcado do número destes animais nos últimos anos em Portugal. Ainda assim.

É preciso referir que o tamanho da amostra para a maioria das raças é bastante reduzido sendo esta uma limitação do estudo.

Idade ao diagnóstico:

Os casos de QCS, compreenderam animais de várias idades, sendo a idade mínima de 1 ano e a idade máxima 20 anos, perfazendo uma idade média de $7,41 \pm 3,94$ anos ao diagnóstico. Registou-se um elevado número de diagnósticos

entre os 7 e os 15 anos neste estudo, englobando 58,1% (129/222) da amostra em estudo. Os restantes 41,9% (93/222) dos animais foram diagnosticados entre 1 ano e os 6 anos de idade. Na bibliografia consultada, a média de idades apresenta um valor ligeiramente superior ao descrito neste estudo, em que o aparecimento de QCS ocorreu em média, aos 8,5 anos de idade (Kaswan et al, 1998) e aos 8,98 anos (O'Neill et al, 2021).

Segundo a literatura, a produção lacrimal diminui com a idade, uma vez que, há redução da capacidade funcional das glândulas lacrimais e nictitantes devido à atrofia senil das mesmas, havendo um aumento de QCS com o avançar da idade (Hartley et al, 2006; Kaswan et al, 1998; Maggs et al, 2013). Tal como obtivemos no presente estudo, a QCS pode aparecer em qualquer idade, mas é mais frequente em animais mais velhos do que em mais jovens (Dodi, 2015). Desta forma, os resultados obtidos, vão ao encontro da literatura publicada.

Sinais Clínicos:

Neste estudo, 90% da amostra já apresentava sintomatologia aquando do diagnóstico. Este resultado prova que esta patologia passa despercebida à maioria dos tutores, principalmente se não interferir significativamente com a visão e só se apercebem quando há um agravamento da doença e dor associada. Os casos em estudo foram recolhidos num hospital de referência, sendo que alguns destes pacientes já tinham sido subdiagnosticados e tratados, mas sem sucesso.

De acordo com a literatura, os sinais clínicos variam de acordo com a gravidade e com a extensão da doença. No nosso estudo animais com QCS severa apresentaram mais sinais clínicos do que com QCS moderada e ligeira, o que era expectável. Inicialmente os animais podem apresentar corrimento ocular mucoso ou mucopurulento, hiperemia conjuntival, blefaroespasma, blefarite e a córnea encontra-se opaca e sem brilho, podendo levar ao aparecimento de úlceras de córnea, queratite pigmentar e vascularização corneal (Sanchez et al, 2007; Sansom & Barnett, 1985; Helper, 1996). Todos os sinais clínicos acima descritos foram identificados nos pacientes do presente estudo. Obtivemos uma elevada incidência de úlceras e de queratite pigmentar em animais de raça braquicéfala, nomeadamente, Bulldog Francês, Shih-Tzu e Pug. Estas raças têm uma maior predisposição no aparecimento de úlceras e de queratite pigmentar devido à conformação do crânio e da órbita e à diminuição da sensibilidade da córnea (Kaswan & Salisbury, 1990;

Sanchez et al, 2007). No estudo de Sanchez et al., 2007 também houve uma elevada incidência de animais de raça Shih-Tzu com úlceras de córnea e queratite pigmentar.

Gravidade:

Neste trabalho, foram observados todos os estádios da doença, embora a QCS severa tenha sido a mais frequente, representando 37% da amostra ao diagnóstico (Gráfico 8), seguido de 32% de animais com QCS ligeira e 31% com QCS moderada.

Os resultados obtidos vão ao encontro do que está descrito na bibliografia. Segundo um estudo de Rosolen, 2009, grande parte dos animais com QCS, apresentam valores de STT I inferiores a 5mm/ min aquando o diagnóstico. Também segundo Kaswan & Salisbury, 1990 animais com QCS revelam geralmente ao diagnóstico uma sintomatologia típica de um estadio avançado da doença.

Tal como referido anteriormente, os sinais clínicos variam com a gravidade e por isso, animais com QCS severa e moderada apresentaram mais sinais clínicos ao diagnóstico do que os com QCS ligeira.

Estes resultados evidenciam o quão importante é o diagnóstico precoce da QCS, desta forma irá haver menor evolução da doença tal como existirão menos complicações secundárias.

Etiologias:

Relativamente às causas clínicas da QCS, o diagnóstico de causa imunomediada foi terapêutico, uma vez que se incluiu nesta classificação todos os animais com sintomatologia bilateral que responderam bem ao tratamento com imunomoduladores. Embora possa ser feita uma histopatologia da glândula lacrimal para confirmar que se trata de uma doença imunomediada e esta não foi realizada em nenhum dos animais em estudo nem se faz na prática clínica. A etiologia imunomediada é reconhecida por vários autores como a causa mais frequente de QCS tipicamente bilateral, tal como se verificou no presente estudo, com 85,6% da amostra, estando associada a uma inflamação das glândulas lacrimais (dacrioadenite) mediada pelo sistema imunológico que leva a destruição das mesmas (Kaswan et al, 1998; Severin, 1973).

A etiologia neurogênica representou 6,8% da amostra, tendo tido origem em otites médias/internas e as restantes de origem desconhecida. Segundo a literatura, a

QCS neurogênica tem sido pouco relatada em cães, mas tanto Galley et al, 2021 e Matheis et al, 2012 relatam que a maioria dos seus casos eram de origem idiopática.

Em relação à QCS metabólica, 3,2% dos casos, corresponderam a animais com endocrinopatias, nomeadamente diabetes e hiperadrenocorticismo. De acordo com alguns autores, ainda não é claro os mecanismos que associam estas endocrinopatias à redução da produção lacrimal, no entanto, estudos evidenciam a redução significativa na produção aquosa do filme lacrimal nestes cães, como também a redução da sensibilidade da córnea (Cullen et al, 2005; Good et al, 2002; Williams et al, 2007). Desta forma, é aconselhado avaliar a produção lacrimal realizando o STT aos animais com diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo ou hipotireoidismo para detetar a QCS precocemente.

A etiologia congênita, representou no presente estudo apenas 1,8% dos casos. Segundo a literatura, animais com diminuição severa da camada aquosa do filme lacrimal em idade jovem em apenas num dos olhos, deve ser considerada a aplasia ou hipoplasia congênita da glândula lacrimal, sendo frequente em raças miniatura como, o Yorkshire Terrier, Pug, Pinscher e Chihuahua (Herrera et al, 2007). Os cães neste estudo foram diagnosticados com QCS numa idade bastante precoce, evidenciando sinais clínicos graves e unilaterais indo ao encontro do que é descrito na literatura, sendo que apenas dois dos cães afetados eram YorkShire Terrier, raça predisposta a esta síndrome (Herrera et al, 2007; Maggs *et al.*, 2013). Embora no nosso estudo, os animais não tenham feito biópsia das glândulas lacrimais para confirmar o diagnóstico, este é apoiado pela sintomatologia e história clínica do animal, pois foram excluídas doenças infecciosas, traumas, toxicidade e cirurgia prévia da terceira pálpebra.

A QCS iatrogénica esteve presente em apenas 1,4% da amostra, estando associada à remoção da glândula da membrana nictitante. Atualmente, esta excisão está contraindicada, pois pode levar ao desenvolvimento de QCS, sendo recomendada a recolocação cirúrgica da glândula (Multari, 2016; Plummer et al., 2008; Saito et al, 2005). Martin, 2009 no seu estudo, relata que a remoção da glândula da membrana nictitante induziu QCS em 42,8% da sua amostra, sendo mais grave em raças com maior tendência para esta patologia.

No presente estudo, os três cães que apresentaram QCS iatrogénica eram de raça Bulldog Inglês, Cocker Spaniel Inglês e Indefinida, sendo que dois são considerados de raças predispostas (Hussein et al., 2022). Só num destes casos é que foi possível

obter a informação da idade em que ocorreu a remoção da membrana nictitante, tendo sido aos dois anos de idade e a QCS foi diagnosticada após cinco anos da cirurgia. Sendo o tempo médio para a ocorrência desta doença após a cirurgia é de 4,5 anos, no entanto alguns animais podem apresentá-la mais precocemente (Maggs *et al.*, 2013).

Por fim, registou-se neste estudo uma baixa frequência de QCS de origem infecciosa e traumática com 0,9% e 0,5% da amostra, respetivamente. Uma vez que, a leishmaniose, a esgana e os traumas são causas pouco frequentes desta doença (Helper, 1996). Naranjo *et al.*, 2005 relata que a prevalência de QCS em cães com leishmaniose que apresentam sinais oculares varia entre 2,8 e 26,83%.

Tratamento:

O tratamento médico foi instituído em todos os animais da amostra de acordo com a severidade e sintomatologia da doença. Passou essencialmente pela administração de lacrimoestimulantes, lacromiméticos e quando necessário antibioterapia. O lacrimoestimulante de eleição foi a Ciclosporina A, casos mais graves ou até mesmo casos que só com Ciclosporina A a 2% não havia grandes melhorias era adicionado Tacrolimus a 0,1% ou a 0,03%, sempre associado à administração de lágrimas artificiais. As lágrimas artificiais prescritas eram à base de hialuronato de sódio e carbômero, estas duas substâncias são bastante utilizadas pelas suas propriedades e pelo tempo de permanência na superfície ocular (Maggs *et al.*, 2013).

Aos animais com QCS neurogênica o tratamento prescrito foi o referido anteriormente, mas foi adicionada Pilocarpina a 2%. A pilocarpina é o fármaco de eleição para este tipo de QCS, por ser um parassimpaticomimético/colinérgico.

Embora seja pouco provável que esta melhor com imunomoduladores como a Ciclosporina A e o Tacrolimus, estes acabam por ser benéficos para a redução da vascularização e da pigmentação da córnea (Kaswan *et al.*, 1989; Galley *et al.*, 2021).

De acordo com a literatura, o tratamento da QCS baseia-se essencialmente na aplicação de Ciclosporina A e de lágrimas artificiais. A Ciclosporina A é o lacrimoestimulante de eleição, pois apresenta uma alta eficácia, tanto na melhoria dos sinais clínicos como no aumento do STT I. (Kaswan *et al.*, 1989; Moore *et al.*, 2001; Perry *et al.*, 2008). Estudos como o de Berdoulay *et al.*, 2005 e Radziejewski

& Balicki, 2015, evidenciam que o Tacrolimus pode ser utilizado como substituto da Ciclosporina A. Podendo ser utilizado em animais que não houve resposta ao tratamento anterior ou em casos de QCS canina avançada. Nestes casos, o Tacrolimus revelou-se mais eficaz que a Ciclosporina A, tal como verificamos no nosso estudo.

Evolução:

Com base nos resultados, 61% dos cães com QCS (STT inicial < 15 mm/min) tiveram uma evolução positiva ao tratamento médico instituído, tendo obtido um aumento de lágrimas superior ou igual a 5 mm/min.

Em todos os casos deste estudo, há exceção dos dois que pioraram, foram observadas melhorias, no que diz respeito aos sinais clínicos, independentemente de ter havido ou não alteração do STT I.

No presente estudo, ao compararmos o estadio inicial da doença com a resposta ao tratamento verificamos que dos 32% (71/222) dos animais diagnosticados com QCS ligeira, 63,3% (45/71) tiveram uma resposta positiva ao tratamento prescrito e apenas 2,8 % (2/71) apresentaram uma resposta negativa.

Dos 31% (68/222) dos cães com QCS moderada, obtivemos 58,8% (40/68) com uma resposta positiva ao tratamento e 7,35% (5/68) com uma resposta negativa.

Por fim, dos 37% (83/222) dos animais diagnosticados com QCS severa, 61,4% (51/83) apresentaram uma resposta positiva ao tratamento e 19,2% (16/83) uma resposta negativa. A maioria dos animais que apresentaram pior resposta ao tratamento apresentavam ao diagnóstico uma QCS severa, ou seja, já estavam num estadio avançado da doença.

Os resultados obtidos vão ao encontro dos estudos publicados. Segundo Peterson- Jones & Stanley, 2009 animais que apresentam um STT inicial de 5 mm/min ou mais, e aqueles que não estão num estadio tão avançado da doença, têm um prognóstico melhor, pois podem responder mais facilmente ao tratamento médico instituído.

Kaswan et al, 1989, no seu estudo registou um aumento dos valores de STT I superior ou igual a 5mm/ min em 59% dos cães com uma QCS severa, em que os valores STT I inicial eram de 0 a 2 mm/min, tendo sido tratados com Ciclosporina

A 2% TID e mesmo nos cães que não houve um aumento significativo do STT I o tratamento reduziu a sintomatologia.

No estudo de Berdoulay et al., 2005, administraram Tacrolimus a 0,02% BID de forma a investigar a produção lacrimal em cães com QCS. Verificou-se que, 83% dos cães foram tratados com sucesso, tendo obtido um valor superior a 5mm/min no STT I. Inclusive 24 cães que não tiveram uma boa resposta com Ciclosporina A, 12 acabaram por ter um aumento > 5 mm/min da produção lacrimal com o Tacrolimus. Tal como no nosso estudo, os animais, independentemente da alteração do STT apresentaram melhorias, no que diz respeito à sintomatologia.

No estudo de Radziejewski & Balicki, 2015 em 87,5% (35/40) da amostra foi observado um aumento do STT I. Os 12,5% (5/40) que não responderam ao tratamento, quatro casos foram tratados com Tacrolimus. Tal como no nosso estudo, os animais que apresentaram pior resposta ao tratamento apresentavam STT < 10mm/min.

Nesta patologia, o sucesso do tratamento deve-se a vários fatores, sendo a disponibilidade e o empenho do tutor para administrar a medicação prescrita fundamental, é por isso essencial antes de prescrever a medicação apurar a sua disponibilidade (Dodi, 2015; Giuliano, 2021). Quando o tratamento não é administrado corretamente não há um aumento do STT e acaba por haver agravamento da doença, esta pode ter sido a causa dos 10% dos casos no presente estudo terem apresentado uma evolução negativa.

Desconhece-se a evolução de 29% dos animais em estudo, uma vez que não compareceram à consulta de acompanhamento. Embora a taxa de sucesso do tratamento médico seja bastante elevada, a administração frequente dos fármacos e a capacidade financeira continua a ser uma limitação para muitos dos tutores. É também essencial sensibilizar os tutores que a melhor forma de prevenir complicações inerentes a esta doença e consequentemente a perda de visão é o tratamento médico a longo prazo.

IV- Conclusão

Esta dissertação vem contribuir para a caracterização da Queratoconjuntivite seca quantitativa em cães num Hospital em Portugal. Apesar das suas limitações, os resultados obtidos apoiam a grande maioria da bibliografia publicada mais recentemente.

A QCS demonstrou ser uma doença ocular típica de animais mais velhos (58,1% da população em estudo foi diagnosticada entre os 7 e os 15 anos), com uma distribuição ocular mais frequentemente bilateral, afetando 59% da amostra. O número de casos de QCS foi mais representativo nos cães de raça braquicefálica, mas acomete tanto cães de raça pura como sem raça definida.

Em estudos futuros, seria interessante analisar a influência que a conformação anatómica terá no desenvolvimento desta patologia oftálmica. Os machos férteis e as fêmeas esterilizadas foram mais sujeitos ao aparecimento desta doença. Relativamente à causa, a imunomediada foi a mais prevalente englobando 82,8% da amostra. Ao diagnóstico verificou-se uma predominância de cães com QCS severa (37%). Este resultado revela que a maioria dos animais quando vão a uma consulta de oftalmologia já há um agravamento da doença e já apresentam um estadio avançado da doença com vários sinais clínicos presentes, sendo essencial identificar mais precocemente esta patologia.

Com base nos resultados desta dissertação, torna-se evidente a necessidade de implementar, por rotina, a medição da produção lacrimal nas consultas de Medicina Veterinária, principalmente em animais de raças com maior predisposição para esta patologia, bem como em animais em idade de risco. É também necessário sensibilizar os tutores para a presença desta doença e para a necessidade de fazer o tratamento de forma correta para o resto da vida do animal.

V- Referências Bibliográficas

- Allerton, F. (2020). *BSAVA Small Animal Formulary Part A: Canine and Feline* British Small Animal Veterinary Association (10th ed.). (pp. 341).
- Berger, S. L., & King, V. L. (1998). The Fluctuation of Tear Production in the Dog. In *J Am Anim Hosp Assoc* (Vol. 34).
- Berdoulay, A., English, R. V., & Nadelstein, B. (2005). *Effect of topical 0.02% tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca*. (Vol. 4, pp. 225-232)
- Bron, A. J., Tiffany, J. M., Gouveia, S. M., Yokoi, N., & Voon, L. W. (2004). Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental Eye Research*, 78(3), 347–360. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2003.09.019>
- Baudouin, C (2001). The Pathology of Dry Eye. *Survey Ophthalmology* (Vol.45). doi: [10.1016/s0039-6257\(00\)00200-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(00)00200-9)
- Barnett K.C., (1978) Diseases of the nictitating membrane of the dog. *J Small Animal Prac.*
- Cassano, R., Di Gioia, M. L., & Trombino, S. (2021). Gel-based materials for ophthalmic drug delivery. In *Gels* (Vol. 7, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/gels7030130>
- Cunningham, J.G. & Klein, B.G. (2004). O sistema visual In Guanabara Kookgan (Eds.), *Tratado de Fisiologia Veterinária*. (3a Ed., pp. 91-97) Brasil: Rio de Janeiro.
- Cullen, C. L., Ihle, S. L., Webb, A. A., & Mccarville, C. (2005). *Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in dogs*.

- Davidson, H. J., & Kuonen, V. J. (2004). The tear film and ocular mucins. In *Veterinary Ophthalmology* (Vol. 7, Issue 2, pp. 71–77). <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2004.00325.x>
- de Almeida, D. E., Roveratti, C., C Brito, F. L., Godoy, G. S., M Duque, J. C., Bechara, G. H., Laus, J. L., & de Almeida, D. E. (2009). Conjunctival effects of canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca. In *Veterinary Ophthalmology*(Vol.12).
- Dodi, P. (2015). Immune-mediated keratoconjunctivitis sicca in dogs: current perspectives on management. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 341. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s66705>
- Dyce, K. M., Sack, W. O., Wensing, C. J. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy* (5th ed, pp. 542 - 560). Elsevier
- Featherstone, H. J., Heinrich, C. L., (2021) Ophthalmic Examination and Diagnostics In K. N. Gelatt, G. Ben-Shlomo, B C. Gilger, D. V.H. Hendrix, T. J. Kern, and C. E. Plummer, *Veterinary ophthalmology*. (6th ed.). (pp. 601-609) Oxford: Wiley-Blackwell.
- Galley, A. P., Beltran, E., & Tetas Pont, R. (2021). Neurogenic keratoconjunctivitis sicca in 34 dogs: A case series. *Veterinary Ophthalmology*, 25(2), 140–152. <https://doi.org/10.1111/vop.12949>
- Grahn, B. H., & Storey, E. S. (2004). Lacrimostimulants and lacrimomimetics. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 34, Issue 3, pp. 739–753). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2003.12.009>
- Grauwels, M. F. M. (1979) A study of keratoconjunctivitis sicca in the dog, unpublished thesis (PhD Thesis), University of Glasgow.

- Giuliano, E. A, (2021) Diseases and Surgery of the Canine Lacrimal Secretory System In K. N. Gelatt, G. Ben-Shlomo, B C. Gilger, D. V.H. Hendrix, T. J. Kern, and C. E. Plummer, *Veterinary ophthalmology*. (6th ed.). (pp. 1008-1021) Oxford: Wiley-Blackwell.
- Gilger, B. C., & Allen J. B. (1998.). *Cyclosporine A in veterinary ophthalmology*.1(4):181-187. doi: 10.1046/j.1463-5224.1998.00039.
- Good K.L., Maggs DJ, Hollingsworth SR, Scagliotti RH, Nelson RW., (2003). Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. *Am. J. Veteri. Res* 64 (1), 7–11.
- Hartley C, Williams DL, Adams VJ. (2009). Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Vet Ophthalmol*. 9(1):53-57.
- Hamor, R. E., Roberts, S. M., Severin, G. A., & Chavkin, M. J. (2000). Evaluation of results for Schirmer tear tests conducted with and without application of a topical anesthetic in clinically normal dogs of 5 breeds. In *1422 AJVR* (Vol. 61, Issue 11).
- Herrera, H., H., Weichsler, N., Rodríguez Gómez, J., Antonio García de Jalón, J., & Herrera, D. (2007). Severe, unilateral, unresponsive keratoconjunctivitis sicca in 16 juvenile Yorkshire Terriers. In *Veterinary Ophthalmology* (Vol. 10).
- Helper, L. (1996) The tear film in the dog. Causes and treatment of canine keratoconjunctivitis sicca. *Animal Eye Research* 15, 5-11
- Hendrix, D,V., Adkins E.A., Ward D, A., Stuffle J, Skorobohach B. An investigation comparing the efficacy of topical ocular application of tacrolimus and cyclosporine in dogs. *Vet Med Int*.
- Hendrix, D. V. H., Thomasy, S. M., Gum, G. G. (2021) Physiology of the Eye In K. N. Gelatt, G. Ben-Shlomo, B C. Gilger, D. V.H. Hendrix, T. J. Kern, and C. E. Plummer, *Veterinary ophthalmology*. (6th ed.). (pp. 124-129) Oxford: Wiley-Blackwell.

- Holmberg, B. J., & Maggs, D. J. (2004). The use of corticosteroids to treat ocular inflammation. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 34, Issue 3, pp. 693–705). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2003.12.007>
- Hussein, K. H., Hussein, M. T., Attaai, A., Ragab, L., & Semieka, M. (2022). *Effect of Nictitans Gland and Third Eyelid Excisions on Ocular Surface Integrity, pH, and Tear Production in Dogs*. (Vol.12, Issue 2, 90-98). <https://orcid.org/0000-0002-0717-7875>
- Izci C, Celik I, Alkan F, et al. (2002) Histologic characteristics and local cellular immunity of the gland of the third eyelid after topical ophthalmic administration of 2% cyclosporine for treatment of dogs with keratoconjunctivitis sicca. In *American Journal of Veterinary Research* (Vol.23).
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2008). *Histologia básica*. (12th ed.). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, (pp.448-459).
- Kaswan, R. L., & Salisbury, M. A. (1990). A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca: Treatment with ophthalmic cyclosporine. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 20, Issue 3, pp. 583–613). [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(90\)50052-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(90)50052-2)
- Kaswan, R. L., Martin, C. L. & Dawe, D. L. (1985) Keratoconjunctivitis sicca: immunological evaluation of 62 canine cases. *American Journal of Veterinary Research* 46, 376-383
- Kaswan, R. L., Salisbury, M., Ward, D. A., (1989). Spontaneous Canine Keratoconjunctivitis Sicca- A Useful Model for Human Keratoconjunctivitis Sicca_ Treatment With Cyclosporine Eye Drops. (Vol. 107, pp. 1210-1216).
- Kaswan, R., Pappas, C., Wall, K., Hirsh, S., (1998). Survey of canine tear of deficiency in veterinary practice. Sullivan *et al.*, Plenum Press, New York

- Klauss G, Giuliano E.A., Moore C, P. (2007). Keratoconjunctivitis sicca associated with administration of etodolac in dogs: 211 cases (1992–2002). *J Am Vet Med Assoc.*; 230:541–547.
- Liu, C.-C., Lin, C.-S., Chuang, T.-F., & Lin, C.-T. (2014). INVESTIGATION OF 201 CASES OF CANINE KERATOCONJUNCTIVITIS SICCA IN TAIWAN. *Taiwan Veterinary Journal*, 40(02), 89–94. <https://doi.org/10.1142/s1682648514500139>
- Liebich, H.-G., & Kö nig, H. (2011). Olho (Organum Visus). In H. Kö nig, & H.-G. Liebich, *Anatomia dos Animais Domésticos* (pp. 591-593). Porto Alegre: Artmed.
- Macasai, M., & Mojica, G. (2013). Medical Management of Ocular Surface Disease. In *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film Expert Consult - Online and Print* (pp. 271–281). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2876-3.00034-1>.
- Maggs, D. J., (2013). Diagnostic Techniques In D.J. Maggs, P.E. Miller & R. Ofri, *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp. ,248-250). Missouri: Saunders.
- Maini, S., Everson, R., Dawson, C., Chang, Y. M., Hartley, C., & Sanchez, R. F. (2019). Pigmentary keratitis in pugs in the United Kingdom: prevalence and associated features. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 384. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2127-y>
- Margadant, D. L., Kirkby, K., Andrew, S. E., & Gelatt, K. N. (2003). Effect of topical tropicamide on tear production as measured by Schirmer's tear test in normal dogs and cats. In *Veterinary Ophthalmology* (Vol. 6).
- Matheis, F. L., Walser-Reinhardt, L., & Spiess, B. M. (2012). Canine neurogenic Keratoconjunctivitis sicca: 11 cases (2006-2010). *Veterinary Ophthalmology*, 15(4), 288–290. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2011.00968.x>

- Martin, C. L. (2009) Conjunctiva and third eyelid, In: Ophthalmic disease in veterinary medicine, 1st ed. Manson Publishing Ltd., London. UK, pp. 183-214.
- Messmer, E. M. (2015). The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0071>
- Meekins, M. C., Rankin J. A., Samuelson, A. D. (2021) Ophtalmic anatomy In K. N. Gelatt, G. Ben-Shlomo, B C. Gilger, D. V.H. Hendrix, T. J. Kern, and C. E. Plummer, Veterinary ophthalmology. (6th ed.). (pp. 46-50) Oxford: Wiley-Blackwell.
- Miller, P.E. (2013). Basic structure and function of the eye. In D.J. Maggs, P.E. Miller & R. Ofri, Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology. (5th ed.). (pp. ,19-42). Missouri: Saunders.
- Miller, P. E. (2013). Lacrimal System. In Maggs, D.J., Miller, P.E. & Ofri, R. (Eds.), Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology. (5th ed.). (pp. 416-453). Missouri: Saunders.
- Moore, C. P., Mchugh, J. B., Thorne, J. G., & Phillips, T. E. (2001). Effect of Cyclosporine on Conjunctival Mucin in a Canine Keratoconjunctivitis Sicca Model In *Investigative Ophthalmology & Visual Science* (Vol. 42, Issue 3).
- Moore, C. P. (1990). Qualitative tear film disease. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 20, Issue 3, pp. 565–581).
[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(90\)50071-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(90)50071-6)
- Multari, D., Perazzi, A., Contiero, B., Mattia, G., Iacopetti, I., (2016) Pocket technique or pocket technique combined with modified orbital rim anchorage for the replacement of a prolapsed gland of the third eyelid in dogs: 353 dogs. (Vol. 19, Issue 3, pp. 214–219).

- Murphy, C.J., Samuelson, D.A. & Pollock, R.V.H. (2012). The eye. In H.E. Evans & A. de Lahunta, *Miller's anatomy of the dog*. (4th ed.). (pp. 761-769,). Missouri: Saunders.
- Naranjo, C., Fondevila, D., Leiva, M., Roura, X., & Peña, T. (2005). Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 133(1), 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.05.017>
- Nepp, J., Schauersberger, J., Schild, G., Jandrasits, K., Haslinger-Akramian, J., Derbolav, A., & Wedrich, A. (2001). The clinical use of viscoelastic artificial tears and sodium chloride in dry-eye syndrome. In *Biomaterials* (Vol. 22).
- Ofri, R., Lambrou, G. N., Allgoewer, I., Graenitz, U., Pena, T. M., Spiess, B. M., & Latour, E. (2009). Clinical evaluation of pimecrolimus eye drops for treatment of canine keratoconjunctivitis sicca: A comparison with cyclosporine A. *Veterinary Journal*, 179(1), 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.08.034>.
- O'Neill, D. G., Brodbelt, D. C., Keddy, A., Church, D. B., & Sanchez, R. F. (2021). Keratoconjunctivitis sicca in dogs under primary veterinary care in the UK: an epidemiological study. *Journal of Small Animal Practice*, 62(8), 636–645. <https://doi.org/10.1111/jsap.13382>.
- Padjasek, M., Qasem, B., Cisło-Pakuluk, A., & Marycz, K. (2022). Cyclosporine A Delivery Platform for Veterinary Ophthalmology—A New Concept for Advanced Ophthalmology. In *Biomolecules* (Vol. 12, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom12101525>
- Park, S. A., Taylor, K. T., Zwingenberger, A. L., Reilly, C. M., Toupadakis, C. A., Marfurt, C. F., Good, K. L., & Murphy, C. J. (2016). Gross anatomy and morphometric evaluation of the canine lacrimal and third eyelid glands. *Veterinary Ophthalmology*, 19(3), 230–236. <https://doi.org/10.1111/vop.12288>

- Perry, H. D., Solomon, R., Donnenfeld, E. D., Perry, A. R., Wittpenn, J. R., Greenman, H. E., & Savage, H. E. (2008). Evaluation of Topical Cyclosporine for the Treatment of Dry Eye Disease. In *Arch Ophthalmol* (Vol. 126, Issue 8). <https://jamanetwork.com/>
- Peterson-Jones, S. & Crispin, S., (2002). Small animal ophthalmology. BSAVA Manual of Small Animal Ophthalmology (2th ed.). (cap.1, pp.8-10, cap.6, pp.105-115) Gloucester: British Small Animal Association.
- Peterson-Jones, S., Stanley, R., (2009). Ocular Discharge In: Peiffer, Robert., Peterson-Jones, S., Small Animal Ophthalmology- A Problem- Oriented Approach. (4th ed). (pp. 253-290). Elsevier.
- Pflugfelder, S. C., & de Paiva, C. S. (2017). The Pathophysiology of Dry Eye Disease: What We Know and Future Directions for Research. *Ophthalmology*, 124(11), S4–S13. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.07.010>
- Plummer, C. E., Källberg, M. E., Gelatt, K. N., Gelatt, J. P., Barrie, K. P., & Brooks, D. E. (2008). Intranictitans tacking for replacement of prolapsed gland of the third eyelid in dogs. In *Veterinary Ophthalmology* (Vol. 11).
- Radziejewski, K., & Balicki, I. (2016). Comparative clinical evaluation of tacrolimus and cyclosporine eye drops for the treatment of canine keratoconjunctivitis sicca. *Acta Veterinaria Hungarica*, 64(3), 313–329. <https://doi.org/10.1556/004.2016.030>
- Raušer, P., Novák, L., Mrázová, M., (2022). Influence of anaesthetics on aqueous tear production in dogs: a systematic review. Association of Veterinary Anaesthetists and American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia (Vol.49, Issue 6, p525-535).
- Regnier., A. (2021) Clinical Pharmacology and Therapeutics. In K. N. Gelatt, G. Ben-Shlomo, B C. Gilger, D. V.H. Hendrix, T. J. Kern, and C. E. Plummer, *Veterinary ophthalmology*. (6th ed.). (pp. 363-366) Oxford: Wiley-Blackwell.

- Rhodes, M. (2014). Canine keratoconjunctivitis sicca: an overview. *Companion Animal*, 19(7), 336–340. <https://doi.org/10.12968/coan.2014.19.7.336>
- Rosolen, S. G., Multari, D., Woods, M., Jongh, O., (2009). Diagnostics In: Peiffer, Robert., Peterson- Jones, S., Small Animal Ophthalmology- A Problem- Oriented Approach. (4th ed). (pp. 15-16). Elsevier.
- Rodrigues, F.M.C. (2008). Estudo prévio para a implantação de um programa de controlo de reprodução em canídeos. Dissertação de Mestrado em Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- Saito, A., Watanabe, Y., & Kotani, T. (2005). Morphologic changes of the anterior corneal epithelium caused by third eyelid removal in dogs. In *Veterinary Ophthalmology* (Vol. 7).
- Sansom, J., & Barnett, K. C. (1985). Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. In *J. smallAnim. Pract* (Vol. 26).
- Sanchez, R. F., Innocent, G., Mould, J., & Billson, F. M. (2007). Canine keratoconjunctivitis sicca: Disease trends in a review of 229 cases. In *Journal of Small Animal Practice* (Vol. 48, Issue 4, pp. 211–217). <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00185.x>
- Schreiber S.L., Crabtree G. R.,(1992) The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today*. 13(4):136-42. doi: 10.1016/0167-5699(92)90111-J.
- Slatter D.H., Bloggt J.R., (1978) Keratoconjunctivitis sicca in dogs associated with sulphonamide administration. *Aust Vet J*. (Vol. 54).
- Shepard, M. K., Accola, P. J., Lopez, L. A., Shaughnessy, M. R., & Hofmeister, E. H. (2011). Effect of duration and type of anesthetic on tear production in dogs. In *608 AJVR* (Vol. 72, Issue 5).

- Simmons, P. A., & Vehige, J. G. (2007). Clinical Performance of a Mid-Viscosity Artificial Tear for Dry Eye Treatment. In *Cornea* (Vol. 26, Issue 3).
- Stern, M. E., & Pflugfelder, S. C. (2004). Inflammation in dry eye. In *Ocular Surface* (Vol. 2, Issue 2, pp. 124–130). ETHIS COMMUNICATIONS, INC. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70148-9](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70148-9).
- Severin, G. A. (1973). Keratoconjunctivitis sicca. In *The Veterinary clinics of North America* (Vol. 3, Issue 3, pp. 407–422). [https://doi.org/10.1016/S0091-0279\(73\)50057-1](https://doi.org/10.1016/S0091-0279(73)50057-1)
- Spugnini EP, Thrall DE, Price GS, Sharp NJ, Munana K, Page RL. (2000) Primary irradiation of canine intracranial masses. *Vet Radiol Ultrasound*;41(4):377–380.
- Tiffany, J. M. (2008). The Normal Tear Film. In *Dev Ophthalmol. Basel, Karger* (Vol. 41).
- Wegg, M. L. (2019). A retrospective evaluation of systemic and/or topical pilocarpine treatment for canine neurogenic dry eye: 11 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 23(2), 341–346. <https://doi.org/10.1111/vop.12731>
- Westermeyer, H. D., Ward, D. A., Abrams, K., & Ward, D. A. (2009). Breed predisposition to congenital alacrima in dogs. In *Veterinary Ophthalmology* (Vol. 12).
- Williams, D. L., Pierce, V., Mellor, P., & Heath, M. F. (2007). Reduced tear production in three canine endocrinopathies. *Journal of Small Animal Practice*, 48(5), 252–256. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00349.x>
- Williams, D. L. (2008). Immunopathogenesis of Keratoconjunctivitis Sicca in the Dog. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 38, Issue 2, pp. 251–268). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.12.002>

Williams, D. L., Griffiths, A., (2017) Ocular surface Rose Bengal staining in normal dogs and dogs with Keratoconjunctivitis Sicca: Preliminary findings. In *Insights in Veterinary Science*. <https://doi.org/10.29328/journal.ivs.1001005>

ANEXOS

Anexo 1: Relação entre a Idade média ao diagnóstico com as raças observadas no presente estudo.

	N	Min.-Máx	Média	Desvio padrão	H Kruskal- Wallis	p
Caniche	12	3-17	9,8 ^b	4,28	31,139	<0,001
Cocker Spaniel Inglês	10	1-11	8,9 ^b	3,14		
Indefinida	29	1-14	8,9 ^b	3,43		
Shi-Tzu	33	1-20	8,3 ^b	4,66		
Yorkshire Terrier	18	1-15	8,2 ^b	4,62		
Pequinês	9	4-14	9,0 ^b	4,15		
Chihuahua	9	1-10	6,6	3,54		
Bulldog Francês	33	1-10	5,6 ^a	2,09		
Pug	20	1-13	5,5 ^a	3,38		
Cavalier King Charles	7	2-10	4,7 ^a	2,56		
Pinscher	5	1-13	6,2	5,59		
Bull Terrier	4	6-12	9,3	2,50		
Cocker Spaniel Americano	4	1-12	6,5	4,51		
Jack Russel Terrier	3	2-15	6,7	7,23		
Sharpei	2	3-9	6,0	4,24		
Bulldog Inglês	3	4-9	6,0	2,66		
Basset Hound	2	1-7	4,0	4,24		
Braco Alemão	2	6-15	10,5	6,36		
Beagle	3	7-9	7,8	1,15		
West Highland White Terrier	2	6-10	8,0	2,83		
Springer Spaniel Inglês	1	11	11,0	---		
Cão de Água Português	1	9	9,0	---		
Barbado da Terceira	1	9	9,0	---		
Epagnuel Breton	1	9	9,0	---		
Cocker Spring Spaniel	1	13	13,0	---		
Spaniel do Tibete	1	9	9,0	---		
Pastor alemão	1	8	8,0	---		
Boston Terrier	1	7	7,0	---		
Bouvier Bernois	1	2	2,0	---		
Shiba Inu	1	2	2,0	---		
Teckel	1	2	2,0	---		
Border Collie	1	1	1,0	---		
Total	222	1-20	7,4	3,94		

Anexo 2: Representação do teste Shapiro Wilk

	Raça	Teste da normalidade Shapiro-Wilk		
		Estatística	df	Sig.
Idade ao diagnóstico	Bulldog Francês	,938	33	,060
	Caniche	,925	12	,328
	Cavalier King Charles	,833	7	,086
	Chihuahua	,875	9	,140
	Cocker Spaniel Inglês	,686	10	<,001
	Indefinida	,919	29	,028
	Pekinois	,877	9	,145
	Pug	,921	20	,103
	Shih-Tzu	,963	33	,318
	Yorkshire Terrier	,907	18	,076

Anexo 3: Distribuição da etiologia da KCS pelas raças observadas no presente estudo.

Raças	N	Etiologia													
		Congênita		Iatrogênica		Imuno mediada		Infeciosa leish		Metabólica		Neurogenica		Traumática	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Barbado da Terceira	1					1	100,0								
Basset Hound	2					2	100,0								
Beagle	3					2	66,7					1	33,3		
Border Collie	1	1	100,0												
Boston Terrier	1					1	100,0								
Bouvier Bernois	1					1	100,0								
Braco Alemão	2					2	100,0								
Bull Terrier	4					4	100,0								
Bulldog Francês	33					31	93,9					2	6,1		
Bulldog Inglês	3			1	33,3	2	66,7								
Caniche	12					8	66,7					4	33,3		
Cão de Água Português	17					1	100,0								
Cavalier King Charles	7					7	100,0								
Chihuahua	9					8	88,9					1	11,1		
Cocker Spaniel	4					4	100,0								
Americano															
Cocker Spaniel Inglês	10			1	10,0	8	80,0	1	10,0						
Cocker Spring Spaniel	1					1	100,0								
Epagnuel Breton	1					1	100,0								
Indefinida	29	1	3,4	1	3,4	22	75,9			5	17,2				
Jack Russel Terrier	3					2	66,7					1	33,3		
Pastor alemão	1					1	100,0								
Pekinois	9					9	100,0								
Pinscher	5					5	100,0								
Pug	20					18	90,0	1	5,0			1	5,0		
Sharpei	2					2	100,0								
Shi-Tzu	33					30	90,9			1	3,0	2	6,1		
Shiba Inu	1											1	100,0		
Spaniel do Tibete	1					1	100,0								
Springer Spaniel Ingles	1					1	100,0								
Teckel	1					1	100,0								
West Highland White Terrier	2					2	100,0								
Yorkshire Terrier	18	2	11,1			12	66,7			1	5,6	2	11,1	1	5,6
Total	222	4	1,8	3	1,4	190	85,6	2	0,9	7	3,2	15	6,8	1	0,5
X ² ₍₁₈₆₎ =190,349		p=0,398													

Anexo 4: Relação entre a etiologia e o género dos animais da amostra.

Gênero	Etiologia														
	N	Congênita		Iatrogênica		Imuno mediada		Infeciosa		Metabólica		Neurogênica		Traumática	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fêmea	104	2	1,9	1	1,0	88	84,6	1	1,0	5	4,8	7	6,7		
Macho	118	2	1,7	2	1,7	102	86,4	1	0,8	2	1,7	8	6,8	1	0,8
X ² ₍₆₎ =2,846		p=0,880													

Anexo 5: Relação entre a etiologia e o estado reprodutivo dos animais da amostra.

Estado reprodutivo	N	Etiologia													
		Congênita		Iatrogénica		Imuno mediada		Infeciosa		Metabólica		Neurogénica		Traumática	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Esterilizado	97	2	2,1	1	1,0	85	87,6	2	2,1	4	4,1	3	3,1		
Fértil	125	2	1,6	2	1,6	105	84,0			3	2,4	12	9,6	1	0,8
X ² ₍₆₎ =7,570		p=0,234													