



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

DEFEITOS EPITELIAIS CORNEAIS ESPONTÂNEOS CRÓNICOS EM CÃES: ESTUDO  
RETROSPETIVO DE 42 CASOS

ANA CLÁUDIA DA SILVA BRÁS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Mário António Pereira da Silva  
Soares de Pinho

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier

Félix Lourenço Martins

Dr. Diogo Nuno Alves Costa Magno

ORIENTADOR

Dr. Diogo Nuno Alves Costa Magno

CO-ORIENTADORA

Doutora Esmeralda Sofia Da Costa Delgado

2017

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

DEFEITOS EPITELIAIS CORNEAIS ESPONTÂNEOS CRÓNICOS EM CÃES: ESTUDO  
RETROSPECTIVO DE 42 CASOS

ANA CLÁUDIA DA SILVA BRÁS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Mário António Pereira da Silva  
Soares de Pinho

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier

Félix Lourenço Martins

Dr. Diogo Nuno Alves Costa Magno

ORIENTADOR

Dr. Diogo Nuno Alves Costa Magno

CO-ORIENTADORA

Doutora Esmeralda Sofia Da Costa Delgado

2017

LISBOA

---

Aos meus pais,  
Que sempre me apoiaram e inspiraram

## Agradecimentos

Ao Dr. Diogo Magno, o meu orientador, por todos os conhecimentos transmitidos ao longo do estágio, pela ajuda na escolha do tema de dissertação e apoio na escrita desta.

À Professora Doutora Esmeralda Delgado, a minha co-orientadora, que despertou em mim o interesse pela oftalmologia. Obrigada por toda a sua simpatia, disponibilidade constante, confiança, incentivo e valiosas sugestões.

A todos os médicos, enfermeiros, auxiliares e colegas estagiários do Hospital Veterinário do Restelo pela boa disposição com que me receberam e por terem sempre paciência para esclarecer todas as minhas dúvidas. Um agradecimento especial à Dr.<sup>a</sup>. Maria João Delgado, que também me ajudou a escolher o tema de dissertação.

À Dr.<sup>a</sup>. Joana Leite e à Dr.<sup>a</sup>. Mariana Mendes, por terem sido o meu primeiro contacto com a parte clínica e me terem acompanhado e transmitido conhecimentos ao longo destes 6 anos.

Ao Professor Telmo Nunes, pela ajuda no tratamento estatístico dos dados.

À Rita Guerra, pela ajuda com as adaptações dos esquemas utilizados.

A toda a minha família, em especial aos meus pais, por todo o apoio e motivação que sempre me deram! Por nunca duvidarem de mim, mesmo quando eu o faço. Um agradecimento especial também aos meus avós. Obrigada a todos pela vossa paciência, conselhos e amor.

Ao meu gato, Mascarilha, por ter sido um voluntário forçado ao longo destes anos, mas sempre com muita paciência e carinho!

Às minhas colegas e amigas, que me acompanharam ao longo destes 6 anos: Adriana, Ana, Andreia, Ester, Inês Machado, Inês Prata, Raquel, Sara e Sofia. Muito obrigada por terem tornado este percurso tão especial, por estarem sempre ao meu lado, quer fosse para nos divertirmos quer fosse para estudar! São amigas para toda a vida!

Por último, mas não menos importante, ao Hernâni, que esteve ao meu lado sempre que precisava, que me apoiou e nunca me deixou desanimar! Obrigada por me acompanhares todos estes anos, sempre com amor, e por acreditares sempre em mim.

A todos, o meu obrigada por me ajudarem a ser uma melhor pessoa e uma melhor Médica Veterinária!

## Resumo

### DEFEITOS EPITELIAIS CORNEAIS ESPONTÂNEOS CRÓNICOS EM CÃES: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 42 CASOS

**Objetivo:** Realizar um estudo retrospectivo sobre defeitos epiteliais corneais espontâneos crônicos (SCCEDs) em cães.

**Métodos:** Foram incluídos no estudo pacientes com SCCED e sem história de doença corneal diagnosticados no HVR (2014-2017). Foi analisada a raça, sexo, olho afetado, duração dos sinais clínicos, tratamento com recurso a ponta de diamante (DBD), com ou sem colocação adicional de lente de contacto e a existência de doença endócrina ou cutânea concomitante e o uso prévio de corticosteróides ou imunomoduladores.

**Resultados:** Um total de 42 olhos preenchia os critérios de inclusão. Correspondiam a 23 fêmeas e 19 machos de 16 raças de cães diferentes, sendo a mais comum Bulldog Francês (23,8%), seguido de cães sem raça definida (19,0%) e Boxer (16,8%). A idade média foi de  $9,0 \pm 3,36$  anos, variando entre 2-17 anos. Dos 42 casos, 4 eram bilaterais e 38 unilaterais. A duração média dos sinais clínicos foi de  $4,0 \pm 7,6$  semanas, variando entre 1-44 semanas. Dos 42 casos, 32 foram tratados apenas com DBD e 10 com a colocação adicional de uma lente de contacto. Em 10 casos os animais tinham dermatite atópica, em 3 hipotireoidismo e em 2 diabetes *mellitus*. Dos 10 casos em que o animal tinha dermatite atópica, 3 tinham sido previamente tratados com corticosteróides ou imunomoduladores. Não se verificou uma diferença significativa nos tempos de resolução dos SCCED com e sem lente de contacto adicional (*Kaplan-Meier*,  $p=0,581$ ).

**Conclusões:** A raça mais representada foi o Bulldog Francês, e não o Boxer, o que se pode dever à sua popularidade crescente no nosso país. A técnica de DBD foi eficaz para solucionar o problema. Neste estudo não foi encontrado um menor tempo de resolução da úlcera de córnea nos animais em que se recorreu ao uso adicional de uma lente de contacto.

**Palavras-chave:** Defeito epitelial corneal espontâneo crónico canino, ponta de diamante, lente de contacto terapêutica.

# Abstract

## SPONTANEOUS CHRONIC CORNEAL EPITHELIAL DEFECTS IN DOGS: A RETROSPECTIVE STUDY OF 42 CASES

**Purpose:** A retrospective study of dogs with spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCEDs) was performed.

**Methods:** Patients with a diagnosis of SCCED with no history of concurrent corneal disease from HVR (2014-2017) were eligible for inclusion. Animal breed, age, sex, affected eye, duration of clinical signs, treatment with diamond burr debridement (DBD) alone or plus contact lens and concomitant endocrine or skin diseases and the previous use of corticosteroids or immunomodulators were analysed.

**Results:** A total of 42 eyes met the inclusion criteria. They corresponded to 23 females and 19 males of 16 different dog breeds, the most common being French Bulldog (23,8%), followed by Mongrel (19,0%) and Boxer (16,8%). The mean age was  $9,0 \pm 3,36$  years old, ranging between 2-17 years old. Of the 42 cases, 4 were bilateral and 38 unilateral. The mean duration of clinical signs was  $4,0 \pm 7,6$  weeks, ranging from 1-44 weeks. Of the 42 cases, 32 were treated with DBD alone and 10 plus a contact lens. In 10 cases the dog had atopic dermatitis, in 3 hypothyroidism and in 2 diabetes *mellitus*. Of the 10 cases of animals with atopic dermatitis, 3 previously used corticosteroids or immunomodulators. There was not a statistical significant difference between healing times of SCCEDs with or without contact lens (*Kaplan-Meier*,  $p=0,581$ ).

**Conclusions:** French Bulldog was the most represented breed instead of Boxer, which might be due to its increased popularity in Portugal. DBD demonstrated to be a good technique for the resolution of this disease. This study found no improvement on healing time with the additional use of a contact lens.

**Keywords:** Canine Spontaneous chronic corneal epithelial defects, diamond burr, contact lens.

# Índice Geral

Agradecimentos.....	ii
Resumo .....	iii
Abstract .....	iv
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Gráficos.....	x
Índice de Tabelas .....	xi
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xii
Comunicações Científicas .....	xiv
Capítulo I – Relatório de Estágio .....	1
Capítulo II – Introdução.....	4
Capítulo III – Revisão Bibliográfica.....	6
1. Córnea .....	6
1.1. Histologia da córnea .....	6
1.2. Regeneração do epitélio corneano .....	8
1.3. Fatores que atrasam a cicatrização corneal.....	10
1.3.1. Doença corneal primária .....	10
1.3.1.1. Edema de córnea.....	10
1.3.1.2. Distrofia lipídica e por cristais de cálcio.....	10
1.3.1.3 Degenerescência da córnea .....	10
1.3.2. Fatores oculares secundários.....	11
1.3.2.1. Doença infecciosa .....	11
1.3.2.2. Doença dos anexos oculares .....	11
1.3.2.3. Alterações no filme lacrimal .....	12
1.3.2.3.1. Queratoconjuntivite seca .....	12
1.3.2.3.2. Instabilidade do filme lacrimal.....	12
1.3.2.4. Queratite de exposição .....	12
1.3.2.5. Queratite neurotrófica .....	13
1.3.3. Outros fatores.....	13
1.3.3.1. Corpos estranhos.....	13
1.3.3.2. Queimaduras alcalinas.....	14
2. Defeitos epiteliais corneais espontâneos crônicos.....	14
2.1. Fisiopatologia.....	15
2.2. Sinais clínicos .....	19
2.3. Diagnóstico .....	20
2.3.1 Exame oftalmológico .....	20
2.3.2. Corantes oculares .....	21
2.4. Tratamento .....	22
2.4.1. Comunicação com o cliente.....	22

2.4.2. Medidas terapêuticas gerais.....	23
2.4.2.1. Colar isabelino .....	23
2.4.2.2. Antibióticos tópicos .....	23
2.4.2.3. Midriáticos cicloplégicos.....	24
2.4.2.4. Medicação hipertônica .....	24
2.4.2.5. Anti-inflamatórios e analgésicos.....	25
2.4.2.6. Lágrimas artificiais .....	25
2.4.3. Tratamento cirúrgico.....	26
2.4.3.1. Desbridamento corneal com zaragatoa.....	26
2.4.3.2. Desbridamento corneal com ponta de diamante .....	28
2.4.3.3. Queratotomia puntiforme e em grelha .....	30
2.4.3.4. Querectomia superficial.....	33
2.4.3.5. Desbridamento químico .....	34
2.4.3.6. Termoqueratoplastia .....	35
2.4.4. Técnicas de proteção da córnea após o desbridamento.....	35
2.4.4.1. Lentes de contacto terapêuticas.....	36
2.4.4.2. Tarsorrafia temporária e flap de membrana nictitante .....	38
2.4.4.3. Enxerto conjuntival pediculado.....	39
2.4.4.4. Cola de tecidos de cianoacrilato.....	39
2.4.5. Tratamento médico.....	40
2.4.5.1. Fibronectina .....	40
2.4.5.2. Substância P e substância P com fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1.....	41
2.4.5.3. Fator de crescimento epidérmico .....	41
2.4.5.4. Soro Autólogo .....	42
2.4.5.5. Inibidores de serina proteinases.....	42
2.4.5.6. Inibidores de metaloproteinases de matriz .....	43
Capítulo IV – Estudo Retrospectivo .....	45
1. Objetivos .....	45
2. MATERIAL E MÉTODOS .....	45
2.1. Caraterização da amostra .....	45
2.2. Diagnóstico e caraterização clínica dos casos de SCCED .....	46
2.3. Tratamento .....	47
2.4. Evolução clínica do SCCED.....	48
2.5. Recidivas .....	49
2.6. Processamento dos dados e análise estatística.....	49
3. Resultados .....	50
3.1. Caraterização da amostra.....	50
3.1.1. Raça.....	50
3.1.2. Sexo.....	51

3.1.3. Idade .....	51
3.2. Diagnóstico e caracterização clínica do SCCED.....	52
3.2.1. Olhos afetados .....	52
3.2.2. Localização da lesão .....	53
3.2.3. Duração dos sinais clínicos .....	53
3.2.4. Manifestações clínicas .....	54
3.2.5. História prévia de úlceras de córnea .....	54
3.2.6. Doenças dermatológicas ou endócrinas concomitantes .....	55
3.2.7. Administração de corticosteróides ou imunomoduladores tópicos ou sistémicos .....	55
3.3. Tratamento .....	55
3.3.1. Tratamentos anteriores .....	55
3.3.2. Tratamento no HVR.....	56
3.3.2.1. Desbridamento da úlcera .....	56
3.3.2.2. Lentes de contacto terapêuticas .....	56
3.3.2.3. Antibiótico tópico.....	57
3.3.2.4. Midriático cicloplégico .....	57
3.3.2.5. Lágrima artificial.....	58
3.3.2.6. Outros tratamentos médicos .....	58
3.4. Evolução clínica do SCCED.....	59
3.4.1. Reavaliações.....	59
3.4.2. Tempo decorrido até a resolução do SCCED .....	60
3.4.3. Comparação do tempo até à resolução do SCCED nos casos com e sem lente de contacto terapêutica .....	61
3.4.4. Relação entre a duração dos sinais clínicos e o tempo decorrido até à resolução do SCCED .....	62
3.5. Recidivas .....	63
4. Discussão.....	63
4.1. Caracterização da amostra.....	63
4.1.1. Raça.....	63
4.1.2. Sexo .....	64
4.1.3. Idade .....	65
4.2. Diagnóstico e caracterização clínica do SCCED.....	65
4.2.1. Olhos afetados .....	65
4.2.2. Localização da lesão .....	65
4.2.3. Duração dos sinais clínicos .....	65
4.2.4. Manifestações clínicas .....	66
4.2.5. História prévia de úlcera de córnea .....	67
4.2.6. Doenças dermatológicas ou endócrinas concomitantes .....	67
4.2.7. Administração de corticosteróides ou imunomoduladores tópicos ou sistémicos .....	67

4.3. Tratamento .....	68
4.3.1. Tratamentos anteriores.....	68
4.3.2. Tratamento no HVR.....	68
4.3.2.1. Desbridamento da úlcera .....	68
4.3.2.2. Lentes de contacto terapêuticas.....	69
4.3.2.3. Antibiótico tópico .....	69
4.3.2.4. Midriático cicloplégico .....	69
4.3.2.5. Lágrima artificial.....	70
4.3.2.6. Outros tratamentos médicos .....	70
4.4. Evolução clínica do SCCED.....	71
4.4.1. Reavaliações.....	71
4.4.2. Tempo decorrido até a resolução do SCCED .....	72
4.4.3. Comparação do tempo até à resolução do SCCED nos casos com e sem lente de contacto terapêutica .....	73
4.4.4. Relação entre a duração dos sinais clínicos e o tempo decorrido até à resolução do SCCED .....	74
4.5. Recidivas .....	74
5. Conclusões e perspectivas futuras.....	75
Capítulo V – Bibliografia.....	77
Capítulo VI – Anexos .....	83
Anexo 1 – Raças com casos de SCCED reportados. Adaptado de Moore, 2003 .....	83
Anexo 2 – Caracterização da amostra .....	85
Anexo 3 – Diagnóstico e caracterização clínica do SCCED .....	86
Anexo 4 – Tratamento .....	88
Anexo 5 – Reavaliações 1 a 3.....	90
Anexo 6 – Reavaliações 4 a 7.....	92
Anexo 7 – Resolução e Recidivas .....	94

## Índice de Figuras

Figura 1 – Fotomicrografia da porção anterior de uma córnea canina saudável corada com Hematoxilina Eosina (400x). Adaptado de Bentley, 2005.....	7
Figura 2 - Diagrama dos elementos envolvidos na ligação epitelial: células basais, hemidesmossomas e membrana basal (constituída por lâmina densa e lâmina lúcida). Adaptado de Kirschner, 1990.....	8
Figura 3 – Fotomicrografia de um SCCED onde se observa uma margem epitelial não aderente e alterações na maturação epitelial, uma zona hialina no estroma superficial e uma banda fina de fibroplasia estromal. Adaptado de Bentley et al., 2002 .....	17
Figura 4 – Esquema de uma córnea normal e de uma córnea com SCCED. Notar a margem epitelial não aderente, a qual pode permanecer lisa ou enrolar-se sobre si própria. Adaptado de Miller, 2001 .....	20
Figura 5 – Aparência clássica de um SCCED num canídeo. A lesão tem localização paracentral ventral e aproximadamente 4 mm de diâmetro. De notar o halo corado menos intensamente pela fluoresceína e os bordos livres na margem inferior da úlcera. Fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Diogo Magno .....	22
Figura 6 – Desbridamento corneano com zaragatoa. Original de Rita Guerra, adaptado de Miller, 2001 .....	27
Figura 7 – Desbridamento de um SCCED utilizando ponta de diamante recorrendo a anestesia tópica. A úlcera atingia a totalidade da córnea. Fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Diogo Magno.....	28
Figura 8 – Procedimento passo-a-passo da queratotomia em grelha. Original de Rita Guerra, adaptado de Adaptado de Miller, 2001 e Turner, 2008 .....	33
Figura 9 – Procedimento passo-a-passo da queratectomia superficial. Original de Rita Guerra, adaptado de Adaptado de Gelatt e Gelatt, 2011 .....	34
Figura 10 – Cão com lente de contacto Acrivet® colocada sobre a córnea, a qual é evidenciada por dois pontos pretos às 12 e às 6h. Fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Diogo Magno .....	36

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Frequências absolutas e relativas das raças observadas na amostra.....	51
Gráfico 2 – Frequências relativas da idade da amostra .....	52
Gráfico 3 – Frequência relativa dos olhos afetados.....	52
Gráfico 4 – Frequências absoluta e relativa da localização da lesão.....	53
Gráfico 5 – Frequências absolutas e relativas da duração dos sinais clínicos.....	54
Gráfico 6 – Frequência absoluta e percentagem do tipo de tratamento realizados antes da consulta de oftalmologia no HVR .....	56
Gráfico 7 – Frequência absoluta e relativa dos antibióticos tópicos administrados.....	57
Gráfico 8 – Frequência relativa do midriático cicloplégico utilizado .....	58
Gráfico 9 – Frequência absoluta e relativa das lágrimas artificiais utilizadas.....	58
Gráfico 10 – Frequência absoluta e relativa do número de desbridamentos efetuados.....	61
Gráfico 11 – Gráfico de sobrevivência dos SCCEDs com e sem lente de contacto terapêutica .....	62
Gráfico 12 - Relação entre a duração dos sinais clínicos e o tempo decorrido até à resolução clínica do SCCED .....	63

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Resumo das várias taxas de sucesso descritas para a queratotomia em grelha	32
Tabela 2 – Frequência absoluta e percentagem dos sinais clínicos associados a SCCED..	54
Tabela 3 – Frequência absoluta e percentagem de doenças dermatológicas ou endócrinas concomitantes.....	55
Tabela 4 – Frequências absolutas e relativas de outros tratamentos médicos realizados.....	59

## Lista de Abreviaturas e Siglas

ABPO – Antibiótico por via oral

ABt – Antibiótico tópico

Acet. – Acetilcisteína tópica

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

AINEPO – Anti-inflamatório não esteróide por via oral

AINEt – Anti-inflamatório não esteróide tópico

Atop. – Dermatite atópica

BID – Duas vezes ao dia

Blef. – Blefarospasmo

C. Hiper. – Colírio Hipertónico

Cicl. – Ciclospasmo

Cort. – Corticosteróide tópico

DBD – Desbridamento com ponta de diamante (*Diamond Burr Debridement*)

DM – Diabetes *mellitus*

ECG – Eletrocardiografia

Edm. – Edema de córnea localizado

EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético (*Ethylenediamine Tetraacetic Acid*)

EP – Epitélio corneano

Epif. – Epífora

ES – Estroma corneano

ESVO - European Society of Veterinary Ophthalmology

Etc. – Etecetera

FelV – Vírus da Leucemia Felina (*Feline Leukaemia Virus*)

FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina (*Feline Immunodeficiency Virus*)

G – Gauge

Hip. – Hiperémia conjuntival

Hipot. – Hipotiroidismo

HVR – Hospital Veterinário do Restelo

IC – Intervalo de Confiança

KCS – Queratoconjuntivite seca (*Keratoconjunctivitis Sicca*)

Lagr. – Lágrima artificial

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

Midr. – Midriático cicloplégico

MN – Membrana nictitante

NA – Não aplicável  
Neov. – Neovascularização  
Nº – Número  
OD – Olho direito  
OE – Olho esquerdo  
OU – Ambos os olhos  
PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina  
QG – Queratotomia em grelha  
R – Reavaliação  
SCCED – Defeito Epitelial Corneal Espontâneo Crônico (*Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defect*)  
SR – Sem registo  
SRD – Sem Raça Definida  
TC – Tomografia Computorizada  
TGF- $\beta$  – Fator de crescimento transformante  $\beta$  (*Transforming Growth Factor  $\beta$* ),  
TID – Três vezes ao dia  
Tram. – Tramadol  
TRC – Tempo de Repleção Capilar  
TSA – Teste de Sensibilidade a Antibióticos  
Vit. A – Vitamina A tópica

## Comunicações Científicas

O resumo deste trabalho, intitulado “Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defects In Dogs: A Retrospective Study Of 42 Cases” com os autores A. C. Brás, E. Delgado e D. Magno foi aceite para apresentação sob a forma de poster no Congresso da Sociedade Europeia de Oftalmologia Veterinária (European Society of Veterinary Ophthalmology - ESVO), que vai decorrer nos dias 7 a 10 de setembro de 2017 em São Petersburgo, na Rússia e o respetivo *abstract* será publicado na versão online da revista *Veterinary Ophthalmology*.

## Capítulo I – Relatório de Estágio

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária foi realizado no Hospital Veterinário do Restelo (HVR) sob a orientação do Dr. Diogo Magno durante um período de 6 meses, compreendido entre 12 de setembro de 2016 e 12 de março de 2017.

O estágio foi realizado na área de Medicina Interna e Cirurgia de Animais de Companhia acompanhando diferentes Médicos Veterinários por períodos de duas semanas. Para permitir acompanhar e participar em todas as atividades hospitalares foi estabelecido um plano de rotação. Esta rotação foi instituída de modo a acompanhar sequencialmente Médicos Veterinários que se dedicavam principalmente a uma área de interesse tendo sido realizada a seguinte ordem: oftalmologia, internamento, cirurgia, medicina interna, cardiologia, cirurgia, internamento, medicina interna, dermatologia, novos animais de companhia, medicina interna, cardiologia e oncologia.

Os horários de estágio eram rotativos e consistiram em turnos de 8, 12 ou 16 horas diárias, incluindo horário diurno, noturno, fins-de-semana e feriados. Foram realizadas no total aproximadamente 1040 horas de estágio.

Os horários realizados foram os seguintes:

Consultas e Cirurgia: 9-18h, 10-19h, 11-20h, 14-22h, 15-23h e 16-24h;

Internamento: 9-15.30h, 14.30h-21h e 9-21h;

Noites: 17.30h-9.30h.

Ao longo do estágio participou-se em consultas de medicina interna e de especialidade, imagiologia, cirurgia, emergências e, pontualmente, no serviço de laboratório e análises clínicas e também em domicílios.

Nas consultas das variadas áreas foi possível assistir a consultas de primeira opinião, de segunda opinião, de referência, de seguimento, de profilaxia (vacinação, desparasitação colocação de *microchip* e *check-up*) e emergências. Sob a supervisão do Médico Veterinário, foi possível participar na obtenção da história pregressa, realização do exame físico, contenção do animal, obtenção de amostras biológicas (sangue, urina, pelos), realização de PAAF's, colocação de catéteres e sistemas de fluidoterapia, algaliação de canídeos machos, administração de fármacos (via oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa), limpeza de feridas, realização de pensos e observação do ducto auditivo externo. Sempre que possível, no final da consulta eram discutidos os possíveis diagnósticos diferenciais, plano de diagnóstico, exames complementares, terapêutica e esclarecidas eventuais dúvidas. No acompanhamento das consultas de oftalmologia foi possível a colaboração na realização do exame oftalmológico, exames complementares de diagnóstico como eletrorretinografias, técnicas imagiológicas tais como ecografias oculares

e cirurgias (de destacar enucleação, transplante de membrana amniótica e facoemulsificação). Durante o período na área de cardiologia praticou-se a realização de eletrocardiogramas (ECG) e ocorreu a familiarização com ecocardiografias. Aquando do seguimento das consultas na área de dermatologia colaborou-se na realização de citologias auriculares e de pele, bem como na sua coloração e visualização ao microscópio. Em oncologia acompanhou-se a realização de protocolos de quimioterapia.

Nas semanas em que se acompanhou os Médicos Veterinários do internamento, assistia-se à passagem e discussão dos casos e realizava-se a monitorização e cuidados de higiene e bem-estar dos pacientes internados, passeios, administração de medicação e assistência na realização de altas. Aquando da passagem pelo internamento, existiu a possibilidade de realizar alguns procedimentos tais como exame físico (medição de frequência respiratória e cardíaca, temperatura retal, tempo de repleção capilar (TRC), pulso femoral e, quando necessário, medição de glicémia e pressão arterial), colheita de sangue para análise, cateterização, cálculo e administração de fluidoterapia, preparação e administração de medicação (via oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa), oxigenoterapia, limpeza de feridas, realização de pensos, realização de ECG e auxílio na preparação das altas.

No período na noite, juntamente com o Médico Veterinário e Enfermeiro de serviço realizava-se a passagem de casos, cuidados e monitorização dos pacientes internados, realizavam-se consultas de urgência (de destacar edema pulmonar, efusão pleural e convulsões) e auxiliava-se em cirurgias de urgência (salientando-se hemoabdómen devido a rotura de baço, torção gástrica e obstrução intestinal por corpo estranho linear).

No período passado na área da cirurgia colaborou-se na realização da preparação pré-cirúrgica do animal (medicação pré-anestésica, anestesia, entubação endotraqueal, tricotomia e assépsia da zona cirúrgica), também se realizaram funções de anestesista e ajudante de cirurgia. Foi possível observar e participar em cirurgias de tecidos moles (orquiectomias, ovariohisterectomias, resolução de piómetras, mastectomia, laparotomia exploratória, exérese de neofomações, colocação de tubo esofágico, colocação de *bypass* uretral subcutâneo, etc.), ortopedia (amputação de dígitos, resolução de hérnias disciais por hemilaminectomia, resolução de fraturas ósseas, etc.), odontologia (destartarização e extração dentária) e, como referido anteriormente, de oftalmologia. Uma vez terminada a cirurgia participava-se na monitorização da recuperação anestésica do paciente.

Durante o estágio houve também contacto com a área de imagiologia através da colaboração na realização de radiografias digitais, ecografias abdominais, ecocardiografias, endoscopias e TC. Relativamente à radiologia digital, participou-se na contenção e posicionamento do animal com diversos objetivos (radiografia torácica, abdominal, de membros e despiste oficial de displasia de anca), familiarização com o aparelho de raio-X e

interpretação das imagens obtidas com o auxílio de um Médico Veterinário. Nas ecografias participou-se na contenção e posicionamento de animais, identificação dos órgãos observados e das suas características ecográficas e colaborou-se na realização de procedimentos ecoguiados como cistocentese, punções de órgãos ou massas, e toracocenteses ou abdominocenteses. Foi ainda possível assistir a endoscopias do aparelho respiratório e gastrointestinal, para remoção de corpos estranhos ou realização de biópsias. Quando eram realizados os procedimentos de TC auxiliava-se no posicionamento do animal, na preparação e administração de líquido de contraste, na monitorização anestésica e assistiu-se à realização de colheita de líquido cefalorraquidiano (LCR) e punções de medula para posterior análise laboratorial.

Ocasionalmente foi também possível algum contacto com o serviço de laboratório e análises clínicas. Neste serviço foi possível a realização e interpretação de hemogramas, bioquímicas sanguíneas, realização de testes rápidos de diagnóstico (Parvovírus, FIV/FeLV, tipificação sanguínea, *etc.*), provas de coagulação sanguínea, realização de *i-stat*, observação de esfregaços sanguíneos e citologias, urianálise, avaliação da densidade urinária, semear culturas bacterianas, realização e interpretação de testes de sensibilidade a antibióticos (TSA), tendo sido também realizada a preparação de amostras para posterior envio para análise em laboratórios externos.

Ao longo de todo o estágio houve um grande investimento na formação contínua dos estagiários existindo formações quinzenais realizadas por estagiários (sobre casos clínicos ou temas específicos), médicos veterinários e sessões sobre novos produtos médico veterinários. Alguns dos temas abordados foram:

- Eletrocardiograma;
- Exame oftalmológico;
- Exame neurológico;
- Gestão e orientação clínica em consulta;
- Fluidoterapia;
- Monitorização anestésica;
- Doença renal crónica;
- Displasia da anca e sinfiodese;
- Oncologia;
- Vacinação de cães e gatos;
- Nutrição de animais de companhia;
- Vacinação - Letifend;
- Feliway e Adaptil;
- Questões e Respostas com Xavier Roura.

## Capítulo II – Introdução

Os defeitos epiteliais corneais espontâneos crônicos (SCCEDs) são úlceras superficiais refratárias (Maggs, 2013; Moore, 2003), que persistem durante semanas ou meses sem que se consiga encontrar uma justificação (Kirschner, 1990; Moore, 2003). A lesão é caracterizada pela presença de uma margem epitelial redundante e não aderente, que se pode enrolar sobre si mesma e é facilmente removida. A ulceração é acompanhada por graus variáveis de blefarospasmo, epífora, neovascularização, tecido de granulação e edema corneal e é caracterizada por uma retenção intensa de fluoresceína rodeada por um halo menos intenso (Bentley, 2005; Janssens, 2007; Kirschner, 1990; Ledbetter & Gilger, 2013; Schoster, 2013). Estão referidas condições similares a SCCEDs em várias espécies animais, tais como cães, gatos, cavalos e coelhos e também no Homem (Schoster, 2013).

Nos animais, o cão é a espécie mais frequentemente afetada, sendo a lesão mais comum em cães de meia idade a velhos (6 a 9 anos) (Bentley, 2011; Schoster, 2013). Apesar de estarem descritos casos de SCCED em mais de 45 raças diferentes há uma sobrerrepresentação dos cães da raça Boxer (Bentley, 2005; Moore, 2003; Schoster, 2013). Não está documentada uma predisposição de sexo para o aparecimento de SCCED (Moore, 2003).

A etiologia e fisiopatologia da lesão ainda não são totalmente conhecidas. O epitélio adjacente ao defeito apresenta alterações na maturação e está fracamente aderente ao estroma subjacente (Bentley *et al.*, 2001; Dawson *et al.*, 2017), a membrana basal está ausente ou descontínua e verifica-se a presença de uma zona hialina acelular no estroma superficial. Para além disso, encontra-se ainda uma zona desorganizada de hiperinervação adjacente ao defeito. Estas alterações não se verificam noutras lesões crónicas da córnea, o que parece indicar que têm um papel na fisiopatologia do SCCED (Bentley *et al.*, 2001). Existem também várias alterações moleculares associadas aos SCCEDs (Chandler, Colitz, Lu, Saville, & Kusewitt, 2007; Marfurt, Murphy, & Florczak, 2001; Willeford, Miller, Abrams, & Vaughn, 1998).

Uma vez que a etiologia da lesão ainda não foi completamente estabelecida existem várias modalidades terapêuticas, tanto médicas como cirúrgicas, com taxas de sucesso variáveis. Dentro das terapêuticas cirúrgicas incluem-se o desbridamento corneano com zaragatoa, desbridamento corneano com ponta de diamante, queratotomia puntiforme e em grelha, queratectomia superficial e termoqueratoplastia. Existem várias técnicas de proteção da córnea após o desbridamento, nomeadamente a utilização de lentes de contacto terapêuticas, tarsorrafia temporária e *flap* de membrana nictitante, enxerto conjuntival pediculado e cola de tecidos de cianoacrilato. As terapêuticas médicas possíveis incluem a fibronectina, a substância P e substância P com fator de crescimento semelhante à insulina

tipo 1, o fator de crescimento epidérmico, o soro autólogo, os inibidores de serina proteinases e os inibidores de metaloproteinases de matriz.

## Capítulo III – Revisão Bibliográfica

### 1. Córnea

A córnea é uma superfície transparente que corresponde à porção anterior da esclera ou túnica fibrosa do olho. A zona de transição entre a córnea e a esclera é o limbo esclerocorneano (Ledbetter & Gilger, 2013; Morreale, 2003). A córnea forma uma superfície ótica lisa, a qual é essencial para uma visão adequada, sendo também uma proteção física e molecular contra lesões (Bentley, 2005). Para que a visão seja adequada a córnea tem que manter a sua curvatura e superfície lisa e não queratinizada, bem como o seu grau de desidratação relativa e reduzida densidade celular, garantir o arranjo das fibrilhas de colagénio e a ausência de vasos sanguíneos e pigmento (Janssens, 2007; Maggs, 2013; Morreale, 2003). Como a córnea é avascular a sua nutrição e oxigenação é feita a partir do filme lacrimal, pelos vasos sanguíneos no limbo, pelo humor aquoso e pela atmosfera (Maggs, 2013; Miller, 2001). A resposta da córnea a estímulos adversos é limitada e inclui neovascularização, pigmentação, fibrose, acumulação de infiltrados celulares e não celulares e/ou edema (Maggs, 2013; Morreale, 2003).

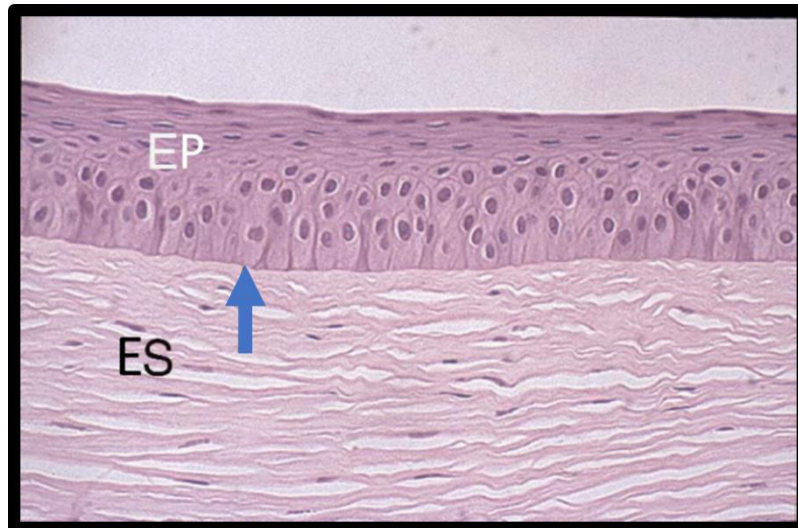
#### 1.1. Histologia da córnea

Histologicamente identificam-se quatro camadas distintas na córnea que são, respetivamente, da camada mais superficial para a mais profunda: o epitélio corneano e a membrana basal epitelial, o estroma corneano, a membrana de *Descemet* e o endotélio (Bentley, 2005; Gelatt & Gelatt, 2011; Maggs, 2013; Pickett, 2009) (Figura 1).

O epitélio corneano é hidrofóbico e constitui cerca de 10% da espessura da córnea (Bentley & Murphy, 2004b). É uma camada altamente celular com cerca de 5 a 10 camadas de células (Pickett, 2009). Trata-se de um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado. Imediatamente adjacente à membrana basal encontra-se uma única camada de células basais cubóides a ligeiramente colunares, à qual se seguem três a quatro camadas de células intermédias. Por fim, na camada mais externa, encontram-se células pavimentosas não queratinizadas (Bentley, 2005; Bentley & Murphy, 2004b; Miller, 2001; Pickett, 2009). As células basais encontram-se unidas por desmossomas (Dubielzig, Ketring, McLellan, & Albert, 2010). A camada mais superficial é constituída por células achatadas que possuem microvilosidades, as quais auxiliam na adesão do filme lacrimal à córnea e no transporte de nutrientes (Dubielzig *et al.*, 2010; Junqueira & Carneiro, 2008; Pickett, 2009). Este epitélio tem um *turnover* celular bastante rápido, existindo sempre mitoses na camada basal do epitélio, o que permite uma renovação completa a cada 7-10 dias (Hanna & O'Brien, 1960; Junqueira & Carneiro, 2008). A regeneração do epitélio corneano faz-se a partir da camada

celular basal mas também a partir do limbo esclerocorneano (Maggs, 2013). Nas camadas mais profundas do epitélio corneano encontram-se as terminações nervosas do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, um nervo sensitivo, o que explica a grande sensibilidade da córnea (Junqueira & Carneiro, 2008; Pickett, 2009).

**Figura 1** – Fotomicrografia da porção anterior de uma córnea canina saudável corada com Hematoxilina Eosina. EP= Epitélio corneano, ES= Estroma corneano, Seta azul = Membrana Basal (400x). Adaptado de Bentley, 2005

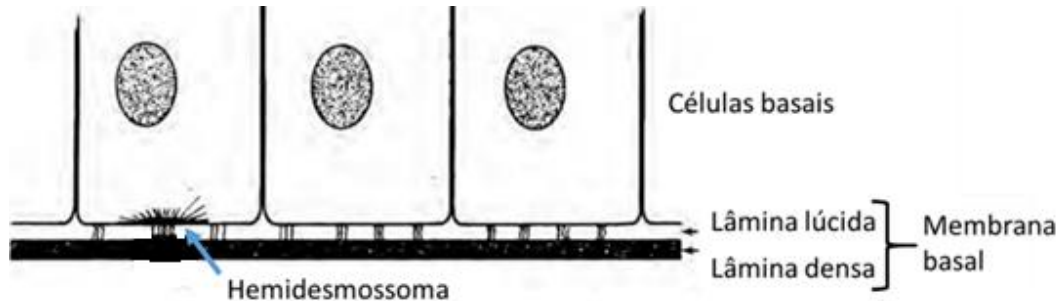


Entre o epitélio corneano e o estroma encontra-se a membrana basal epitelial. A membrana basal localiza-se imediatamente abaixo da camada de células epiteliais basais e é uma fina camada de moléculas de glicoproteína (colagénio tipo IV, laminina, fibrina e fibronectina) agregadas sobre o epitélio. Funciona como uma espécie de “cola” que une o epitélio ao estroma (Bentley, 2005; Dubielzig *et al.*, 2010; Kirschner, 1990).

A junção do estroma anterior às células basais do epitélio corneano envolve junções físicas e químicas bastante complexas. Uma peça essencial nesta união são os complexos de adesão, que são construídos pelo conjunto dos hemidesmossomas, fibrilhas de ancoragem e membrana basal (Gipson, Spurr-Michaud, & Tisdale, 1987) (Figura 2). Estes complexos de adesão do epitélio corneano são tão fortes que, quando se realiza desbridamento mecânico da córnea, em vez de serem removidos roturam, o que permite que a membrana basal permaneça intacta (Khodadoust, Silverstein, Kenyon, & Dowling, 1968). Os hemidesmossomas são uma junção física composta por placas e filamentos de ligação e funcionam como uma ponte que faz a ligação entre as células epiteliais, a membrana basal e o estroma anterior (Kirschner, 1990; Schoster, 2013). Ao nível da membrana basal, os hemidesmossomas ligam-se às fibrilhas de ancoragem, as quais são constituídas por colagénio tipo VII, uma molécula bastante longa que é segregada pelas células epiteliais basais. As fibrilhas de ancoragem unem-se lado a lado, originando uma espécie de corda

que penetra no estroma, onde se liga às placas de ancoragem. As placas de ancoragem são compostas por laminina e colagénio tipo I (Bentley, 2005).

**Figura 2** - Diagrama dos elementos envolvidos na ligação epitelial: células basais, hemidesmosomas e membrana basal (constituída por lâmina densa e lâmina lúcida). Adaptado de Kirschner, 1990



O estroma corneano representa cerca de 90% da espessura da córnea e é uma camada hidrofílica e hipocelular. Está organizado em lamelas, constituídas principalmente por fibrilhas de colagénio tipo I, e uma matriz, composta maioritariamente por poliglicosaminoglicanos (Gelatt, 2014; Junqueira & Carneiro, 2008; Maggs, 2013; Pickett, 2009). As células do estroma, denominadas queratócitos, são fibroblastos modificados. O *turnover* celular do estroma não é tão rápido como o da córnea e uma lesão nesta camada pode levar até 6 meses a regenerar (Pickett, 2009).

A membrana de *Descemet* segue-se ao estroma. Esta é a membrana basal das células endoteliais e é hidrofóbica e acelular, sendo constituída por fibrilhas de colagénio. Com o envelhecimento do animal esta membrana vai-se tornando mais espessa, pois é continuamente produzida. No entanto, num cão saudável representa apenas 1% da espessura da córnea (Ledbetter & Gilger, 2013; Pickett, 2009). Imediatamente abaixo desta membrana encontra-se uma monocamada de células pavimentosas, que constitui o endotélio corneano (Junqueira & Carneiro, 2008; Pickett, 2009). As células do endotélio corneano têm uma capacidade muito reduzida para se replicar e o seu número vai diminuindo com a idade, o que resulta numa membrana mais fina com avançar da idade (Dubielzig *et al.*, 2010; Ledbetter & Gilger, 2013; Pickett, 2009). O endotélio é a camada responsável pelo estado de desidratação parcial da córnea (Miller, 2001) e pela produção da membrana de *Descemet* (Brooks & Ollivier, 2004).

## 1.2. Regeneração do epitélio corneano

De uma forma muito simplificada, durante a cicatrização de um defeito epitelial, as ligações ao nível do estroma anterior e do epitélio são quebradas de forma a permitir a migração de células epiteliais para cobrir o defeito. Uma vez corrigido o defeito, formam-se novas ligações (Schoster, 2013).

A membrana basal tem um papel muito importante na regeneração da córnea, ao ser um reservatório de fatores de crescimento e de outros compostos citoativos e ao modular a migração, alinhamento e adesão das células epiteliais. É ainda uma matriz para a migração celular durante o processo de cicatrização. Pode-se, então, concluir que a presença ou neoformação da membrana basal é essencial para a cicatrização (Khodadoust *et al.*, 1968).

De forma mais detalhada, a cicatrização da córnea ocorre em 3 fases: migração, mitose e maturação (Glaze, 2012). Após a lesão ocorrer, é depositada sobre a solução de continuidade uma rede de fibronectina e fibrina, a qual serve de substrato para a migração celular (Nishida, Ohashi, Awata, & Manabe, 1983; Watanabe, Nakagawa, & Nishida, 1987). As células corneanas adjacentes à lesão achatam-se, perdem as suas ligações e começam a migrar de forma amebóide através do defeito, cobrindo-o de forma centrípeta (Bentley, 2005; Glaze, 2012). Para que esta migração ocorra são quebrados os complexos de adesão e formadas ligações temporárias, as quais são flexíveis e permitem a migração celular. A rede de fibrina tem um papel importante nestas ligações temporárias (Willeford *et al.*, 1998). Para que ocorra a quebra dos complexos de adesão, as células epiteliais libertam ativador do plasminogénio tecidual, o qual converte o plasminogénio em plasmina. A plasmina é uma protease que efetua a clivagem das ligações entre células epiteliais e permite a migração celular (Salonen, Tervo, Torma, Tarjjanen, & Vaheri, 1987).

Uma vez restaurada a integridade do epitélio as células epiteliais multiplicam-se até ser restabelecida a espessura normal do epitélio e diferenciam-se nas várias camadas (Bentley, 2005; Glaze, 2012). Após a reepitelização, formam-se novos complexos de adesão de carácter permanente (Khodadoust *et al.*, 1968). Nalgumas raças braquicéfalas a formação de novos complexos de adesão é mais lenta (Pickett, 2009).

A inervação sensorial da córnea possui um papel importante na sua regeneração. A maioria das terminações nervosas na córnea contém substância P e péptido ligado ao gene da calcitonina. A substância P é um neuropéptido que estimula a regeneração epitelial e a sua ausência retarda a cicatrização (Marfurt *et al.*, 2001).

Se não ocorrer nenhuma lesão da membrana basal durante a cicatrização, as adesões entre as células epiteliais e o estroma ficam completas ao fim de 7 dias (Khodadoust *et al.*, 1968). Se a membrana basal for lesionada e tiver que regenerar, então pode demorar até 6 semanas para se formarem as novas adesões (Khodadoust *et al.*, 1968). As células estaminais que regeneram a membrana basal provêm do limbo esclerocorneano (Maggs, 2013). Estudos em que foram realizadas queratectomias superficiais em coelhos saudáveis demonstraram que os complexos de adesão podem demorar até um ano para recuperar a sua densidade normal (Gipson, Spurr-Michaud, Tisdale, & Keough, 1989).

## **1.3. Fatores que atrasam a cicatrização corneal**

### **1.3.1. Doença corneal primária**

#### **1.3.1.1. Edema de córnea**

O edema de córnea corresponde a um aumento da retenção de água no estroma corneano e surge devido a uma disfunção do epitélio corneano ou do endotélio (Bentley, 2005; Moore, 2003). Atrasa a cicatrização da córnea uma vez que o líquido acumulado interfere com a adesão do epitélio recém-formado ao estroma subjacente. Também pode levar ao desenvolvimento de queratopatia bolhosa e ser um fator iniciante de úlcera, visto que se formam bolhas subepiteliais que podem roturar e separar o epitélio do estroma (Bentley, 2005; Janssens, 2007; Kirschner, 1990; Moore, 2003).

#### **1.3.1.2. Distrofia lipídica e por cristais de cálcio**

A distrofia da córnea ocorre secundariamente a uma alteração do metabolismo, ocorrendo a deposição de substâncias ao nível do endotélio ou estroma corneano. Estas substâncias correspondem mais frequentemente a depósitos lipídicos ou de cristais de cálcio (Krohne, 2005). Os depósitos de cristais de cálcio podem ocorrer secundariamente a uma queratite grave, uma queratopatia relacionada com a idade, hipercalcemia sistêmica, hiperadrenocorticismos ou serem hereditários nalgumas raças (Moore, 2003; Wagner, 2013). Já os depósitos de lípidos estão mais relacionados com hiperlipidemia, hipotireoidismo, queratite crônica ou dieta (Moore, 2003). Muitas vezes as distrofias de córnea são acompanhadas por edema difuso, embora por vezes também possa existir apenas edema focal e subtil (Kirschner, 1990; Krohne, 2005). Esta alteração na estrutura da córnea pode tornar mais fácil a ocorrência de ulceração e mais difícil a sua resolução, devido aos resíduos em redor da úlcera, principalmente quando os depósitos se localizam no endotélio e levam a queratopatia bolhosa (Glaze, 2012; Kirschner, 1990; Krohne, 2005; Moore, 2003).

#### **1.3.1.3 Degenerescência da córnea**

A degenerescência da córnea advém de uma lesão corneal prévia, com presença de um componente inflamatório ou vascular e presença de depósitos de lípidos ou cálcio no estroma anterior (Krohne, 2005). Enquanto que a distrofia da córnea é geralmente bilateral e simétrica, a degenerescência da córnea usualmente é unilateral (Krohne, 2005). Nas zonas de degenerescência o epitélio não está tão aderente, o que pode predispor para a ocorrência de úlceras e atrasos na cicatrização (Kirschner, 1990; Moore, 2003). As úlceras que ocorrem em zonas de degenerescência são diagnosticadas por ocorrerem sobre uma

zona focal de coloração esbranquiçada a acinzentada com consistência arenosa. É importante identificar e corrigir a causa da degenerescência pois se isso não for feito vão continuar a surgir depósitos na córnea (Kirschner, 1990; Krohne, 2005).

### **1.3.2. Fatores oculares secundários**

#### **1.3.2.1. Doença infecciosa**

Quando ocorre corrimento ocular purulento ou quando a profundidade da úlcera aumenta deve equacionar-se a possibilidade de uma causa bacteriana que justifique a ocorrência ou agravamento da úlcera. Para além destes sinais, úlceras infetadas também apresentam hiperémia conjuntival e a periferia da lesão apresenta uma coloração acinzentada ou amarelada. Sempre que se suspeite de infeção bacteriana, deve realizar-se uma citologia e também uma cultura e um TSA e iniciar antibioterapia (Kirschner, 1990; Moore, 2003).

Embora menos frequente, também podem ocorrer infeções fúngicas, as quais podem ser crónicas ou de progressão rápida. Uma pista para a suspeita deste tipo de infeção é a ausência de resposta ao tratamento com antibióticos (Kirschner, 1990).

Até recentemente, não se tinha documentado a existência de infeção viral associada a úlceras caninas; no entanto, já se comprovou o envolvimento do Herpervírus canino tipo 1 (Ledbetter *et al.*, 2006; Gervais, Pirie, Ledbetter, & Pizzirani, 2011). Já no ano de 1990, Kirschner referiu a observação de partículas virais numa biópsia de córnea de um cão com ulceração persistente.

#### **1.3.2.2. Doença dos anexos oculares**

Várias alterações nos anexos oculares podem ser o motivo pelo qual uma úlcera superficial não cicatriza pois criam irritação mecânica, o que interfere com a adesão do epitélio ao estroma. Nestas alterações incluem-se: cílios ectópicos, distiquíase (cílios que emergem ao nível do bordo palpebral, nas glândulas de *Meibomius*), triquíase (contacto dos pelos faciais com a córnea), entrópion e tumores ou granulomas palpebrais (Kirschner, 1990; Moore, 2003). Quando se observa uma massa palpebral, triquíase ou distiquíase é importante avaliar, tendo em conta a sua localização, se pode ser a causa da ulceração ou se é apenas um achado do exame oftalmológico (Kirschner, 1990; Moore, 2003). Os cílios ectópicos podem ser mais difíceis de identificar uma vez que é necessário everter a pálpebra para os visualizar e, devido à sua reduzida dimensão, é muitas vezes necessário um meio de aumento. Regra geral, os cílios ectópicos encontram-se a uma distância de 3 a 4 mm do bordo palpebral e podem estar associados a um pequeno foco de pigmento conjuntival. Um motivo para se suspeitar da sua presença é a existência de uma ulceração vertical. (Kirschner, 1990).

### **1.3.2.3. Alterações no filme lacrimal**

#### **1.3.2.3.1. Queratoconjuntivite seca**

A queratoconjuntivite seca (KCS) consiste num défice ao nível da produção da componente aquosa do filme lacrimal (Gelatt, 2014). Geralmente ocorrem alterações na córnea secundárias a esta doença, tornando-se esta mais rugosa, baça e até mesmo pigmentada. As lágrimas têm um efeito epiteliotrófico e a diminuição da sua produção leva à desidratação da superfície ocular, o que a torna mais sensível ao atrito provocado pelo movimento das pálpebras e predispõe ao aparecimento de úlceras e dificuldades na sua resolução. Pode-se suspeitar que a KCS esteja a complicar a resolução da úlcera quando o paciente se apresenta com blefarospasmo intenso e sem epífora (Kirschner, 1990). Em todos os casos de ulceração deve-se realizar um teste de *Schirmer* e se o seu resultado for inferior a 15 mm/min estamos perante uma situação de KCS (Kirschner, 1990; Moore, 2003).

#### **1.3.2.3.2. Instabilidade do filme lacrimal**

A instabilidade do filme lacrimal pode ocorrer por alterações na composição do filme lacrimal ou por diminuição da produção da fração mucosa ou lipídica da lágrima, as quais são responsáveis pela adesão do filme lacrimal à córnea e por evitar a sua evaporação, respetivamente (Lourenço, 2013; Moore, 2003; Morreale, 2003). Quando ocorrem alterações na sua produção o filme lacrimal não permanece em contacto com a córnea e há zonas desidratadas. No entanto, uma vez que não há alteração na produção da fase aquosa, o teste de *Schirmer* está normal (Kirschner, 1990; Moore, 2003; Morreale, 2003). Para se fazer o diagnóstico clínico desta alteração realiza-se o teste do tempo de rotura do filme lacrimal, ou seja, aplica-se uma gota de fluoresceína no olho e monitoriza-se o tempo que leva a aparecer um ponto seco na superfície ocular (Morreale, 2003). Nos casos de instabilidade do filme lacrimal a lágrima vai evaporar mais rapidamente e o tempo de rotura é inferior a 20 segundos. (Moore, 2003). O diagnóstico definitivo é obtido por biópsia conjuntival (Kirschner, 1990).

#### **1.3.2.4. Queratite de exposição**

A queratite de exposição ocorre devido à incapacidade de encerrar completamente a fenda palpebral ou secundariamente à diminuição da produção lacrimal, situações que fazem com que a córnea desidrate (Krohne, 2005; Moore, 2003). Esta afeção é bastante frequente em raças braquicéfalas e em animais com exoftalmia, buftalmia secundária a glaucoma crónico ou má conformação palpebral e secundariamente a ptose do globo ocular. Pode ainda correr devido a défices de inervação por parte do nervo facial e em animais submetidos a

anestesia geral, uma vez que os anestésicos diminuem a produção lacrimal (Krohne, 2005). Para se testar a capacidade de encerrar a fenda palpebral estimula-se o reflexo palpebral, tocando gentilmente com os dedos no lado medial e lateral das pálpebras e observando se a pálpebra inferior e superior se unem (Kirschner, 1990; Moore, 2003). Já a produção lacrimal, como referido anteriormente, é avaliada através do teste de *Schirmer* (Kirschner, 1990).

Uma particularidade das raças braquicéfalas que as torna mais predispostas para esta afeção é que, apesar de terem a capacidade de encerrar a fenda palpebral, pestanejam menos frequentemente do que as restantes raças e, esporadicamente, não encerram completamente as pálpebras (Kirschner, 1990).

### **1.3.2.5. Queratite neurotrófica**

A queratite neurotrófica é uma queratite secundária à desinervação sensitiva da córnea, a qual é realizada pelo ramo oftálmico do nervo trigémeo. Esta perda de sensibilidade pode predispor para o aparecimento de úlceras e atraso na sua cicatrização. Em Humanos esta afeção está relacionada com infeção por Herpesvírus e diabetes *mellitus*, enquanto que nos cães ocorre devido a um traumatismo, lesão iatrogénica aquando da ablação do conduto auditivo externo ou devido a doença idiopática (Kirschner, 1990; Krohne, 2005). Para se testar a sensibilidade corneal pode-se tocar cuidadosamente com uma zaragatoa na córnea, sendo a reação normal a retração do globo ocular e o encerramento das pálpebras (Kirschner, 1990). Normalmente a zona central da córnea é a mais sensível (Gelatt, 2014). A sensibilidade corneana é maior em raças dolicocefálas do que em raças mesaticefálicas e braquicéfalas (Gelatt, 2014). As raças braquicéfalas têm um menor número de terminações nervosas do que as outras raças de cães. Para além disso, também podem ter um nível inferior de neuropéptidos. Estes fatores fazem com que a sensibilidade da córnea seja menor e vários estímulos para a cicatrização estejam diminuídos, o que conduz a uma cicatrização corneana mais lenta (Pickett, 2009). Está documentada uma menor sensibilidade corneana em cães diabéticos, o que também pode ser um fator que atrasa a cicatrização corneana (Gelatt, 2014).

### **1.3.3. Outros fatores**

#### **1.3.3.1. Corpos estranhos**

A presença de corpos estranhos vai promover irritação mecânica e interferir com a epitelização, sendo assim uma causa possível para úlceras refratárias (Kirschner, 1990; Moore, 2003). A presença de corpos estranhos deve ser avaliada minuciosamente, não esquecendo de investigar a face interna da terceira pálpebra (Maggs, 2013).

### 1.3.3.2. Queimaduras alcalinas

As queimaduras alcalinas na córnea e conjuntiva são muito mais problemáticas do que as causadas por ácidos porque as substâncias alcalinas penetram rapidamente nos tecidos e desnaturam o colagénio da córnea. Este tipo de úlceras vai sofrer um atraso na cicatrização possivelmente pela excessiva atividade enzimática que continua a degradar o colagénio estromal e pela diminuição da migração de fibroblastos para a zona (Brown, Weller, & Akiya, 1970; Kirschner, 1990).

## 2. Defeitos epiteliais corneais espontâneos crônicos

Os defeitos epiteliais corneais espontâneos crônicos (SCCEDs) também são designados de úlcera/erosão indolente, úlcera/erosão corneal não cicatrizante, úlcera/erosão do Boxer, úlcera de roedor, úlcera de córnea refratária, erosão superficial refratária, erosão epitelial recorrente, úlcera/erosão superficial recorrente, erosão epitelial recorrente, úlcera/erosão recorrente canina, úlcera/erosão de córnea persistente ou erosão corneal persistente idiopática (Bentley, 2005, 2011; Janssens, 2007; Kirschner, 1990; Moore, 2003; Schoster, 2013; Stanley, Hardman, & Johnson, 1998; Turner, 2008).

As úlceras de córnea são uma das causas mais frequentes de doença ocular e os SCCEDs são as úlceras refratárias mais frequentes (Janssens, 2007; Ledbetter & Gilger, 2013; Moore, 2003). Os SCCEDs são úlceras superficiais, ou seja, envolvem apenas o epitélio e membrana basal. São também classificados como úlceras complicadas ou refratárias, o que significa que não ocorre resolução da lesão ao fim de 7 dias (Maggs, 2013; Moore, 2003). O fator iniciante pode ser um traumatismo corneano, mas muitas vezes não se consegue identificar uma causa (Bentley, 2011; Ledbetter & Gilger, 2013; Moore, 2003; Murphy *et al.*, 2001; Turner, 2008). A lesão pode estar presente há semanas ou mesmo meses, existindo casos em que já está presente há mais de um ano (Bentley, 2011). A lesão persiste sem que consiga encontrar um motivo para o atraso na cicatrização (Kirschner, 1990; Moore, 2003).

A lesão é caracterizada pela presença de uma margem epitelial redundante e não aderente que se pode enrolar sobre si mesma e é facilmente removida (Bentley, 2005; Gelatt, 2014; Kirschner, 1990; Maggs, 2013; Schoster, 2013; Turner, 2008). A maioria dos casos são unilaterais, mas podem existir SCCEDs bilaterais (Hvenegaard *et al.*, 2011; Kirschner, 1990; Roberts, 1965; Turner, 2008). Posteriormente pode ocorrer um novo caso de SCCED no mesmo olho ou no olho contralateral (Abrams, 2008; Bentley, 2009; Gelatt, 2014; Janssens, 2007; Roberts, 1965; Turner, 2008; Wagner, 2013).

Estão referidas condições similares a SCCEDs em várias espécies animais, tais como cães, gatos, cavalos e coelhos e também no Homem (Schoster, 2013). Em Humanos a lesão já foi

associada a abrasões traumáticas, queratite neurotrófica, distrofia da membrana basal e distrofias do estroma anterior; no entanto, muitos casos continuam a ser considerados idiopáticos (Aitken, Beirouty, & Lee, 1995; Heyworth, Morlet, Rayner, Hykin, & Dart, 1998). Nos animais, o cão é a espécie mais frequentemente afetada, sendo a lesão mais comum em cães de meia idade a velhos (6 a 9 anos) (Murphy *et al.*, 2001; Schoster, 2013; Turner, 2008). No entanto, num número limitado de raças (com destaque para o Boxer e Corgi), o defeito pode ocorrer em animais jovens (Maggs, 2012). Apesar de estarem descritos casos de SCCED em mais de 45 raças diferentes (Anexo 1), há uma sobrerepresentação dos cães da raça Boxer (Bentley, 2005; Moore, 2003; Schoster, 2013; Turner, 2008). Recentemente um autor referiu uma sobrerepresentação de cães da raça Keeshound no seu estudo (Murphy *et al.*, 2001). Outras raças frequentemente afetadas são os Caniches e cruzados de Caniches, Golden Retrievers, Corgis, Labradores Retrievers, Springer Spaniels, Pastores Alemães e seus cruzamentos e os cães sem raça definida (Moore, 2003). Um estudo verificou que as raças de pequeno porte cicatrizam a lesão mais rapidamente que as raças de grande porte, possivelmente porque os cães de grande porte passam mais tempo no exterior e a radiação ultravioleta pode atrasar a cicatrização da córnea, à semelhança do que acontece com lesões cutâneas (Chandler *et al.*, 2010).

Não é conhecido nenhum modo de heritabilidade da doença (Janssens, 2007) e não está documentada uma predisposição de sexo para o aparecimento de SCCED. No entanto, está descrito um número ligeiramente superior de casos em cães machos (54,33%) relativamente a fêmeas (45,33%) (Moore, 2003).

## **2.1. Fisiopatologia**

A etiologia e fisiopatologia da lesão ainda não são totalmente conhecidas, embora nos últimos anos se tenham realizado bastantes estudos e encontrado várias alterações associadas aos SCCEDs.

No passado foi proposta uma etiologia endócrina ou senil, no entanto, esta origem foi posta de parte (Gelatt & Samuelson, 1983; Moore, 2003; Roberts, 1965). Atualmente sabe-se que os SCCEDs têm origem num problema de adesão entre o epitélio corneano e o estroma anterior (Bentley, 2005; Moore, 2003; Schoster, 2013). Apesar da úlcera estar circunscrita ao epitélio as alterações verificadas nos SCCEDs são principalmente ao nível do estroma e são essas alterações que impedem a adesão epitelial (Bentley, Campbell, Woo, & Murphy, 2002; Bentley & Murphy, 2004a). Uma das características dos SCCEDs é que não existem fatores que atrasem a cicatrização corneal, como corpos estranhos, cílios ectópicos, neoformações palpebrais, alterações no filme lacrimal, etc. (Kirschner, 1990; Moore, 2003). Julga-se que, à semelhança do que acontece nos Humanos, a lesão seja iniciada por um traumatismo superficial (Reidy, Paulus & Gona, 2000; Schoster, 2013). Por vezes, existe

uma história de traumatismo na origem do defeito mas muitas vezes não é possível identificar-se um fator iniciante (Bentley, 2011; Ledbetter & Gilger, 2013; Moore, 2003; Murphy *et al.*, 2001; Turner, 2008).

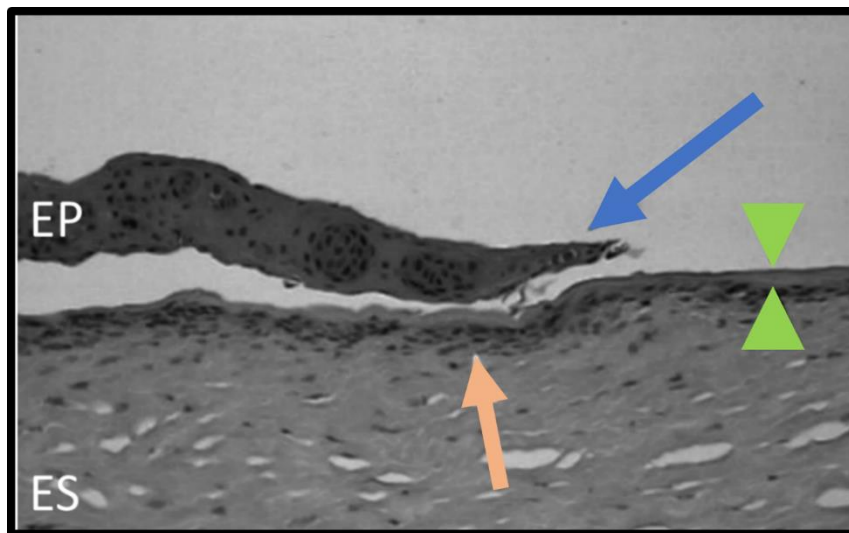
A primeira análise morfológica realizada observou alterações na membrana basal, nomeadamente espessamento e aparência irregular, e alterações nas células epiteliais basais. No entanto, este estudo, realizado em 1986, incluía apenas 18 cães (Kirschner, Niyo, & Betts, 1986). Num estudo morfológico realizado em 2001 observou-se que em zonas adjacentes ao defeito existia um espessamento da membrana basal, embora esta mantivesse a sua aparência normal. Não se conseguiu concluir se se tratava de um processo relacionado com o envelhecimento ou de um espessamento anormal, uma vez que as amostras não foram comparadas com amostras controlo de animais da mesma idade (Bentley *et al.*, 2001). Uma vez que a aparência da membrana basal não estava alterada a hipótese de displasia da membrana basal é menos provável, sendo que possivelmente esta alteração se deve ao envelhecimento.

No ano de 1982 foi descrita uma diminuição no número de hemidesmossomas na córnea de animais com SCCED, mas o estudo realizado não era um estudo quantitativo controlado e incluía apenas cães de raça Boxer (Gellatt & Samuelson, 1982). Mais tarde, realizou-se um estudo em que se observaram 48 amostras de queratectomias superficiais e se realizou imunohistoquímica para laminina, colagénio tipo IV e tipo VII, todos componentes da membrana basal. Verificou-se que geralmente não existia membrana basal ou complexos de adesão, ou que então apenas existiam segmentos descontínuos de membrana basal na superfície do estroma exposto, o qual estava coberto por fibronectina. A perda da membrana basal na zona da lesão foi confirmada por microscopia eletrónica (Bentley *et al.*, 2001). Esta perda de membrana basal está associada a um maior tempo de cicatrização e pode ocorrer devido a alterações nos complexos de adesão antes de ocorrer a lesão, pois uma membrana basal saudável não é facilmente removida, alterações na formação de novos complexos de adesão (Bentley *et al.*, 2001) ou então devido a um aumento dos processos de degradação, que levam a destruição dos complexos de adesão recém-formados (Bentley *et al.*, 2002).

Na investigação referida no parágrafo anterior observou-se que, em praticamente todas as amostras, o epitélio adjacente ao defeito estava fracamente aderente ao estroma subjacente. Para além disso, na maioria das amostras o epitélio contíguo à lesão não exibia a sua arquitetura normal (alterações na maturação epitelial) e não tinha uma espessura constante (Figura 3). Verificaram-se ainda graus variáveis de fibroplasia estromal, vascularização e infiltrados de leucócitos (neutrófilos, linfócitos e plasmócitos em proporções variáveis). Outra alteração encontrada em grande parte das amostras foi a presença de uma zona hialina acelular no estroma superficial (Figura 3). Esta zona acelular era constituída por

fibrilhas de colagénio misturadas com um material fibrilhar amorfo ou indefinido. Neste estudo analisaram-se ainda amostras de córneas saudáveis onde não se observaram alterações na membrana basal ou no estroma anterior (Bentley *et al.*, 2001). Um estudo extremamente recente descreveu alterações semelhantes às descritas na investigação anteriormente referida (Dawson *et al.*, 2017).

**Figura 3** – Fotomicrografia de um SCCED onde se observa uma margem epitelial não aderente e alterações na maturação epitelial (seta azul), uma zona hialina no estroma superficial (cabeças de seta verdes) e uma banda fina de fibroplasia estromal (seta laranja). EP = Epitélio, ES=Estroma. Adaptado de Bentley *et al.*, 2002



Com o objetivo de comparar as alterações na córnea entre SCCEDs e lesões crónicas, um grupo de investigadores realizou queratectomias superficiais semanais ao longo de 8 semanas em cinco cadelas. Concluiu-se que as alterações epiteliais eram semelhantes, sendo a extensão da margem epitelial não aderente e as alterações na maturação epitelial superiores nos casos de SCCED. Já os infiltrados leucocitários e fibroplasia eram mais consistentes nos casos de lesão corneana crónica. Através de imunohistoquímica para componentes da membrana basal observou-se que, ao contrário do que se verificava nos casos de SCCED, a membrana basal estava íntegra em todas as amostras de córneas com lesão crónica. Uma descoberta relevante deste estudo foi a de que as córneas sujeitas a desbridamentos repetidos não apresentavam a zona hialina no estroma superficial, o que implica que as alterações que ocorrem no estroma não advêm apenas de um defeito epitelial crónico e que podem ter um papel na fisiopatologia da doença (Bentley *et al.*, 2002). Esta zona hialina parece estar na origem da natureza refratária deste tipo de úlceras, pois faz com que o epitélio corneano não adira ao estroma anterior, provavelmente por impedir a formação de complexos de adesão normais ou por impedir a produção e deposição de matriz extracelular (Bentley *et al.*, 2001). Não havendo uma adesão firme do epitélio recém-

formado, o movimento das pálpebras sobre a córnea vai soltando continuamente o epitélio, apesar da formação de novo epitélio para cobrir a úlcera (Schoster, 2013).

Outro estudo que também visava comparar as alterações epiteliais em casos de SCCED e lesões corneais crônicas verificou que em ambos os casos ocorria apoptose dos queratócitos, embora esta se verificasse com menor frequência nos casos de SCCED (Wilson *et al.*, 1996).

No ano de 2001 foi descrita em cães uma alteração na inervação da córnea em redor do SCCED, mais concretamente alterações na densidade de terminações nervosas com substância P e péptido ligado ao gene da calcitonina e também na sua distribuição e morfologia. Estas alterações na inervação não aparentaram estar relacionadas com um aumento da sensibilidade corneana. No estroma anterior e no epitélio em redor da zona ulcerada foi encontrada uma zona circunscrita de hiperinervação, com maior densidade de terminações nervosas, que se apresentavam desorganizadas e com alterações morfológicas. Contrastando com esta situação, o estroma que se encontrava por baixo do defeito epitelial apresentava menos fibras nervosas, algumas delas fragmentadas e em degeneração. Nas outras áreas da córnea não foram encontradas alterações no número ou morfologia das fibras nervosas. Estas alterações não foram observadas em animais saudáveis nem nos animais que foram sujeitos a desbridamentos epiteliais semanais ao longo de 2 a 4 semanas, o que parece implicar que estas modificações têm um papel na fisiopatologia dos SCCEDs (Murphy *et al.*, 2001)

O mesmo estudo detetou que o neurotransmissor substância P nas células epiteliais de animais com SCCED tinha níveis 3 vezes superiores aos níveis observados em animais saudáveis, sugerindo que também pode ter um papel nesta lesão. Este aumento da substância P foi encontrado apenas em células epiteliais, não tendo sido observado nas lágrimas de animais com SCCED (Murphy *et al.*, 2001). A substância P é um neuropéptido que se localiza em terminações sensoriais e as córneas caninas possuem várias terminações nervosas que contém esta molécula, a qual tem influência na cicatrização corneal pelos seus efeitos tróficos (Marfurt *et al.*, 2001).

Existem também alterações moleculares associadas aos SCCEDs. A plasmina, uma protease que é ativada durante cicatrização de forma a quebrar as ligações e permitir a migração epitelial, permanece ativa no local, destruindo prematuramente a matriz de fibrina e fibronectina (Garrana, Zieske, Assouline, & Gipson, 1999; Schoster, 2013; Wang, Berman, & Law, 1985). Isto indica que a fase inicial da cicatrização da córnea ocorre mas a formação de novos complexos de adesão é retardada, o que faz com que o epitélio recém-formado seja continuamente removido (Nishida *et al.*, 1983). No entanto, um estudo que mediu os níveis de plasmina nas lágrimas de animais com SCCED verificou que, embora alguns animais com SCCED tivessem o dobro da atividade proteolítica em comparação com

animais saudáveis, este aumento não se verificou em todos animais com a doença (Willeford *et al.*, 1998).

Foi proposto que fosse uma reação proteolítica exacerbada que levasse à degradação da membrana basal (Fini *et al.*, 1996). As metaloproteinases de matriz permanecem ativas e vão retardar a substituição e adesão da membrana basal (Fini *et al.*, 1996; Moore, 2003). Mais tarde, alguns autores verificaram que os níveis de metaloproteinases em cães com SCCED são semelhantes aos encontrados em cães com lesões crônicas devido a múltiplos desbridamentos da córnea, o que indica que a alteração na quantidade de metaloproteinases se deve à existência de uma lesão crônica e não tem um papel na fisiopatologia do SCCED (Bentley, 2005; Carter, Kambampati, Murphy, & Bentley, 2007).

Verificou-se ainda que o epitélio de cães com SCCED não expressa alguns fatores envolvidos na migração epitelial, nomeadamente fator de crescimento tecidual  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), E-caderina,  $\beta$ -caderina,  $\beta$ -actina e desmoplaquina (Chandler, Colitz, Miller, & Kusewitt, 2005; Chandler *et al.*, 2007; Chandler, Colitz, Kusewitt, 2004). Outro estudo verificou que existia diminuição dos níveis de TGF- $\beta$  nas lágrimas de cães com SCCED (Jurk *et al.*, 2000). Para além da ausência de expressão de fatores envolvidos na migração epitelial também foram descritas alterações das células epiteliais na periferia do defeito. Estas células mantêm os complexos de adesão, o que impossibilita a sua migração para cobrir o defeito; para além disso, não aumentam a expressão de proteases (Chandler *et al.*, 2007). No entanto, nenhum destes estudos examinou córneas normais como controlo.

## **2.2. Sinais clínicos**

A dor ocular (manifestada por blefarospasmo) é bastante variável entre pacientes e frequentemente intermitente, estando ausente enquanto o epitélio pouco aderente cobre a lesão e exacerbando-se quando este se solta ou enrola sobre si mesmo (Bentley, 2005; Schoster, 2013). Com a cronicidade da lesão a dor tende a ser menor (Janssens, 2007). Uma vez que existe uma maior concentração de terminações nervosas no estroma superficial, as úlceras superficiais podem ser mais dolorosas do que as úlceras profundas (Glaze, 2012). Pode ocorrer miose, epífora, fotofobia, hiperémia conjuntival e protusão da membrana nictitante (Glaze, 2012; Janssens, 2007; Ledbetter & Gilger, 2013; Turner, 2008). A epífora, blefarospasmo e protusão da membrana nictitante ocorrem devido à estimulação do nervo sensorial trigémeo. Já o espasmo ciliar e a miose resultam de um arco reflexo mediado pelo nervo trigémeo (Glaze, 2012; Ledbetter & Gilger, 2013). É pouco frequente a existência de corrimento ocular purulento pois a lesão raramente infeta (Bentley, 2005; Kirschner, 1990; Schoster, 2013; Turner, 2008).

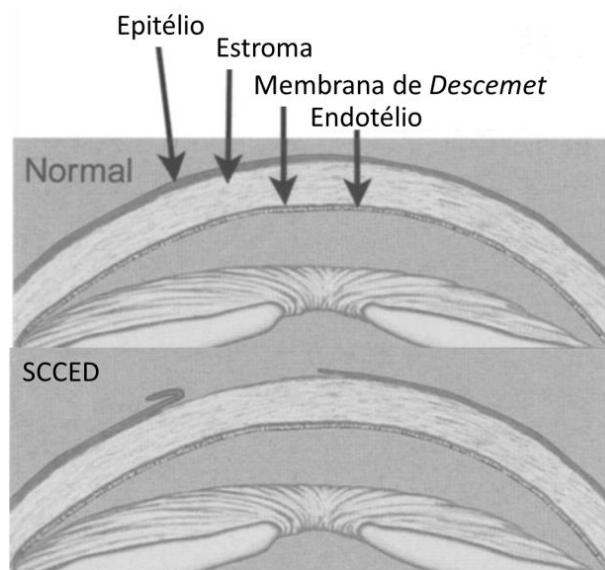
## 2.3. Diagnóstico

O diagnóstico de um SCCED é feito com base na sua aparência típica, na cronicidade da lesão, no padrão com que cora com a fluoresceína e pela presença de epitélio solto facilmente removido com uma zaragatoa (Maggs, 2013; Turner, 2008).

### 2.3.1 Exame oftalmológico

Este tipo de úlcera tende a permanecer superficial (restrita ao epitélio) e raramente é acompanhada de infecção. O defeito é caracterizado pela presença de uma margem epitelial redundante e não aderente que pode enruguar ou enrolar-se sobre si mesma e é facilmente removida (Bentley, 2005; Glaze, 2012; Kirschner, 1990; Schoster, 2013) (Figuras 4 e 5). Este epitélio não aderente é uma consequência da falha na adesão epitelial (Moore, 2003). Por vezes, pode ocorrer espessamento epitelial (Bentley, 2011).

**Figura 4** – Esquema de uma córnea normal e de uma córnea com SCCED. Notar a margem epitelial não aderente, a qual pode permanecer lisa ou enrolar-se sobre si própria. Adaptado de Miller, 2001



Embora possam ocorrer em qualquer zona da córnea a localização mais frequente é central ou paracentral (Bentley, 2011; Kirschner, 1990; Ledbetter & Gilger, 2013; Schoster, 2013). Na periferia da lesão pode-se observar uma zona focal acinzentada, restrita ao epitélio, que corresponde a edema da córnea localizado (Bentley, 2005; Schoster, 2013; Turner, 2008). Se o edema for grave ou difuso a causa mais provável para a ulceração persistente é edema corneano com queratopatia bolhosa secundária e não um SCCED (Kirschner, 1990; Ledbetter & Gilger, 2013). A úlcera pode ser acompanhada de neovascularização, cuja ocorrência é variável (Bentley *et al.*, 2001; Murphy *et al.*, 2001). A existência de neovascularização é mais provável em Boxers (Glaze, 2012; Pickett, 2009) e em lesões

periféricas, pois com esta localização os fatores vasculogénicos atingem mais facilmente o limbo nas concentrações necessárias para promover neovascularização da córnea (Murphy *et al.*, 2001). A presença de tecido de granulação também é variável (Bentley, 2011; Turner, 2008). A maioria dos casos são unilaterais, mas podem existir SCCEDs bilaterais (Hvenegaard *et al.*, 2011; Kirschner, 1990; Roberts, 1965).

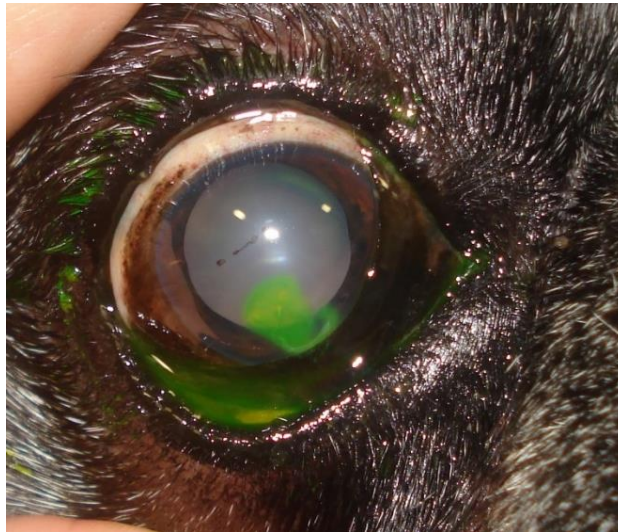
Para se classificar a lesão como SCCED é imperativo fazer-se um exame oftalmológico completo com o auxílio de um meio de ampliação, de forma a avaliar exaustivamente o globo ocular e os seus anexos e excluir a existência de qualquer alteração que possa atrasar a cicatrização e ser a causa da úlcera persistente (Bentley, 2005; Kirschner, 1990; Ledbetter & Gilger, 2013; Schoster, 2013; Turner, 2008).

### **2.3.2. Corantes oculares**

Um dos corantes oculares mais frequentemente utilizados é a fluoresceína, que é um corante hidrofílico. O epitélio corneano é lipofílico, ou seja, vai repelir a água e, em situações normais, não cora pela fluoresceína. Se existir uma falha no epitélio corneano a fluoresceína penetra até ao estroma, que por ser hidrofílico retém o corante e emite uma fluorescência esverdeada, a qual é melhor evidenciada com um filtro azul de cobalto (Morreale, 2003).

Quando se aplica fluoresceína num SCCED o corante cora a lesão e penetra na margem epitelial não aderente da úlcera, ficando retido no estroma anterior numa extensão superior à da solução de continuidade no epitélio (Moore, 2003; Schoster, 2013; Turner, 2008). Este fenómeno faz com que se visualize um halo de fluoresceína menos intenso em redor da descontinuidade epitelial, a qual cora mais intensamente (Bentley, 2005) (Figura 5). Este aspeto é diferente do de uma úlcera superficial, em que a fluoresceína vai apenas ficar aderente até à margem da lesão e não vai penetrar para além desta. Quando se está perante um caso de SCCED não se deve remover o excesso de fluoresceína instilando soro fisiológico pois isso pode levar a um desbridamento iatrogénico; a produção lacrimal remove o excesso de fluoresceína (Schoster, 2013).

**Figura 5** – Aparência clássica de um SCCED num canídeo. A lesão tem localização paracentral ventral e aproximadamente 4 mm de diâmetro. De notar o halo corado menos intensamente pela fluoresceína e os bordos livres na margem inferior da úlcera. Fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Diogo Magno



## 2.4. Tratamento

Os objetivos do tratamento são a prevenção da infeção bacteriana, reduzir a dor e o desconforto associado ao espasmo ciliar, impedir autotraumatismos e, o principal pilar terapêutico, desbridar o epitélio corneal para remover todas as substâncias anormais e permitir a adesão epitelial (Glaze, 2012; Moore, 2003; Schoster, 2013). O tratamento ideal não é muito dispendioso, é minimamente invasivo, não implica anestesia geral ou sedação, conduz a uma cicatrização rápida e completa e não exige equipamento dispendioso nem instalações específicas para a sua realização (Gosling, Labelle, & Breaux, 2013).

### 2.4.1. Comunicação com o cliente

A comunicação com o cliente é muito importante para o sucesso terapêutico. Os tutores do animal devem ser informados do potencial para a cronicidade e que podem ser necessárias diversas abordagens terapêuticas caso não ocorram progressos (Ledbetter & Gilger, 2013; Moore, 2003; Turner, 2008). Deve explicar-se o aspeto normal de uma úlcera em cicatrização, principalmente que pode ocorrer neovascularização, um aspeto que frequentemente preocupa os tutores (Abrams, 2008; Turner, 2008). É também importante referir que podem ocorrer recidivas no futuro, em qualquer um dos olhos (especialmente em animais idosos ou de meia idade e em raças predispostas), e que a resposta à terapêutica pode não ser a mesma nos episódios futuros (Bentley, 2011; Krohne, 2005; Moore, 2003; Schoster, 2013). Nos animais que já sofreram vários episódios de SCCED pode ser aconselhável controlar o acesso a arbustos e erva alta, uma vez que um traumatismo superficial pode estar na origem do problema (Bentley, 2011).

É necessário enfatizar-se que as medicações oculares não devem ser friccionadas sobre a superfície ocular após a sua aplicação pois esse atrito pode ser o suficiente para soltar o epitélio recém-formado. Outro ponto importante a salientar é que a ponta da embalagem do colírio ou da pomada nunca deve tocar na córnea pois isso pode levar à contaminação da córnea ou da embalagem durante a aplicação e pode ser um traumatismo adicional para a córnea já ulcerada (Schoster, 2013).

## **2.4.2. Medidas terapêuticas gerais**

### **2.4.2.1. Colar isabelino**

Em todos os casos de ulceração corneal é indispensável o uso de colar isabelino pois só assim se consegue evitar autotraumatismos. Deve impedir-se que o animal consiga chegar com os membros (tanto anteriores como posteriores) ao olho e que esfregue a zona ocular em superfícies. O colar isabelino deve estar permanentemente colocado ao longo de todo o tratamento e durante a semana seguinte à resolução da úlcera (Schoster, 2013).

### **2.4.2.2. Antibióticos tópicos**

Embora a ocorrência de infecção neste tipo de úlceras não seja frequente utilizam-se antibióticos tópicos de forma a prevenir, pois uma infecção é sempre um fator que vai atrasar a cicatrização corneal (Moore, 2003; Schoster, 2013). Ao realizar-se o desbridamento da superfície da córnea são removidas porções da membrana basal e, eventualmente, do estroma anterior, o que pode favorecer o desenvolvimento de uma infecção bacteriana (Kirschner, 1990). Os antibióticos mais utilizados são os de largo-espectro e bactericidas, sendo frequente a utilização de combinações. São usualmente aplicados com uma frequência de duas a quatro vezes por dia, sendo preferidos colírios a pomadas (Bentley, 2011; Moore, 2003; Schoster, 2013). No entanto, um estudo recente verificou que os animais que aplicaram pomadas oftálmicas não cicatrizaram mais lentamente do que aqueles em foram utilizados colírios (Dees *et al.*, 2016). Há autores que defendem que, como a presença de infecção não é frequente, o uso de antibióticos não se justifica e que estes podem até pode atrasar a cicatrização corneal (Hendrix, Ward, & Barnhill, 2001).

Os antibióticos mais frequentemente aplicados são a neomicina associada a polimicina B e bacitracina/gramidicina, gentamicina, eritromicina, ácido fusídico, tetraciclina, cloranfenicol, ofloxacina ou ciprofloxacina, sendo este último geralmente reservado para úlceras infectadas (Bentley, 2011; Glaze, 2012; Krohne, 2005; Moore, 2003; Schoster, 2013; Turner, 2008). Schoster (2013) e Moore (2003) referem que a gentamicina pode atrasar a cicatrização corneal por ser epitéliotóxica e que deve ser evitada por esse motivo. Também estão descritos os efeitos de toxicidade epitelial da tobramicina, no entanto este antibiótico induz

menos alterações morfológicas nas células epiteliais do que as fluoroquinolonas (Hendrix *et al.*, 2001). Um estudo que comparou a toxicidade de 8 antibióticos tópicos concluiu que o menos tóxico era a neomicina associada a gramidicina e polimicina (Stern, Schemmer, Farber, & Gorovoy, 1983). Tendo em conta a toxicidade epitelial, Glaze prefere a utilização de tobramicina ou cloranfenicol (Glaze, 2013).

De acordo com estudos recentes o tratamento com tetraciclina pode apresentar benefícios visto que este antibiótico aumenta a produção de TGF- $\beta$ , o qual aumenta a produção de fatores que promovem a migração epitelial e que se encontram diminuídos em cães com SCCED (Chandler *et al.*, 2005; Chandler *et al.*, 2010). Outro estudo verificou que existia diminuição dos níveis de TGF- $\beta$  nas lágrimas de cães com SCCED (Jurk *et al.*, 2000). No entanto, nenhum destes estudos examinou córneas normais como controlo.

### **2.4.2.3. Midriáticos cicloplégicos**

O objetivo do uso de midriáticos cicloplégicos é o controlo da dor ao diminuir o espasmo do músculo ciliar e controlo de uveíte secundária. Para este efeito pode-se utilizar sulfato de atropina a 1% ou tropicamida a 1% (Schoster, 2013). É frequente que após o desbridamento ocorra uveíte e se justifique a utilização deste tipo de fármacos (Maggs, 2013). A frequência de aplicação é definida consoante da gravidade da dor ou da uveíte, variando entre uma e três vezes por dia (Bentley, 2011; Krohne, 2005; Moore, 2003; Schoster, 2013).

Estes fármacos estão contraindicados em animais com glaucoma ou em risco de desenvolver esta condição, animais com luxação do cristalino e em animais com queratoconjuntivite seca (Bentley, 2011; Maggs, 2013). Uma vez que a atropina reduz a produção lacrimal em ambos os olhos não deve ser aplicada em excesso, pois pode prejudicar a cicatrização corneal (Gelatt, 2014; Glaze, 2012). Deve avisar-se os tutores que após a aplicação do colírio de atropina o animal pode salivar mais. Esta reação ocorre porque os animais sentem o sabor desagradável do fármaco, que escorre pelo ducto nasolacrimal, chegando à nasofaringe e depois à cavidade bucal (Turner, 2008)

### **2.4.2.4. Medicação hipertónica**

É frequente a existência de edema corneal localizado associado aos casos de SCCEDs. Para se diminuir o edema pode ser benéfica a utilização de uma solução oftálmica de cloreto de sódio a 5%, que reduz o edema ao desidratar o epitélio. A aplicação desta substância pode ser irritante para a córnea e agravar o blefarospasmo, o que aumenta a fricção sobre a córnea e favorece a rotura das ligações epiteliais. No entanto, também se sabe que o edema corneal torna o epitélio mais frágil, facilitando a sua separação pelo movimento das pálpebras (Schoster, 2013). Tendo isto em conta, a utilização de substâncias hipertónicas tópicas deve ser ponderada caso a caso, sendo que quando se opta pela sua aplicação a

frequência escolhida é normalmente de duas a quatro vezes por dia (Glaze, 2012; Schoster, 2013). Um estudo recente demonstrou que a utilização de medicação hipertônica não reduzia o tempo de cicatrização neste tipo de úlceras, sendo apenas um tratamento adjuvante (Dees *et al.*, 2016).

#### **2.4.2.5. Anti-inflamatórios e analgésicos**

Os corticosteróides tópicos estão contraindicados na presença de ulceração porque atrasam a cicatrização ao inibir a migração celular e as mitoses, diminuem a proliferação dos fibroblastos estromais, diminuem as defesas antimicrobianas inatas, aumentando o risco de infecção e potenciam a atividade enzimática corneal, o que pode contribuir para tornar a úlcera mais profunda muito rapidamente (Glaze, 2012; Maggs, 2013). No entanto, animais com SCCED com tecido de granulação excessivo podem beneficiar da aplicação de corticosteróides tópicos ou, em alternativa, anti-inflamatórios não esteróides tópicos. Caso se opte por utilizar estas medicações os animais devem ser cuidadosamente monitorizados (Ledbetter & Gilger, 2013).

Relativamente ao uso de anti-inflamatórios não esteróides tópicos, há uma grande controvérsia sobre o assunto. A maioria dos autores defende que estes são desaconselhados pois podem retardar a cicatrização corneana e, em Humanos, foram associados a uma rápida progressão da úlcera (Glaze, 2012; Vygantas, 2011). Podem ser administrados anti-inflamatórios orais ou sistémicos (carprofeno ou meloxicam) para aumentar o conforto do paciente e diminuir a inflamação intraocular (Glaze, 2012; Maggs, 2013; Pickett, 2009; Turner, 2008; Vygantas, 2011). Para promover analgesia pode ser aplicada topicamente morfina a 1% ou pode administrar-se oralmente tramadol (Glaze, 2013; Gosling *et al.*, 2013). No entanto, Turner (2008) defende que nunca se devem aplicar analgésicos tópicos, pois estes têm potencial epiteliotóxico e podem atrasar a cicatrização da úlcera.

#### **2.4.2.6. Lágrimas artificiais**

A utilização de lágrimas artificiais pode ser benéfica por aliviar a dor ao criar uma barreira protetora sobre as terminações nervosas expostas. Os pacientes braquicéfalos beneficiam da aplicação frequente de lágrimas artificiais pois têm mais tendência para alterações na produção lacrimal. (Glaze, 2012).

### **2.4.3. Tratamento cirúrgico**

Não existe nenhuma técnica cirúrgica ideal, cada clínico deve escolher qual a melhor técnica a usar com base na informação científica, na sua experiência e nos meios que tem disponíveis (Ledbetter & Gilger, 2013; Schoster, 2013). No entanto, deve começar-se com uma abordagem conservadora na primeira visita e mudá-la caso não haja resposta à terapêutica instituída (Schoster, 2013).

O desbridamento corneal é o passo terapêutico mais importante, pois permite a remoção do epitélio redundante e não aderente de forma a remover não só o epitélio anormal, a zona da membrana basal malformada e respetivos complexos, como também resíduos do estroma exposto. Promove-se assim uma nova onda de proliferação e migração epitelial num estroma anterior “limpo”, com o objetivo de se formar uma nova membrana basal sem alterações e com adesões firmes (Moore, 2003; Schoster, 2013). Os procedimentos que alteram ou removem o estroma anormal têm maior sucesso do que aqueles que apenas removem o epitélio não aderente, possivelmente porque são as alterações estromais que impedem a adesão epitelial (Bentley, 2005; Bentley & Murphy, 2004a; Ledbetter & Gilger, 2013; Murphy *et al.*, 2001; Stanley *et al.*, 1998).

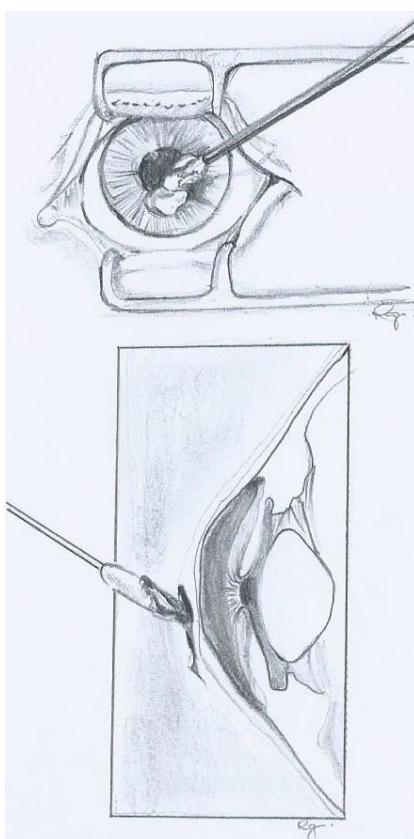
Independentemente da opção terapêutica escolhida deve reavaliar-se o paciente ao fim de uma semana. Se na primeira reavaliação o animal parecer confortável e se a úlcera estiver presente, mas sem bordos livres, deve reavaliar-se novamente em 7 dias; caso a úlcera mantenha bordos livres, deve ser efetuado um novo desbridamento e ponderar a utilização de uma técnica diferente (Schoster, 2013; Turner, 2008). Wagner (2013) defende que, após um desbridamento, o procedimento só deve ser repetido após 2 semanas, de forma a esperar o tempo adequado para que ocorra cicatrização.

#### **2.4.3.1. Desbridamento corneal com zaragatoa**

Se o paciente colaborar, este procedimento pode ser feito apenas com recurso a anestesia tópica (Kirschner, 1990). O epitélio visivelmente não aderente é removido com uma zaragatoa estéril seca, realizando-se movimentos circulares, começando na zona central da úlcera e avançando para a periferia (Figura 6). Deve trocar-se a zaragatoa por uma nova sempre que a ponta comece a ficar húmida ou com vários pedaços de epitélio aderentes. Termina-se o procedimento quando não se soltar mais epitélio (Bentley, 2005; Maggs, 2013; Moore, 2003; Schoster, 2013; Turner, 2008). Mesmo que se remova mais epitélio do que aquele que corou inicialmente com a fluoresceína, algo que é normal neste processo, não há motivos para achar que se removeu epitélio corneano saudável, pois este está firmemente aderente e não se solta com a zaragatoa (Bentley, 2005; Krohne, 2005; Moore, 2003; Turner, 2008). Segundo Schoster (2013), deve evitar-se remover o epitélio perilimbal,

pois é nessa zona que se encontram as células estaminais do epitélio corneal. Pelo contrário, segundo Kirschner (1990) e Maggs. (2013) pode remover-se o epitélio perilimbal, ou, se necessário, até todo o epitélio corneano. Para se garantir que se removeu todo o epitélio não aderente pode repetir-se o teste de fluoresceína e confirmar a ausência do halo esverdeado em redor da lesão (Maggs, 2013).

**Figura 6** – Desbridamento corneano com zaragatoa. Original de Rita Guerra, adaptado de Miller, 2001



A taxa de sucesso do desbridamento com zaragatoa como terapêutica única é bastante variável pois o número de desbridamentos realizados e o tempo entre desbridamentos também varia entre estudos, o que dificulta a sua comparação (Bentley, 2005).

A menor taxa de sucesso descrita é de 20% (2/10 olhos), referindo um tempo médio de resolução da úlcera de 10 dias (Kirschner, Brazzell, Stern, & Baird, 1991). Outro estudo descreve uma taxa de sucesso de 38% (10/26 olhos), com um tempo médio de resolução de 24 dias (Morgan & Abrams, 1994b). A maior taxa de sucesso descrita é de 84%, correspondente a 16/19 olhos e a um tempo médio de resolução de 23 dias (Stanley *et al.*, 1998). Uma metanálise refere uma taxa de sucesso global de 50% (Bentley, 2005). O desbridamento com zaragatoa como técnica isolada apresenta um maior tempo de resolução quando comparado com outros procedimentos (Moore, 2003; Stanley *et al.*, 1998). Num estudo retrospectivo que avaliou apenas cães de raça Boxer ao longo de 11 anos

verificou-se que o desbridamento corneal acelerou significativamente o processo de cicatrização (Hvenegaard *et al.*, 2011).

Podem realizar-se procedimentos adicionais que melhoram a taxa de sucesso do desbridamento com zaragatoa como, por exemplo, a adição de uma lente de contacto, que aumenta a taxa de sucesso para 58% ou um *flap* de membrana nictitante que aumenta a taxa de sucesso para 64% (Morgan & Abrams, 1994b).

#### **2.4.3.2. Desbridamento corneal com ponta de diamante**

O tratamento com recurso à ponta de diamante é uma abordagem recente mas que já conquistou vários médicos veterinários (Williams & Young, 2014). A grande vantagem do desbridamento com ponta de diamante é que, quando o paciente colabora, pode ser feito apenas com recurso a anestesia tópica, eliminando a necessidade de uma sedação ou anestesia geral (Gosling *et al.*, 2013; Schoster, 2013). Tem ainda as vantagens de ser um procedimento simples e barato, com uma taxa de sucesso elevada e que origina pouco tecido cicatricial (Soong, Farjo, Meyer, & Sugar, 2002; Sridhar, Rapuano, Cosar, Cohen, & Laibson, 2002). Previamente ao desbridamento com ponta de diamante deve efetuar-se um desbridamento com zaragatoa para remover todo o epitélio não aderente. O desbridamento com ponta de diamante é realizado de forma semelhante ao desbridamento com zaragatoa, ou seja, começa-se na zona central da úlcera e vão-se realizando movimentos circulares ou em grelha em direção à periferia, continuando-se o desbridamento até se encontrar epitélio estável (Dawson *et al.*, 2017; Dees *et al.*, 2016) (Figura 7).

**Figura 7** – Desbridamento de um SCCED utilizando ponta de diamante recorrendo a anestesia tópica. A úlcera atingia a totalidade da córnea. Fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Diogo Magno



De forma a avaliar as alterações histológicas que ocorriam imediatamente após o desbridamento com ponta de diamante, um grupo de investigadores realizou desbridamentos com ponta de diamante em 10 olhos de cadáveres, em zonas não lesionadas e em zonas onde foi induzido um defeito epitelial. Nas zonas onde foi induzido um defeito epitelial e posteriormente realizado um desbridamento com ponta de diamante identificaram-se áreas focais de ausência de membrana basal intercaladas com áreas em que a membrana basal estava presente, embora mais fina, e não foram identificadas alterações abaixo da membrana basal. A mesma investigação concluiu ainda que quanto mais tempo dura o procedimento mais membrana basal é removida (da Silva, Powell, Gionfriddo, Ehrhart, & Hill, 2011). Um estudo extremamente recente observou ao microscópio ótico e microscópio eletrónico 9 amostras de SCCED sujeitas a desbridamento com ponta de diamante e posterior queratectomia e verificou que em 7 amostras a zona hialina acelular era intermitente e que em 2 amostras esta se encontrava ausente. Em todas as amostras a espessura da zona hialina era menor na zona desbridada do que na zona não desbridada. Estas observações foram confirmadas por microscopia eletrónica. Com isto concluiu-se que o desbridamento com ponta de diamante pode reduzir significativamente a espessura da zona hialina, sendo possível removê-la parcial ou totalmente. Os autores sugerem que a eficácia na remoção da zona hialina e, conseqüentemente, o sucesso terapêutico pode depender da pressão efetuada contra a córnea durante o desbridamento, do tamanho do grão da ponta de diamante e da pressão intraocular (Dawson *et al.*, 2017). Uma investigação em coelhos, que comparou o tratamento com ponta de diamante e queratectomia superficial, concluiu que os animais tratados com ponta de diamante recuperam a morfologia das células epiteliais mais rapidamente e têm ainda uma população de queratócitos mais uniforme e menor celularidade após a realização do procedimento (Lance, Capone, SundarRaj, Roat, & Thoft, 1988). Em Humanos, estudos retrospectivos comparativos concluíram que o desbridamento com ponta de diamante é uma alternativa terapêutica eficaz e não muito dispendiosa, que origina pouco tecido cicatricial e cuja taxa de recidivas é baixa (Soong *et al.*, 2002; Sridhar *et al.*, 2002). Também se verificou que em cães o desbridamento com ponta de diamante apresenta tempos de resolução mais rápidos do que com queratotomia em grelha e que a existência de complicações (recidiva da lesão ou queratomalácia) é rara (Sila, Morreale, Lorimer, Davidson, & Bliss, 2009; Williams & Young, 2014). No entanto, num destes estudos, não se verificou diferença estatisticamente significativa na proporção de lesões cicatrizadas utilizando os dois procedimentos (Williams & Young, 2014), o que também se verificou num estudo publicado este ano (Spertus, Brown, & Giuliano, 2017).

O motivo para o sucesso desta técnica ainda não está completamente esclarecido. Um grupo de autores propôs algumas justificações, nomeadamente o favorecimento da criação de novos complexos de adesão através das microerosões criadas ao nível da membrana basal e do polimento da membrana basal que não é removida. Estes autores sugeriram ainda que o procedimento pode aumentar a expressão de proteínas da matriz extracelular, as quais em conjunto com o tecido fibroso criado promovem a aderência epitelial e que a exposição da membrana basal de zonas saudáveis pode aumentar a adesão epitelial (da Silva *et al.*, 2011). Um estudo mais recente justifica que esta técnica pode levar à resolução dos casos de SCCED por reduzir a espessura da zona hialina acelular e desta forma permitir uma correta adesão do epitélio corneal (Dawson *et al.*, 2017).

Para este tratamento, associado à aplicação de uma lente de contacto terapêutica, foi referida uma taxa de sucesso após um desbridamento de 92% (37/40 olhos), com um tempo de resolução de 10-15 dias (Gosling *et al.*, 2013). Outro estudo, em que não se aplicou a lente de contacto adicional, teve uma taxa de sucesso ligeiramente inferior (88%) e um tempo médio de resolução de 13 dias (Williams & Young, 2014), valores semelhantes aos descritos por Spertus *et al.*, com uma taxa de sucesso de 85% após um desbridamento e um tempo mediano de resolução da úlcera de 14 dias (Spertus *et al.*, 2017).

#### **2.4.3.3. Queratotomia puntiforme e em grelha**

As técnicas de queratotomia, tanto a puntiforme como em grelha, têm vindo a ser cada vez menos usadas pois requerem anestesia geral ou sedação e atualmente reservam-se para os casos refratários (Schoster, 2013). No entanto, alguns autores defendem que ambos os procedimentos podem ser feitos apenas com recurso a anestesia tópica (Abrams, 2008; Bentley, 2005; Krohne, 2005; Maggs, 2013; Moore, 2003), o que parece bastante arriscado, pois qualquer movimento da cabeça do animal pode interferir no procedimento e ter consequências graves. Antes da realização de qualquer um destes tipos de queratotomia deve ser aplicado um espéculo palpebral e realizado um desbridamento com zaragatoa.

Não se sabe exatamente qual o mecanismo responsável pelo sucesso destas técnicas (Abrams, 2008; Bentley *et al.*, 2001), mas nos dois procedimentos há penetração da zona hialina acelular, o que promove a passagem de células epiteliais para a zona hialina, a formação de uma zona de estroma saudável e a formação de pequenas cicatrizes, assim como a exposição ao colagénio tipo I do estroma que ajudam à adesão epitelial sem perturbar a acuidade visual (Kirschner, 1990; McLean, MacRae, & Rich, 1986; Moore, 2003; Turner, 2008). A queratotomia puntiforme aumenta a quantidade de proteínas extracelulares, como o colagénio tipo IV, laminina e fibronectina, as quais são importantes para a adesão epitelial e muitas vezes não existem em situações de SCCED (Joseph, Rubinfeld, Barry, & Jester, 1993).

Entre as duas técnicas a mais realizada é a queratotomia em grelha, pois possui um tempo de resolução inferior e uma maior taxa de sucesso, uma vez que penetra mais na zona hialina estromal (Moore, 2003; Schoster, 2013; Turner, 2008). No entanto, a queratotomia puntiforme tem a vantagem de deixar menos tecido cicatricial, motivo pelo qual alguns autores recomendam a sua utilização (Bentley, 2005; Maggs, 2013; Renwick, 2007). Um autor afirma que podem ser usados os dois procedimentos no mesmo paciente (Abrams, 2008). Ambas possuem uma taxa de sucesso superior ao desbridamento com zaragatoa (Murphy *et al.*, 2001; Stanley *et al.*, 1998).

A queratotomia puntiforme foi desenvolvida para ser realizada em Humanos (McLean *et al.*, 1986) e foi aplicada pela primeira vez em Medicina Veterinária poucos anos mais tarde (Champagne & Munger, 1992a). A técnica é conhecida por outros nomes, tais como queratotomia puntiforme estromal anterior, queratotomia puntiforme múltipla e queratotomia superficial puntiforme multifocal (Bentley, 2005). Consiste na realização de pontuações no estroma anterior com recurso a uma agulha estéril de 20 a 25 G colocada perpendicularmente à superfície da córnea (Abrams, 2008; Bentley, 2005; Kirschner, 1990; Moore, 2003; Turner, 2008). Para evitar uma penetração excessiva na córnea prende-se a agulha a uma pinça hemostática, de forma que apenas uma ponta da agulha fique exposta ou então utiliza-se uma agulha para queratotomia (Bentley, 2005). As pontuações são realizadas após desbridar todo o epitélio solto e devem estar distanciadas 0,5 a 1 mm, cobrindo toda a zona desbridada e estendendo-se 1 mm para além das margens da úlcera (Bentley, 2005; Kirschner, 1990; Krohne, 2005; Moore, 2003). A sua realização deve ser feita sob a amplificação de um microscópio cirúrgico para evitar a penetração da agulha na câmara anterior (Moore, 2003). Um estudo refere uma taxa de sucesso de 63% após um único procedimento (Stanley *et al.*, 1998). Outros estudos referem que a taxa de sucesso para esta técnica varia entre 72% (Morgan & Abraams, 1994a) e 89% (Champagne & Munger, 1992a).

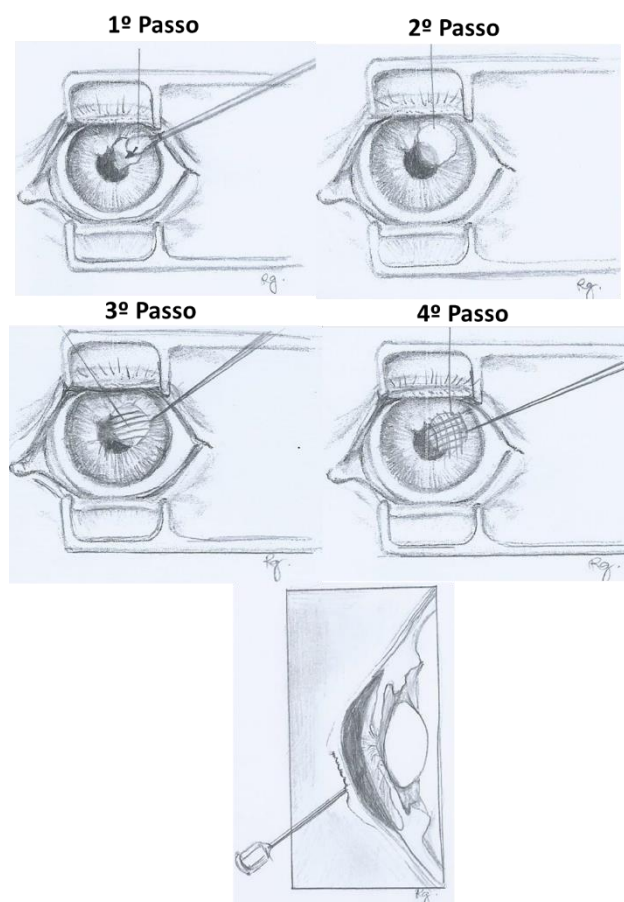
A queratotomia em grelha é realizada com o recurso a uma agulha de 25-27 G ou uma lâmina *Beaver* nº64, que é utilizada para fazer incisões lineares na córnea com um padrão de grelha, ou seja, várias incisões horizontais e verticais. As incisões são espaçadas por 1-2 mm e estendem-se 1-2 mm para além da margem da úlcera (Abrams, 2008; Bentley, 2005; Chandler *et al.*, 2010; Krohne, 2005; Moore, 2003; Turner, 2008) (Figura 8). Como referido anteriormente esta técnica penetra mais na zona hialina acelular do que a queratotomia em grelha, o que pode justificar o seu maior sucesso. As várias taxas de sucesso descritas para esta técnica encontram-se resumidas na tabela 1.

**Tabela 1** – Resumo das várias taxas de sucesso descritas para a queratotomia em grelha

<b>Taxa de sucesso</b>	<b>Olhos com resolução do SCCED</b>	<b>Tempo médio de resolução</b>	<b>Autores</b>
Taxa de sucesso global de 84%	21/25	20 dias	Williams & Young, 2014
Taxa de sucesso global de 83%	15/18	Entre 6 e 12 dias (não referem tempo médio)	Pickett, 1995
85% após um procedimento	44/52	13 dias	Stanley <i>et al.</i> , 1998
100% após um procedimento realizado com remoção de todo o epitélio corneal, em cães sob sedação	27/27	Tempo mediano de resolução de 10 dias (não referem tempo médio)	Wooff & Norman, 2015
100% após um procedimento	20/20	14 dias	Turner & Blogg, 1997

Se forem realizadas várias queratotomias em grelha a taxa de sucesso varia entre 94 e 100%, com um tempo de resolução entre 9 e 13 dias (Moore, 2003). Para aumentar a taxa de sucesso do procedimento pode-se adicionar uma lente de contacto ou realizar um *flap* de membrana nictitante, tendo um estudo descrito uma taxa de sucesso de 100% (12/12 olhos) para a última técnica (Stanley *et al.*, 1998) Outro estudo concluiu que a adição de uma lente de contacto após a realização do procedimento reduziu o tempo de cicatrização em 3 dias (Wooff & Norman, 2015).

**Figura 8** – Procedimento passo-a-passo da queratotomia em grelha. Original de Rita Guerra, adaptado de Adaptado de Miller, 2001 e Turner, 2008



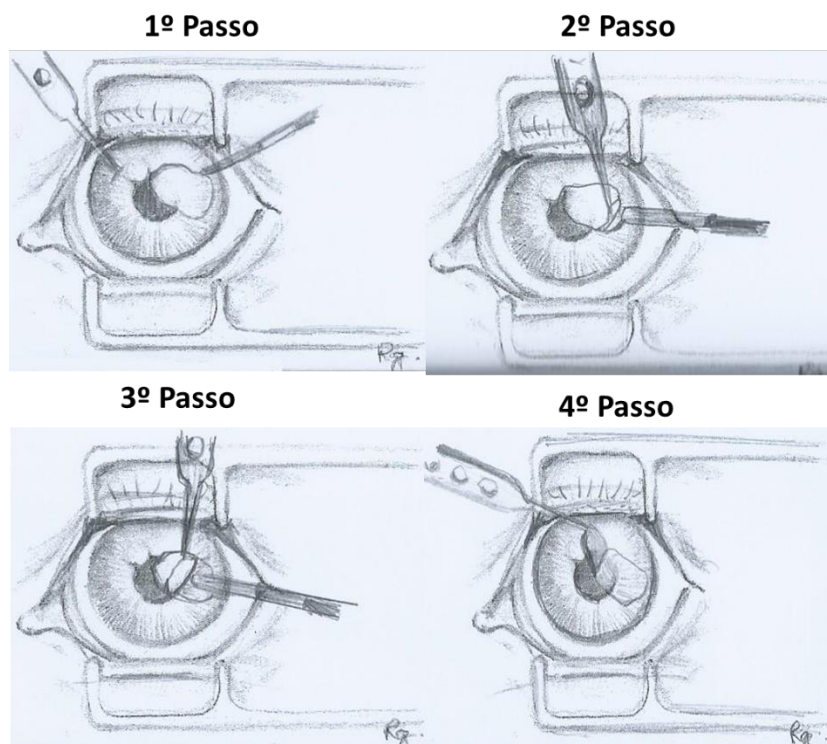
#### **2.4.3.4. Queratectomia superficial**

A técnica de queratectomia superficial é uma técnica mais agressiva e, apesar do seu elevado sucesso, deve ser utilizada apenas como último recurso, quando as outras técnicas não tiveram sucesso (Schoster, 2013). Esta técnica está indicada quando há espessamento da margem epitelial em redor da úlcera, pois esse epitélio é mais difícil de remover com desbridamento, e quando já foram tentadas duas abordagens terapêuticas sem sucesso (Janssens, 2007). As principais desvantagens desta técnica são o facto de exigir uma anestesia geral, ser um procedimento mais caro, exigir um meio de aumento e, quando realizada por um cirurgião com pouca experiência em microcirurgia, poder ocorrer a formação de cicatrizes na córnea (Kirschner, 1990).

Com este procedimento remove-se todo o epitélio e membrana basal anormais bem como uma porção variável do estroma anterior, o que permite eliminar toda a zona hialina no estroma superficial e possibilita a posterior adesão epitelial (Bentley, 2005; Kirschner, 1990; Moore, 2003) Para se realizar este procedimento a córnea pode ou não ser previamente desbridada. Caso se opte por não realizar o desbridamento, deve realizar-se uma observação meticulosa da córnea, de forma a garantir o epitélio não aderente é

completamente removido com o procedimento (Bentley, 2005). Com recurso a uma lâmina *Bard-Parker* nº15 ou uma lâmina *Beaver* nº64 delimita-se a lesão incidindo um quarto a um terço da espessura da córnea. Em seguida, com a lâmina *Beaver* nº64 ou um dissecador de córnea *Martinez* separam-se as lamelas corneanas, removendo-se até um terço da espessura da córnea (Bentley, 2005; Moore, 2003; Stanley *et al.*, 1998; Turner, 2008). Após a remoção da porção superficial da córnea pode aplicar-se uma lente de contacto ou um *flap* de membrana nictitante (Bentley, 2005) (Figura 9).

**Figura 9** – Procedimento passo-a-passo da queratectomia superficial. Original de Rita Guerra, adaptado de Adaptado de Gelatt e Gelatt, 2011



Este procedimento cirúrgico apresenta uma taxa de sucesso de 100% segundo vários estudos (Miller, 1996; Peiffer, Gelatt & Gwin, 1976; Pickett, 1995; Stanley *et al.*, 1998).

#### **2.4.3.5. Desbridamento químico**

Atualmente estas técnicas já não são realizadas devido à toxicidade epitelial dos químicos utilizados e à quantidade exuberante de tecido cicatricial que se formava (Glaze, 2012; Schoster, 2013; Turner, 2008). Realizava-se um desbridamento químico do estroma anterior com recurso a tintura de iodo a 2%, solução de iodopovidona, ácido tricoloroacético ou fenol (Moore, 2003; Schoster, 2013). O agente mais utilizado era o iodo e julga-se que a sua ação se devesse a uma alteração no estroma anterior que permitia a adesão epitelial (Moore, 2003).

#### **2.4.3.6. Termoqueratoplastia**

Antes de se realizar a termoqueratoplastia desbrida-se a córnea com uma zaragatoa de forma a remover todo o epitélio solto. Utiliza-se um cautério de ponta fina com a temperatura mínima da sonda. Sob um meio de ampliação, a ponta do cautério é aplicada na área do estroma exposto, incluindo 1 mm para além da lesão, com um padrão circular, a intervalos de 2 mm, até que se forme uma leve contratura e opacidade da superfície estromal, mas não uma queimadura focal. A sonda é aplicada sem pressão e removida imediatamente. Quando esta se encontra bastante quente nem é necessário tocar na córnea (Bentley & Murphy, 2004a; Moore, 2003). Após isto, deve ser aplicada uma lente de contacto (Bentley, 2011; Bentley & Murphy, 2004a).

A técnica de termoqueratoplastia apresenta vantagens em relação à queratotomia em grelha quando as úlceras estão associadas a queratopatia bolhosa ou edema de córnea grave (Moore, 2003). Quando tratadas com queratotomia em grelha este tipo de úlceras demonstra uma cicatrização mais lenta e um tempo de resolução superior àquelas sem edema de córnea. As úlceras associadas a edema grave que são tratadas com queratotomia em grelha previamente à termoqueratoplastia têm tempos de resolução superiores àquelas em que é apenas realizada termoqueratoplastia (Moore, 2003).

Um estudo em que se utilizou esta técnica relata uma taxa de sucesso de 100% (9/9 olhos) e um tempo médio de resolução de 2,1 semanas (Bentley & Murphy, 2004a). O motivo para o sucesso desta técnica ainda não é conhecido, mas especula-se que se deva ao facto do termocautério alterar a zona hialina estromal, com desnaturação do estroma anterior, e destruir a membrana basal, permitindo a cicatrização da córnea (Bentley & Murphy, 2004a). Como este procedimento resulta em maior tecido cicatricial em comparação com a queratotomia puntiforme e em grelha (embora menos que com a querectomia superficial) e exige conhecimentos de técnicas de microcirurgia e da utilização de um termocautério, deve ser reservado para casos refratários que não responderam às terapêuticas instituídas previamente e, idealmente, realizado por um médico veterinário oftalmologista (Bentley, 2005; Bentley & Murphy, 2004a).

#### **2.4.4. Técnicas de proteção da córnea após o desbridamento**

Com as técnicas de proteção da córnea pretende-se, essencialmente, proteção da interface epitelial após o desbridamento (Moore, 2003).

#### 2.4.4.1. Lentes de contacto terapêuticas

As lentes de contacto terapêuticas são utilizadas em Humanos já há vários anos e, recentemente, transpôs-se o seu uso para a Medicina Veterinária (Dees *et al.*, 2016; Fraunfelder & Cabezas, 2011; Grinninger *et al.*, 2015; Kirschner, 1990; Schoster, 2013; Wooff & Norman, 2015) (Figura 10).

A lente de contacto vai conferir proteção mecânica, uma vez que protege a córnea dos movimentos das pálpebras e promove a migração e adesão epitelial pois pressiona o epitélio recém-formado contra o estroma anterior (Kirschner, 1990; Schoster, 2013). Outra vantagem da aplicação de lentes de contacto é permitirem a observação da lesão e serem de fácil aplicação, sem ser necessária anestesia geral (Krohne, 2005). Idealmente, em Medicina Veterinária, após a colocação da lente de contacto deve-se realizar uma tarsorrafia lateral para diminuir a exposição da córnea e favorecer a retenção da lente de contacto (Turner, 2008; Wooff & Norman, 2015). Este procedimento é particularmente útil em raças braquicéfalas, pois podem ter lagoftalmos parcial, o que predispõe para a perda da lente de contacto. Ao contrário do que acontece quando se realiza um *flap* de membrana nictitante, com este procedimento continua a ser possível uma boa observação da córnea (Turner, 2008).

**Figura 10** – Cão com lente de contacto Acrivet® colocada sobre a córnea, a qual é evidenciada por dois pontos pretos às 12 e às 6h. Fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Diogo Magno



Para que uma lente de contacto terapêutica possa ser aplicada o teste de *Schirmer* tem que ter valores superiores a 15 mm/min, para garantir que as lentes não desidratam. Deve avaliar-se previamente o tamanho de lente de contacto a utilizar, pois uma lente que fique grande pode ficar enrugada e ser removida pelo movimento das pálpebras. Por outro lado, uma lente pequena ou justa pode prejudicar o ciclo respiratório da córnea e causar lesões graves; pode ainda ser arrastada pela terceira pálpebra. Uma lente com o tamanho ideal flutua livremente no filme lacrimal sem se enrugar e sem que se formem bolhas de ar entre a

lente e a córnea. Os tamanhos de lente de contacto mais utilizados em cães são diâmetros entre 14,4 e 15 e uma curvatura entre 8,6 e 8,8 (Schoster, 2013; Turner, 2008). Para se ter uma melhor noção se o tamanho escolhido é o mais adequado pode-se pedir aos tutores para aguardarem durante 1h e, passado esse tempo, observar se a lente se mantém na córnea e se não há nenhuma alteração ocular (Kirschner, 1990). É importante escolher uma lente com o tamanho ideal para que esta se mantenha no sítio o tempo necessário, sem cair precocemente. Existem lentes de contacto próprias para animais, no entanto, um estudo concluiu que havia uma maior taxa de retenção das lentes de contacto quando eram utilizadas lentes de contacto de Medicina Humana (Dees *et al.*, 2016).

Se a lente se tornar baça ou ocorrer irritação ocular, hiperémia, edema da córnea ou qualquer outra alteração enquanto a lente de contacto está colocada o médico veterinário deverá observar o paciente o mais rapidamente possível uma vez que isso pode indicar que a lente de contacto está justa de mais, tem os poros obstruídos, que existe algum corpo estranho aprisionado por baixo da lente ou que se está a desenvolver uma infeção bacteriana (Schoster, 2013; Wooff & Norman, 2015).

Sempre que se opta pela aplicação de uma lente de contacto só se podem aplicar colírios oftalmológicos pois as pomadas vão obstruir os poros da lente e reduzir ou impossibilitar a passagem de gases, componentes do filme lacrimal ou outras substâncias pela lente (Maggs, 2013; Schoster, 2013; Turner, 2008). Se a lente ficar obstruída pode ocorrer rapidamente edema corneal.

Uma das vantagens da aplicação das lentes de contacto é que mantêm os fármacos em contacto com a córnea durante mais tempo, no entanto, isto favorece a ocorrência ou exacerbação de reações tóxicas. Embora pouco frequentes, estas reações podem ocorrer em resposta ao principio ativo ou, mais frequentemente, aos conservantes. Tendo isto em conta, quando se opta pela utilização de lentes de contacto terapêuticas deve-se diminuir a frequência de aplicação de fármacos para metade do que se prescreveria quando estas não estão colocadas. Deve-se sempre enfatizar que aquando da aplicação da medicação não se deve exercer demasiada pressão sobre as pálpebras pois isso pode levar à perda da lente de contacto (Schoster, 2013).

Quando está colocada uma lente de contacto, na reavaliação não se deve realizar o teste de fluoresceína pois esta vai corar a lente (Schoster, 2013; Turner, 2008). Não é necessária a realização do teste de fluoresceína se o olho parecer confortável, a lente estiver bem colocada e transparente e a lesão parecer menor e sem bordos livres (Schoster, 2013).

Não se deve manter as lentes de contacto durante mais de 14 dias pois acumula-se proteína e mucina, que podem levar à obstrução dos poros da lente. Para a sua remoção pode aplicar-se uma gota de fluoresceína caso a margem da lente não seja visível e, em seguida, com o auxílio de uma pinça para lentes de contacto ou uma pinça para cílios, posicionar a

lente na zona do limbo, de forma a que, quando se levante a margem da lente, não se toque na córnea (Schoster, 2013).

Estudos realizados em coelhos demonstraram que a aplicação de uma lente de contacto acelerou a cicatrização de uma lesão de córnea induzida experimentalmente (Simşek, Ay, Tugal-Tutkun, Başar, & Bilgin, 1996). Em cães, as lentes de contacto também reduzem significativamente o tempo de resolução, estando descritos tempos de resolução 3 a 22 dias mais rápidos (Dees *et al.*, 2016; Grinninger *et al.*, 2015; Wooff & Norman, 2015). Uma metanálise verificou que sua utilização mostrou ser benéfica em 61,5 a 95% dos casos. As maiores taxas de sucesso verificaram-se quando a lente de contacto permanece entre 7 e 10 dias, sendo que a maioria (61,5%) das lentes se perdem em 7 dias (Moore, 2003). Relativamente ao facto das lentes de contacto conferirem um maior conforto ocular os estudos existentes em cães são contraditórios, já que num se verificou que houve diminuição do blefarospasmo (Grinninger *et al.*, 2015), enquanto que noutro não se verificou diferença (Wooff & Norman, 2015).

As lentes de contacto de colagénio não parecem melhorar a cicatrização, apresentando uma taxa de sucesso de apenas 44%. Esta taxa mais baixa pode dever-se ao facto de estas lentes se dissolverem em 72h (Moore, 2003).

#### **2.4.4.2. Tarsorrafia temporária e *flap* de membrana nictitante**

A tarsorrafia temporária consiste na união da pálpebra superior à inferior; já um *flap* de membrana nictitante consiste na exteriorização da membrana nictitante e fixação temporária à pálpebra superior, recobrando a córnea. Deve-se sempre evitar a realização de qualquer uma destas técnicas de forma bilateral, pois o animal fica subitamente cego (Schoster, 2013).

Ambas as técnicas funcionam como um penso biológico, sendo uma excelente forma de proteger a córnea durante a cicatrização da úlcera e evitar a separação do epitélio por traumatismo mecânico. Uma vez que para a sua realização é necessária uma anestesia geral, normalmente estas técnicas são apenas efetuadas quando o animal tem que ser anestesiado para a realização de outro procedimento cirúrgico, correspondendo, geralmente, à realização de uma queratotomia puntiforme ou em grelha (Schoster, 2013). Têm ainda a desvantagem de não permitir observar a úlcera ao longo do processo de cicatrização e de poder dificultar a penetração de medicação tópica (Maggs, 2013; Moore, 2003; Turner, 2008). Schoster (2011) afirma que quando se opta por uma tarsorrafia ou *flap* de membrana nictitante deve dar-se preferência à aplicação de pomadas oculares, as quais devem ser cuidadosamente aplicadas na superfície exterior das pálpebras. No entanto, E. Delgado (comunicação pessoal, junho 13, 2017) defende que se deve optar pela aplicação

de colírios, uma vez que estes penetram melhor ao nível da conjuntiva que reveste a membrana nictitante.

Segundo Morgan & Abrams, (1994b) um *flap* de membrana nictitante como tratamento isolado não apresenta benefícios. Moore (2003) também defende que o *flap* de membrana nictitante não apresenta benefícios nos casos de SCCED, pois não parece promover a cicatrização, quer seja usado como tratamento isolado ou em conjunto com outro procedimento (Moore, 2003). No entanto, outros autores defendem que a sua utilização, em conjunto com outras técnicas, aumenta o sucesso terapêutico (Bentley, 2005; Morgan & Abrams, 1994b; Stanley *et al.*, 1998).

#### **2.4.4.3. Enxerto conjuntival pediculado**

Um enxerto conjuntival pediculado consiste na colocação de conjuntiva palpebral a cobrir o defeito corneano (Maggs, 2013). O objetivo de se utilizar um enxerto conjuntival pediculado é promover a cicatrização da córnea, fornecendo ao epitélio um fornecimento direto de sangue (Moore, 2003). Não se deve realizar um enxerto conjuntival pediculado após desbridamento da córnea, porque o novo epitélio migra tão rapidamente que o enxerto conjuntival não adere ao estroma (Schoster, 2013). Outras desvantagens da aplicação desta técnica são maiores tempos de resolução, necessidade de anestesia geral e maior quantidade de tecido cicatricial em comparação com outras técnicas (Moore, 2003). Os enxertos conjuntivais pediculados devem ser reservados para os casos refratários em que se opta por realizar uma queratectomia superficial e se remove mais de metade da espessura da córnea. No entanto, o seu uso ideal é em casos de úlceras profundas, principalmente as que se estendem até à membrana de *Descemet* (Maggs, 2013; Moore, 2003; Schoster, 2013).

#### **2.4.4.4. Cola de tecidos de cianoacrilato**

A cola de tecidos de cianoacrilato pode ser utilizada como uma alternativa a outras técnicas de proteção da córnea (Schoster, 2013). Atualmente é cada vez menos utilizada, pois quando seca forma uma superfície irregular que provoca desconforto e blefarospasmo, o que pode causar a separação do epitélio recém-formado (Bromberg, 2002; Schoster, 2013). Antes da sua aplicação a córnea é desbridada com uma zaragatoa, sendo seca de seguida com zaragatoas secas. Com uma agulha de 25-30 G acoplada a uma seringa de 1 ml retira-se uma porção de cianoacrilato que, sem agulha, é de seguida colocado de forma a cobrir a úlcera e uma pequena margem para além desta. Alguns segundos após a sua aplicação o cianoacrilato polimeriza e solidifica. Para evitar que adira às pálpebras e membrana nictitante é aconselhada a utilização de um espéculo palpebral e a sedação, ou mesmo

anestesia, do paciente (Bentley, 2005; Bromberg, 2002; Moore, 2003; Watté, Elks, Moore, & McLellan, 2004).

Foram referidas taxas de sucesso de 100% após desbridamento e aplicação de cola de tecidos de cianoacrilato, com um tempo médio de resolução de 23,8 dias num estudo (Morgan & Abrams, 1994b) e de 3,4 semanas noutra (Bromberg, 2002). No entanto, num estudo em que se utilizou esta substância para resolver várias lesões na córnea o único cão com SCCED incluído no estudo teve que ser posteriormente sujeito a uma queratectomia superficial pois desenvolveu tecido de granulação excessivo, o qual penetrou na cola de cianoacrilato e foi necessário proceder à sua remoção cirúrgica (Watté *et al.*, 2004). O sucesso desta técnica pode ser justificado pelo facto de estimular a neovascularização corneal e desbridar quimicamente a córnea, removendo o epitélio e a membrana basais anormais e, possivelmente, alterar o estroma anterior (Bromberg, 2002; Moore, 2003; Watté *et al.*, 2004).

#### **2.4.5. Tratamento médico**

Os estudos sobre a utilização de tratamento médico são, em geral, estudos clínicos não controlados e não randomizados, com uma amostra reduzida, o que dificulta a interpretação dos resultados e contribui para uma ausência de resultados estatisticamente significativos. Um grande inconveniente da maioria dos estudos realizados é que, para além do tratamento médico, foi realizado um desbridamento da córnea, o que torna mais difícil saber se o tratamento médico teve, de facto, influência no sucesso. A principal desvantagem associada a esta terapêutica é que muitas vezes não está disponível comercialmente ou, quando o está, o seu preço é muito elevado. Para além disto, frequentemente, requer uma frequência de aplicação que inviabiliza a adesão à terapêutica por parte dos tutores (Bentley, 2005; Ledbetter & Gilger, 2013).

##### **2.4.5.1. Fibronectina**

A fibronectina é uma glicoproteína que é normalmente depositada numa lesão da córnea e que promove a migração e adesão celular, representando um papel importante na fase inicial da cicatrização (Khodadoust *et al.*, 1968; Nishida *et al.*, 1983; Watanabe *et al.*, 1987). Alguns estudos em Humanos põem em causa a sua eficácia terapêutica (Boisjoly & Beaulieu, 1991; Gordon, Johnson, & Musch, 1995; Savage & Cohen, 1973), enquanto que outros demonstraram que a sua aplicação foi útil (Kim, Oh, Kim, & Jo, 1990; Nishida *et al.*, 1983). Não foram encontrados estudos sobre a sua utilização em cães com SCCED. Atualmente não está claro qual o papel que a administração de fibronectina pode ter no tratamento pois demonstrou-se que esta molécula já se encontra presente nos SCCEDs (Bentley *et al.*, 2001; Brooks & Ollivier, 2004). Provavelmente a sua utilização para promover

a cicatrização corneal tem maior sucesso em combinação com outros agentes com os quais tem efeito sinérgico (Bentley & Murphy, 2004b). A fibronectina não se encontra disponível comercialmente.

#### **2.4.5.2. Substância P e substância P com fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1**

A maioria das terminações nervosas na córnea contêm substância P e péptido ligado ao gene da calcitonina (Marfurt *et al.*, 2001). Foi demonstrada a existência de um plexo denso e anormal destes nervos em animais com SCCED, bem como um aumento da substância P nas suas células epiteliais. A substância P promove a proliferação de células epiteliais e a sua associação ao fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 tem efeitos sinérgicos, promovendo a migração e adesão celular (Murphy *et al.*, 2001).

A aplicação tópica de substância P sem desbridamento prévio demonstrou uma taxa de sucesso de 70%, com um tempo médio de resolução de 2,66 semanas. Já a utilização de substância P com fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 mostrou valores ligeiramente superiores, com uma taxa de sucesso de 75%. No entanto, o tempo médio de resolução era ligeiramente superior, correspondendo a 3,17 semanas. Este tratamento é difícil de transpor para a realidade clínica uma vez que tem que ser aplicado a cada 15 minutos durante duas horas, duas vezes ao dia. Para além disso, não se encontra disponível comercialmente (Murphy *et al.*, 2001).

#### **2.4.5.3. Fator de crescimento epidérmico**

O fator de crescimento epidérmico é um péptido hormonal segregado juntamente com o filme lacrimal e que promove mitoses do epitélio corneano e, em conjunto com outros fatores, promove a migração epitelial e a síntese de componentes da membrana basal (Schultz, Chegini, Grant, Khaw, & MacKay, 1992; Zieske, Takahashi, Hutcheon, & Dalbone, 2000). A sua aplicação tópica numa concentração de 100g/ml resultou numa taxa de sucesso de 80% (8/10 olhos), com um tempo médio de resolução de 14 dias, em comparação com uma taxa de sucesso de 20% observada no grupo controlo (Kirschnner *et al.*, 1991). Estudos realizados em Humanos com diferentes tipos de lesões corneais obtiveram resultados contraditórios, sendo que alguns concluíram que a sua aplicação apresentava um efeito benéfico (Daniele, Frati, Fiore, & Santoni, 1979; Scardovi, De Felice, & Gazzaniga, 1993), enquanto que noutros o efeito benéfico era reduzido (Calel & Fagerholm, 1987; Dellaert *et al.*, 1997; Kandarakis, Page, & Kaufman, 1984). Quer em Medicina Humana quer em Medicina Veterinária a aplicação exclusiva de fator de crescimento epidérmico não teve um impacto clínico significativo (Bentley & Murphy, 2004b). O fator de crescimento epidérmico não se encontra disponível comercialmente.

#### **2.4.5.4. Soro Autólogo**

O soro autólogo possui fibronectina, fator de crescimento epidérmico, substância P, vitamina A e inibidores de proteases e collagenases. *In vitro* acelera a migração das células epiteliais (Tsubota, Goto, Shimmura, & Shimazaki, 1999). Por estes motivos, foi sugerido que a sua utilização poderia ser benéfica em casos de SCCED em cães e Humanos (Bentley, 2005; Moore, 2003; Poon *et al.*, 2001; Tsubota *et al.*, 1999). Em Humanos foram descritas taxas de sucesso de 62,5% (Tsubota *et al.*, 1999) e 68% (Jeng & Dupps, 2009) após a aplicação desta substância. Em Medicina Veterinária há autores que defendem que o prolongamento no tempo do tratamento com soro autólogo para além de 48h é questionável (Vygantas, 2011), enquanto que outros não vêem benefícios na sua aplicação (Glaze, 2013). Não foram encontrados estudos sobre a sua utilização em cães com SCCED.

O soro autólogo só é estável se for refrigerado e apenas por um período de 7 dias (Kirschner, 1990). O soro utilizado não tem necessariamente que ser do próprio paciente, no entanto esta é muitas vezes a solução mais prática (Maggs, 2013; Vygantas, 2011). Se o soro for obtido de outro animal (soro heterólogo), tem que se garantir que este não possui doenças transmitidas por via hematogénea (Maggs, 2013).

#### **2.4.5.5. Inibidores de serina proteinases**

A plasmina e o plasminogénio são serina proteinases. Em Humanos e coelhos com úlceras persistentes detetaram-se níveis elevados de plasmina (Kirschner, 1990; Wang *et al.*, 1985) e pensa-se que esta molécula possa ser responsável pela interrupção da adesão celular (Kirschner, 1990). O polissulfato de glicosaminoglicanos, a aprotinina e o ácido aminocapróico são inibidores de serina proteinases.

O polissulfato de glicosaminoglicanos inibe a plasmina e o ativador do plasminogénio tecidual ou seja, diminui a atividade proteolítica (Moore, 2003; Willeford *et al.*, 1998). Adicionalmente, também diminui o processo inflamatório, o que aumenta o conforto do animal (Willeford *et al.*, 1998). Relativamente à inibição da atividade proteolítica, apenas uma parte dos animais com SCCED apresenta aumento da atividade proteolítica e esta terapêutica é eficaz apenas nestes animais (Willeford *et al.*, 1998). A utilização de uma solução tópica com 5% de polissulfato de glicosaminoglicanos a cada 8 h após o desbridamento demonstrou uma taxa de sucesso de 83% e um tempo médio de resolução de 11,97 dias (Champagne & Munger, 1992). Outro estudo descreveu uma taxa de sucesso semelhante: 82% (Miller, 1996). Estes valores são semelhantes aos defendidos por Miller que, com base na sua experiência clínica, afirma que este tratamento resolve cerca de 80% dos defeitos num período de 7 a 14 dias (Miller, 2001).

A aprotinina inibe a plasmina (Kirschner, 1990; Moore, 2003). Um estudo que utilizou esta molécula topicamente apresentou resultados favoráveis (Kim, *et al.*, 1990), mas estudos realizados posteriormente demonstraram que a taxa de sucesso foi de 38,8%, semelhante à do grupo controlo (Morgan & Abrams, 1994b). Tendo como base este último estudo mais recente a utilização de aprotinina está atualmente desaconselhada (Moore, 2003).

Outro inibidor de serina proteinases recentemente investigado é o ácido aminocapróico, que inibe a plasmina, bem como o ativador do plasminogénio tecidual (Regnier, Cazalot, & Cantaloube, 2005). Em coelhos o seu uso tópico diminuiu a incidência e gravidade de úlceras persistentes causadas por queimaduras alcalinas (Williams, Crouch Jr., Crouch, & Mazaheri, 1999). Um estudo, em que se usou esta substância de forma tópica em cães com SCCED, apresentou uma taxa de sucesso de 94% (32/34 olhos) ao fim de 3 semanas. O maior sucesso deste tratamento, assim como o tratamento com polissulfato de glicosaminoglicanos, ocorre provavelmente porque, para além de inibirem a plasmina, também inibem o ativador do plasminogénio tecidual (Regnier *et al.*, 2005).

#### **2.4.5.6. Inibidores de metaloproteinases de matriz**

As metaloproteinases de matriz são enzimas que degradam o colagénio e componentes da membrana basal (Bentley, 2005; Brooks & Ollivier, 2004). Córneas com SCCED têm um aumento dos níveis de metaloproteinases de matriz, nomeadamente a metaloproteinase de matriz 9 (Carter *et al.*, 2007). A utilização de inibidores de metaloproteinases, ao diminuir a atividade proteolítica na superfície ocular, promove a estabilidade, acelera a epitelização, diminui a progressão da úlcera e minimiza as cicatrizes corneais (Brooks & Ollivier, 2004).

Para além da inibição das metaloproteinases de matriz, foi demonstrado *in vitro* que as tetraciclina promovem a expressão de TGF- $\beta$ , um fator que promove a migração epitelial (Chandler *et al.*, 2005; Chandler *et al.*, 2007). Experiências *in vitro* demonstraram que tanto a doxiciclina como a oxitetraciclina inibem as metaloproteinases de matriz e um estudo com equinos demonstrou que a doxiciclina inibe as metaloproteinases nas lágrimas (Dursun, Kim, Solomon, & Pflugfelder, 2001; Ollivier *et al.*, 2003). Um estudo no Homem, com sete pacientes, em que se usou doxiciclina oral associada a corticosteróides tópicos atingiu uma taxa de sucesso de 100% (Dursun *et al.*, 2001). Em cães sujeitos a queratotomia em grelha foi descrita uma taxa de sucesso de 74% após 2 semanas de tratamento adjuvante com oxitetraciclina tópica, sendo que esta acelerou o processo de cicatrização e aumentou o conforto ocular. Já com a doxiciclina oral, embora esta resultasse numa resolução mais rápida, a diferença não foi estatisticamente significativa (Chandler *et al.*, 2010).

Outros fármacos que podem ser usados com este objetivo são a acetilcisteína, o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e o soro sanguíneo (macroglobulinas  $\alpha_2$ ) (Aldavood *et al.*, 2003; Brooks & Ollivier, 2004; Maggs, 2013).

No passado alguns autores verificaram que os níveis de metaloproteinases em cães com SCCED são semelhantes aos encontrados em cães com lesões crônicas devido a múltiplos desbridamentos, o que indica que a alteração na quantidade de metaloproteinases se deve à existência de uma lesão crônica e não tem um papel na fisiopatologia do SCCED (Bentley, 2005; Carter *et al.*, 2007). Recentemente verificou-se que animais tratados com ofloxacina tópica cicatrizavam mais rapidamente do que os tratados com oxitetraciclina tópica (Dees *et al.*, 2016) e um estudo retrospectivo, que avaliou apenas cães de raça Boxer ao longo de 11 anos, também verificou que a utilização desta terapêutica não interferiu no tempo de resolução, à semelhança do que se verificou com antibióticos e anti-inflamatórios tópicos e sistêmicos, bem como com atropina a 1% (Hvenegaard *et al.*, 2011). O sucesso do tratamento com tetraciclina provavelmente não se deve ao facto de inibirem as metaloproteinases de matriz mas sim à regulação de fatores de crescimento (TGF-  $\beta$ ), que promovem a epitelização do defeito (Chandler *et al.*, 2005; Chandler *et al.*, 2010) .

# Capítulo IV – Estudo Retrospectivo

## 1. Objetivos

Nesta dissertação realizou-se um estudo retrospectivo sobre 42 casos de defeitos epiteliais corneais crônicos espontâneos com os objetivos de:

- Caracterizar a amostra em estudo;
- Classificar os casos clínicos quanto à lateralidade, localização, sinais clínicos e respetiva duração;
- Averiguar a existência prévia de úlceras da córnea;
- Analisar a existência de doenças concomitantes e a administração prévia de corticosteróides ou imunomoduladores;
- Investigar as diferentes opções terapêuticas utilizadas;
- Avaliar a relação entre a duração dos sinais clínicos e tempo até à resolução do SCCED;
- Comparar o tempo de resolução nos animais com e sem aplicação de lente de contacto;
- Analisar a taxa de recidiva e respetivo horizonte temporal.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Caracterização da amostra

Foram incluídos neste estudo 42 casos de defeitos epiteliais corneais espontâneos crônicos em cães. Os animais incluídos no estudo apresentaram-se à consulta de oftalmologia do HVR entre 1 de janeiro de 2014 e 28 de fevereiro de 2017.

A unidade experimental considerada neste estudo correspondeu a um episódio de SCCED num globo ocular. Por esse motivo, o mesmo animal pode aparecer mais do que uma vez no estudo, ou porque teve episódios em ambos os olhos simultaneamente, ou porque teve vários episódios, no olho anteriormente afetado ou no contralateral, durante o período estudado.

Os casos foram selecionados a partir de uma avaliação sistemática das fichas clínicas no programa informático QVET® e foram registados os seguintes parâmetros: nome do animal, nome do tutor, raça, idade e sexo do animal.

## 2.2. Diagnóstico e caracterização clínica dos casos de SCCED

Todos os animais incluídos no estudo foram sujeitos a um exame oftalmológico completo que incluiu a avaliação neuro-oftalmológica (avaliação dos reflexos de ameaça, palpebral, pupilar direto e consensual), a realização do teste de *Schirmer* (*Schirmer Tear Test Strips*®; Eickmeyer Veterinary Equipment; Surrey, Reino Unido), a realização do teste de Fluoresceína (*Fluorescein Sodium Ophthalmic Strips*®; Bio2; Quinta do Anjo, Portugal) e de Rosa Bengala (*Rose Bengal Test Strips*®; Acrivet; Henningsdorf, Alemanha), a tonometria por aplanção com recurso a *Tono-Pen Vet*® (Medtronic Solan; Dublin, Irlanda), a observação das estruturas oculares com biomicroscopia por lâmpada de fenda (*Kowa SL15*®; Kowa Ophthalmic Diagnostic Products; Tóquio, Japão) e a observação do fundo do olho com recurso a oftalmologia direta modificada recorrendo ao *PanOptic Ophthalmoscope*® (Welch Allyn; Nova Iorque, Estados Unidos da América) ou oftalmoscopia indireta (*Heine Omega 500 Binocular Indirect Ophthalmoscope*®; Heine; Herrsching, Alemanha; *Heine Ophthalmic Lens 30D*®; Heine; Herrsching, Alemanha e *Heine Ophthalmic Lens 20D*®; Heine; Herrsching, Alemanha).

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que, após a realização do exame oftalmológico completo, apresentaram um diagnóstico de SCCED. Este diagnóstico foi feito em animais que apresentavam sintomatologia ou em que a lesão estava diagnosticada há pelo menos 7 dias, com ulceração superficial sem envolvimento estromal e com epitélio redundante e pouco aderente nas margens da úlcera.

Foram excluídos todos os animais que apresentavam alterações palpebrais ou ao nível dos cílios tais como entrópion, neoformações palpebrais, cílios ectópicos ou distíquios, bem como aqueles que apresentavam triquíase, corpos estranhos, queratite de exposição, queratite neurotrófica, glaucoma, degenerescência endotelial e deficiências no filme lacrimal tais como queratoconjuntivite seca ou instabilidade do filme lacrimal pois estas alterações poderiam justificar o aparecimento da úlcera e o atraso na sua cicatrização.

Foram registados alguns dados relativos ao diagnóstico da lesão, nomeadamente o olho afetado, a localização da lesão, a duração dos sinais clínicos e as manifestações clínicas. A avaliação da duração dos sinais clínicos foi feita com base no relato por parte dos tutores do tempo decorrido desde o início da sintomatologia. Nos casos referenciados ou previamente diagnosticados no hospital com úlcera da córnea, foi considerada como data de início do problema a data registada na ficha clínica.

Para realizar a caracterização clínica dos SCCEDs registaram-se as seguintes variáveis: ocorrência de úlceras de córnea no passado, existência de doença dermatológica ou endócrina, administração de corticosteróides ou imunomoduladores (tópicos ou sistêmicos) até 30 dias antes da data do diagnóstico, data do diagnóstico, duração dos sinais clínicos, sinais clínicos, olho afetado e localização da úlcera.

### **2.3. Tratamento**

Uma vez feito o diagnóstico de SCCED explicava-se aos tutores as características deste tipo de úlcera e a necessidade de realizar um desbridamento da lesão, que eventualmente poderia ter que ser repetido.

Sempre que possível, o desbridamento era realizado unicamente com recurso a anestesia tópica com cloridrato de oxibuprocaina (Anestocil®; Edol; Linda-a-Velha, Portugal) e contenção manual do animal, de forma a evitar movimentos da cabeça. Eram instiladas 3 gotas do anestésico tópico espaçadas por um minuto e, em seguida, a úlcera era desbridada com uma zaragatoa estéril. Para isso realizavam-se movimentos circulares com a zaragatoa, com início no centro da lesão e progredindo para a periferia, até não ser possível remover mais epitélio solto. Após este procedimento, sempre que o paciente o permitia, realizava-se um desbridamento com a ponta de diamante (Alger Brush®; Rumex; Clearwater, Filadélfia, Estados Unidos da América). A ponta de diamante é uma unidade manual com uma bateria própria que possui uma ponta redonda com 2,5 mm e grão médio. A cada 10 utilizações a ponta é substituída por uma nova e, antes e após cada utilização, é lavada com uma solução de iodopovidona a 1% (iodopovidona a 10% diluída em soro fisiológico estéril numa diluição 1:10). À semelhança do procedimento de desbridamento com zaragatoa, o desbridamento com ponta de diamante é feito realizando movimentos circulares desde o centro da lesão até à sua periferia.

Quando o paciente não permitia o desbridamento com ponta de diamante, os tutores eram alertados de que frequentemente o desbridamento apenas com zaragatoa não era suficiente para a resolução da lesão e que poderia ser necessário um novo desbridamento, sob sedação, ou, eventualmente, um procedimento cirúrgico. Esta situação aconteceu num caso da amostra, em que na primeira consulta apenas foi possível o desbridamento com zaragatoa e, como o SCCED persistia, o paciente foi sujeito a anestesia geral e desbridamento cirúrgico da úlcera com a ponta de diamante seguido de queratotomia em grelha e um *flap* de membrana nictitante.

Nos casos em que o animal apresentava uma úlcera de grandes dimensões ou bastante desconforto (blefarospasmo intenso) e caso o tutor o permitisse, tendo em conta o preço, era aplicada uma lente de contacto terapêutica (Acrivet PAT D®; Acrivet; Henningsdorf, Alemanha). O tamanho mais adequado de lente de contacto era escolhido através de uma

régua própria (Régua Acrivet®; Acrivet; Henningsdorf, Alemanha) que permite avaliar o tamanho e a curvatura da córnea. Na amostra foram utilizadas lentes de contacto com 3 tamanhos diferentes: diâmetro de 18 mm e curvatura de 9,8 mm (Acrivet PAT D1®; Acrivet; Henningsdorf, Alemanha), diâmetro de 18 mm e curvatura de 9,8 mm (Acrivet PAT D2®, Acrivet; Henningsdorf, Alemanha) e diâmetro de 15,5 mm e curvatura de 8,5 mm (Acrivet PAT D4®; Acrivet; Henningsdorf, Alemanha).

Nos casos em que o paciente perdia a lente de contacto e esta permanecia íntegra a mesma era esterilizada por autoclavagem e, posteriormente, recolocada. Em nenhum dos casos em que foi aplicada uma lente de contacto foi realizada uma tarsorrafia lateral temporária, a qual estaria indicada para diminuir a exposição da córnea, pois isso iria implicar a sedação do animal.

Para além do desbridamento da lesão, e da eventual colocação de lente de contacto terapêutica, era também prescrito tratamento médico que visava evitar infeções e providenciar analgesia. Este tratamento consistia essencialmente em antibioterapia tópica, midriático ciclopégico e lágrima artificial. Sempre que considerado adequado era adicionada medicação adicional. Em todos os casos foi aplicado um colar isabelino para evitar traumatismos autoinduzidos na região ocular.

## **2.4. Evolução clínica do SCCED**

Nas reavaliações o paciente era novamente sujeito a um exame oftalmológico com biomicroscópio e ao teste de Fluoresceína. As características da úlcera eram avaliadas e se esta mantivesse bordos livres era realizado um novo desbridamento e, eventualmente, a colocação de uma lente de contacto terapêutica, caso esta não tivesse sido previamente aplicada na primeira consulta ou se o paciente a tivesse perdido. Se a úlcera ainda estivesse presente, mas não apresentasse bordos livres não era realizado um novo desbridamento, apenas se mantinha o tratamento médico. Era ainda avaliado se a lente de contacto se encontrava bem colocada e se não havia nenhuma reação à sua permanência. Idealmente as reavaliações ocorriam a cada 7 dias, no entanto isto nem sempre se verificou devido a incompatibilidades de horários por parte dos tutores.

Considerava-se que tinha ocorrido resolução do SCCED quando o teste de Fluoresceína era negativo, a lesão estava completamente coberta por epitélio estável e não existia desconforto ocular. Visando uma maior uniformidade para a análise estatística considerou-se o dia da resolução o dia da consulta em que estas condições se verificaram, embora a resolução possa efetivamente ter ocorrido uns dias antes. Para estabelecer os dias que demoraram até à resolução da lesão considerou-se o intervalo de tempo entre o diagnóstico e a resolução clínica.

Foi registado qual o tratamento aplicado e respetiva frequência, reavaliações e o número de dias até à resolução clínica.

## **2.5. Recidivas**

Analisou-se a existência de recidivas até ao dia 28 de fevereiro de 2017. Para isso registaram-se todos os novos casos de SCCED na população em estudo e o tempo que decorria entre a cura do episódio anterior e o surgimento da nova lesão. Considerou-se uma recidiva a existência de um novo SCCED no olho anteriormente afetado ou no olho contralateral.

## **2.6. Processamento dos dados e análise estatística**

Após a análise das fichas clínicas a informação recolhida foi compilada numa base de dados feita no programa Microsoft Office Excel 2016® e no programa R®.

As variáveis utilizadas para caracterizar a amostra em estudo foram a raça, a idade e o sexo. Para a variável idade foi calculado o valor mínimo e máximo, a média e o desvio padrão e foram calculadas as frequências absolutas e relativas para as variáveis raça e sexo dos animais.

Relativamente ao diagnóstico e caracterização clínica do SCCED, incluiu-se a análise da frequência relativa de qual o olho afetado, bem como da localização da lesão, o cálculo da média, mediana e desvio padrão, assim como o valor mínimo e máximo da duração dos sinais oculares e a frequência absoluta e percentagem dos vários sinais clínicos associados ao SCCED. Calculou-se também a frequência absoluta e relativa de animais que apresentaram úlceras de córnea no passado, a frequência de animais que possuíam doenças dermatológicas ou endócrinas concomitantes e daqueles a quem tinham sido administrados corticosteróides ou imunomoduladores nos 30 dias que antecederam o diagnóstico de SCCED.

Quanto ao tratamento, analisou-se a natureza do tratamento prévio realizado, quando existia registo deste, bem como os diferentes protocolos terapêuticos aplicados no HVR e a frequência da sua aplicação na população em estudo.

Para avaliar a evolução clínica do SCCED foi analisada a frequência das consultas de reavaliação, calculando-se o intervalo médio de dias entre o diagnóstico e as várias reavaliações assim como o respetivo desvio-padrão, valor mínimo e máximo. Avaliou-se ainda a frequência de animais em que tinha ocorrido resolução da lesão e daqueles em que foi realizado um novo desbridamento ou aplicação de lente de contacto terapêutica. Foi também analisado se a lente de contacto terapêutica se encontrava sobre a córnea aquando da reavaliação. Foi ainda avaliado o tempo médio e mediano até a resolução do SCCED e

respetivo desvio-padrão, o valor mínimo e máximo, bem como o número de desbridamentos necessários até à resolução clínica.

Com o objetivo de analisar se os animais que apresentavam sinais clínicos há mais tempo demoravam mais tempo a cicatrizar calculou-se o coeficiente de correlação de *Spearman*. Realizou-se uma análise de sobrevivência com curvas de *Kaplan-Meier* para comparar os tempos medianos de resolução dos animais com e sem lente de contacto e desta forma conseguir averiguar se a utilização de lente de contacto reduzia o tempo de resolução de forma estatisticamente significativa.

Por fim, foi ainda investigada a existência de recidivas, se estas ocorreram no olho anteriormente afetado, o tempo que decorreu entre os dois casos de SCCED e respetivo desvio-padrão, valor mínimo e máximo.

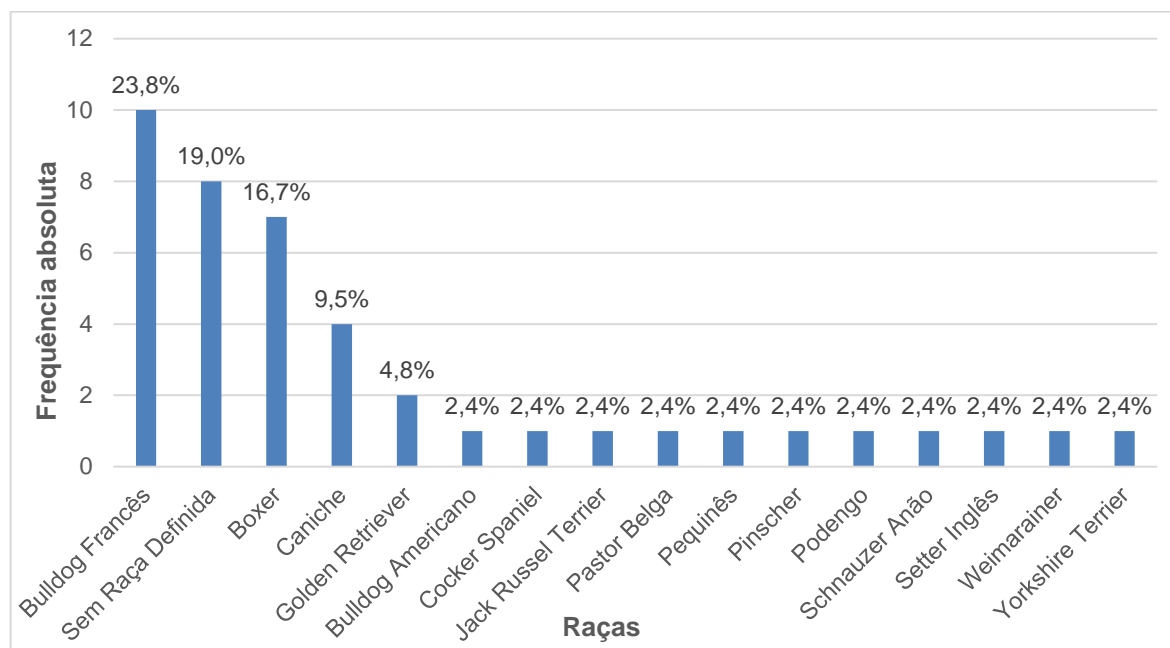
### **3. Resultados**

#### **3.1. Caraterização da amostra**

##### **3.1.1. Raça**

A amostra analisada era constituída por 42 casos de defeitos epiteliais corneais espontâneos crónicos que ocorreram em cães de 16 raças diferentes. A raça mais comum foi Bulldog Francês com 23,8% (10/42) dos casos; seguida por cães sem raça definida que representavam 19,0% (8/42) das lesões e pelos cães de raça Boxer com 16,7% (7/42) dos casos. Outras raças representadas, embora com menor frequência, incluíram o Caniche com 9,5% (4/42) dos casos e o Golden Retriever com 4,8% (2/42) dos casos. As raças menos representadas foram Bulldog Americano, Cocker Spaniel, Jack Russel Terrier, Pastor Belga, Pequinês, Pinscher, Podengo, Schnauzer Anão, Setter Inglês, Weimarer e Yorkshire Terrier, cada uma com 2,4% (1/42) dos casos. Verificou-se que 46,3% (19/42) dos casos ocorreram em raças braquicéfalas.

**Gráfico 1 –** Frequências absolutas e relativas das raças observadas na amostra



### 3.1.2. Sexo

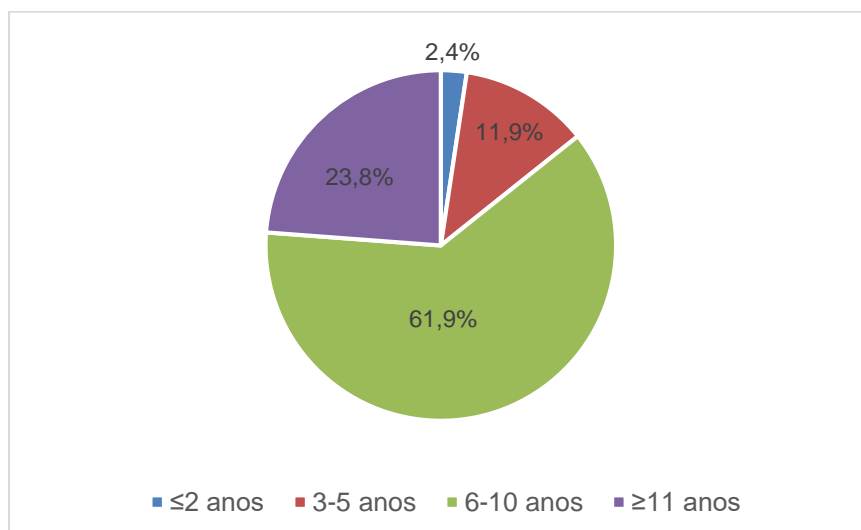
Verificou-se que 54,8% (23/42) dos casos ocorreram em machos. Por sua vez, as fêmeas representaram 45,2% (19/42) dos casos.

### 3.1.3. Idade

A idade dos animais que constituem os 42 casos variou entre 2 e 17 anos, tendo a idade média correspondido a  $9,0 \pm 3,36$  anos. A idade mediana foi de 9 anos.

A amostra foi dividida nos seguintes grupos de idades: animais jovens ( $\leq 2$  anos), animais adultos (3-5 anos e 6-10 anos) e sêniores ( $\geq 11$  anos). Como se pode ver no gráfico 2 em mais de metade dos casos (61,9%; 26/42) os animais tinham entre 6 e 10 anos de idade e em 85,7% dos casos (36/42) exibiam uma idade superior a 6 anos. Dez dos casos (23,8%) ocorreram em cães com idade superior ou igual a 11 anos, e em 5 (11,9%) os cães tinham entre 3 e 5 anos. Apenas num caso (2,4%) o animal tinha menos de 2 anos.

**Gráfico 2 –** Frequências relativas da idade da amostra

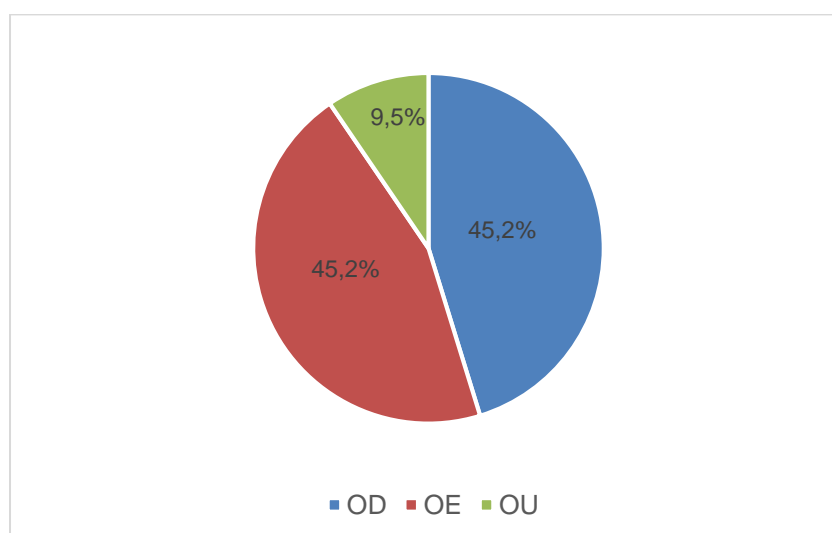


## 3.2. Diagnóstico e caracterização clínica do SCCED

### 3.2.1. Olhos afetados

Dos 42 casos de SCCED registrados, 4 deles (9,5%) eram bilaterais, correspondendo a 2 animais que apresentavam simultaneamente os dois olhos afetados. Os restantes 38 casos (90,5%) correspondiam a animais que tinham apenas um olho afetado. Curiosamente, o número de animais que apresentavam o olho direito afetado era o mesmo que apresentava lesão ao nível do olho esquerdo: 19 animais (45,2%).

**Gráfico 3 –** Frequência relativa dos olhos afetados

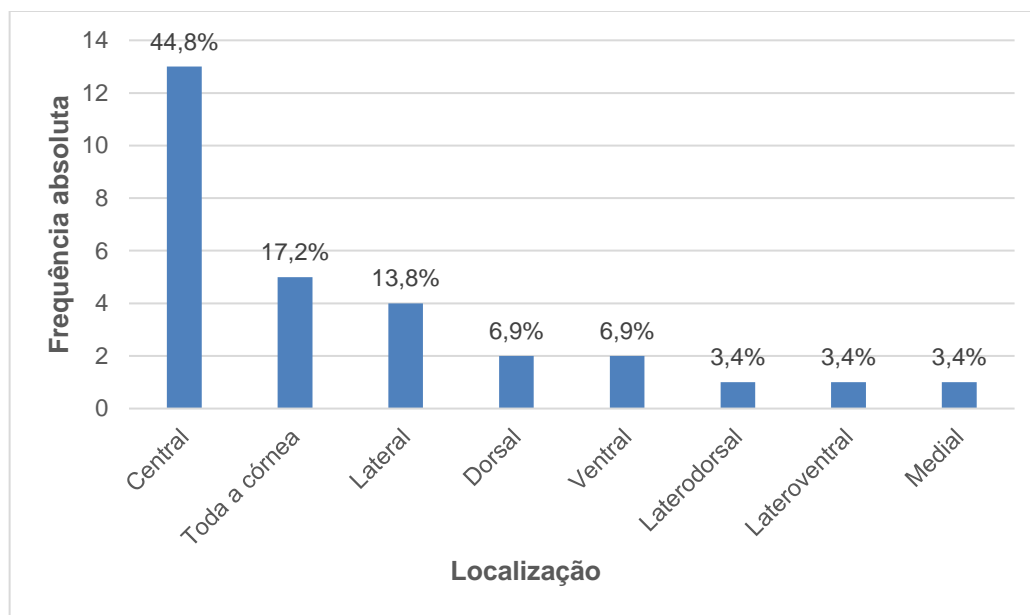


OD – Olho Direito, OE – Olho Esquerdo, OU – Ambos os olhos

### 3.2.2. Localização da lesão

Desta análise foram excluídos 13 casos por não apresentarem informação relativa à localização da lesão na ficha clínica. Assim sendo, a maioria das lesões (44,8%; 13/29) tinha localização central. A segunda localização mais frequente era a cobrir toda a córnea (ou praticamente toda a córnea), o que se verificou em 17,2% (5/29) dos casos. A lesão lateral foi a terceira mais representada (13,8%; 4/29). Tanto a localização dorsal como a ventral ocorreram em 2 casos (6,9%). As localizações menos frequentes foram a laterodorsal, a medial e lateroventral, cada uma com um caso (3,4%). Resumindo, 44,8% (13/29) das lesões tinham localização central, 37,9% (11/29) das lesões apresentavam localização periférica e 17,2% (5/29) das lesões cobriam praticamente toda a córnea.

**Gráfico 4 –** Frequências absoluta e relativa da localização da lesão

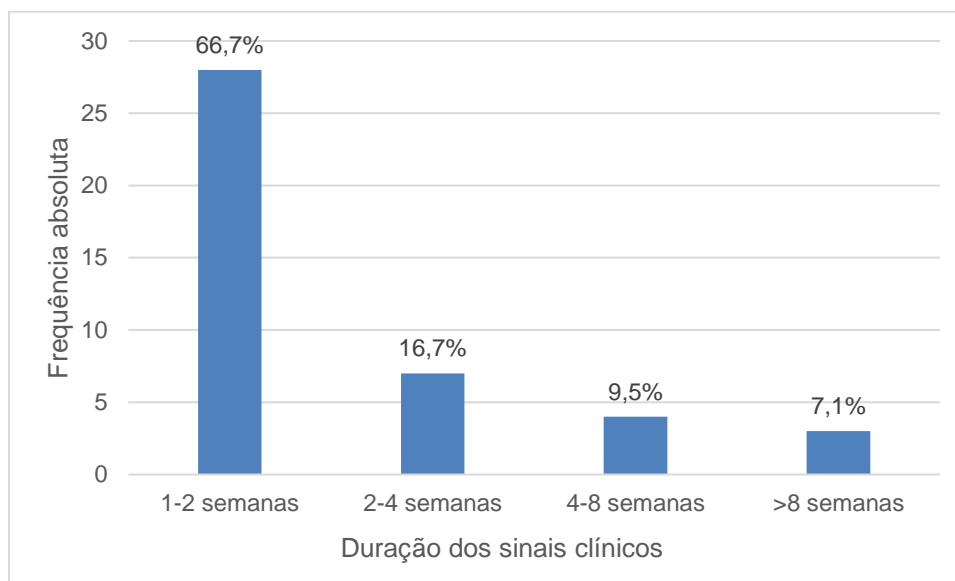


### 3.2.3. Duração dos sinais clínicos

A duração média dos sinais clínicos foi de  $4 \pm 7,61$  semanas, sendo que os sinais clínicos mais recentes tinham sido identificados há uma semana e os mais antigos já duravam há 44 semanas. A duração mediana dos sinais clínicos foi de 1,25 semanas.

A amostra foi dividida em 4 grupos consoante a duração dos sinais: casos em que o início dos sinais clínicos tinha uma duração compreendida entre 1 e 2 semanas (66,7%; 28/42); aqueles cujos sinais clínicos tiveram início entre 2 e 4 semanas antes da data da consulta (16,7%; 7/42); casos com sinais clínicos cujo aparecimento tinha ocorrido entre 4 e 8 semanas antes da consulta (9,5%; 4/42) e aqueles em que a duração dos sinais era superior a 8 semanas (7,1%; 3/42). Assim sendo, constatou-se que o início da sintomatologia na maioria dos casos tinha ocorrido um a duas semanas antes de se apresentarem à consulta.

**Gráfico 5 –** Frequências absolutas e relativas da duração dos sinais clínicos



### 3.2.4. Manifestações clínicas

Através da análise das fichas clínicas avaliaram-se os sinais clínicos associados a SCCED, sendo frequente a apresentação de sintomatologia múltipla. Desta análise excluíram-se 13 casos por não existir referência aos sinais clínicos nas suas fichas. Observou-se então que o sinal clínico mais frequente foi o blefarospasmo (23/29; 79,3%) seguido de hiperémia conjuntival (10/29; 34,5%), edema de córnea localizado (6/29; 20,7%), neovascularização (6/29; 20,7%), epífora (5/29; 17,2%) e, por fim, ciclospasmo (3/29; 10,3%).

**Tabela 2 –** Frequência absoluta e percentagem dos sinais clínicos associados a SCCED

Sinais clínicos	Frequência absoluta	Percentagem
<b>Blefarospasmo</b>	23	79,3%
<b>Hiperémia conjuntival</b>	10	34,5%
<b>Edema de córnea localizado</b>	6	20,7%
<b>Neovascularização</b>	6	20,7%
<b>Epífora</b>	5	17,2%
<b>Ciclospasmo</b>	3	10,3%

### 3.2.5. História prévia de úlceras de córnea

Dos 42 casos estudados, 11 (26,2%) já tinham tido ulcerações de córnea anteriormente. Os restantes 31 casos (73,8%) nunca tinham tido qualquer tipo de úlcera na córnea.

### 3.2.6. Doenças dermatológicas ou endócrinas concomitantes

Foi avaliada a frequência de casos em que os animais tinham dermatite atópica (10/42; 23,8%) e doenças endócrinas como hipotireoidismo (3/42; 7,1%), diabetes *mellitus* (2/42; 4,8%) e hiperadrenocorticismismo (0/42; 0,0%).

**Tabela 3** – Frequência absoluta e percentagem de doenças dermatológicas ou endócrinas concomitantes

<b>Doença</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Percentagem</b>
<b>Dermatite atópica</b>	10	23,8%
<b>Hipotireoidismo</b>	3	7,1%
<b>Diabetes <i>mellitus</i></b>	2	4,8%
<b>Hiperadrenocorticismismo</b>	0	0,0%

### 3.2.7. Administração de corticosteróides ou imunomoduladores tópicos ou sistêmicos

Foram administrados corticosteróides ou imunomoduladores tópicos ou sistêmicos nos 30 dias que precederam o diagnóstico em 4 casos da amostra (9,5%).

Num dos casos o paciente estava a aplicar topicamente uma pomada oftálmica à base de prednisolona e cloranfenicol. Nos restantes três casos tinham sido prescritos corticosteróides ou imunomoduladores (ciclosporina) sistêmicos como tratamento de manutenção da dermatite atópica ou em situações de exacerbação da sintomatologia associada à doença.

## 3.3. Tratamento

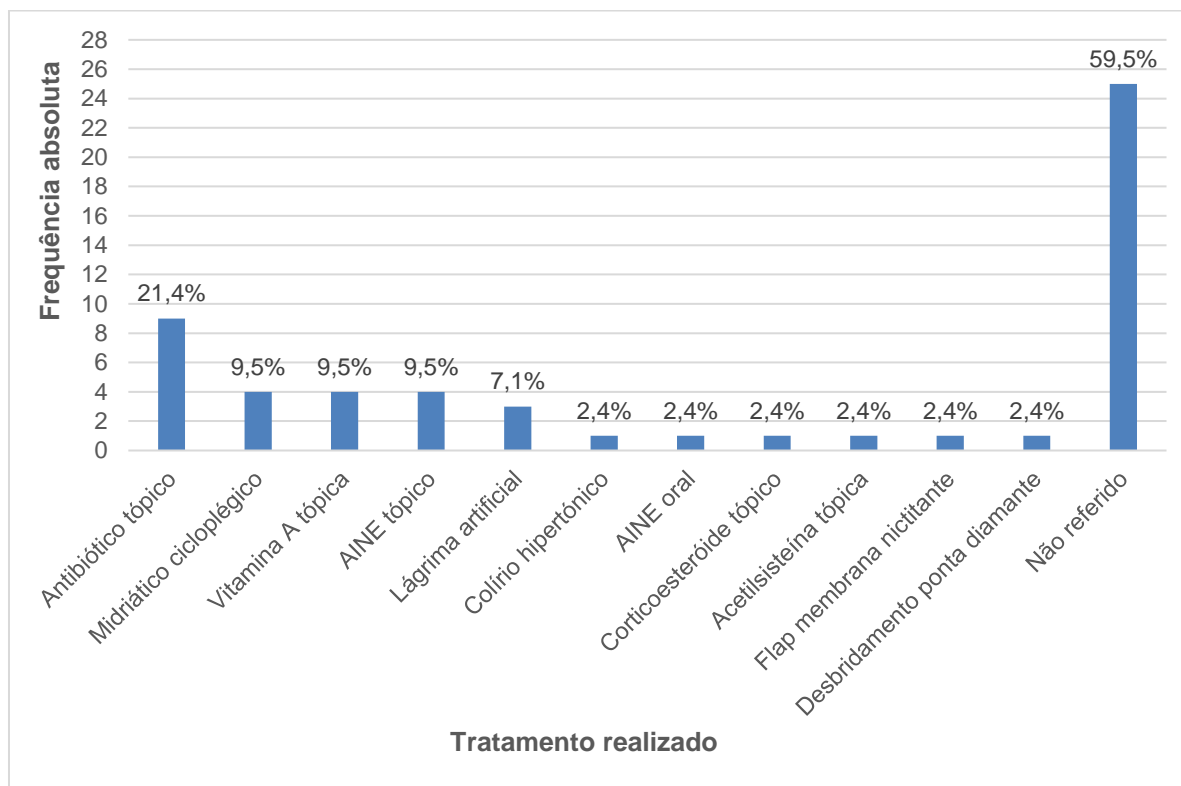
### 3.3.1. Tratamentos anteriores

Dos 42 casos da amostra, 25 (59,5%) não tinham referido na ficha clínica qual o tratamento realizado antes da consulta de oftalmologia no HVR.

Dos 17 casos (40,5%) que tinham registo do tratamento prévio todos eles realizaram tratamento com múltiplas substâncias. O tratamento incluiu antibiótico tópico em 9 casos (21,4%) e midriático ciclopégico, vitamina A tópica e anti-inflamatório não esteróide (AINE) tópico em 4 (9,5%) casos. Três casos (7,1%) foram tratados com lágrima artificial e apenas um (2,4%) com colírio hipertónico. Os AINEs por via oral, corticosteróides tópicos ou acetilcisteína tópica também foram prescritos em um caso (2,4%) cada. Aquando da referência para a consulta de oftalmologia do HVR, um caso (2,4%) já tinha realizado dois

desbridamentos com ponta de diamante. Outro SCCED (2,4%) também tinha sido sujeito a um tratamento cirúrgico prévio, neste caso um *flap* de membrana nictitante.

**Gráfico 6** – Frequência absoluta e percentagem do tipo de tratamento realizados antes da consulta de oftalmologia no HVR



### 3.3.2. Tratamento no HVR

#### 3.3.2.1. Desbridamento da úlcera

Dos 42 casos da amostra, só um (2,4%) não realizou desbridamento com ponta de diamante após o diagnóstico de SCCED, devido ao temperamento do animal, tendo sido apenas possível a realização de desbridamento com zaragatoa. Os restantes 41 casos (97,6%) realizaram desbridamento da úlcera com ponta de diamante.

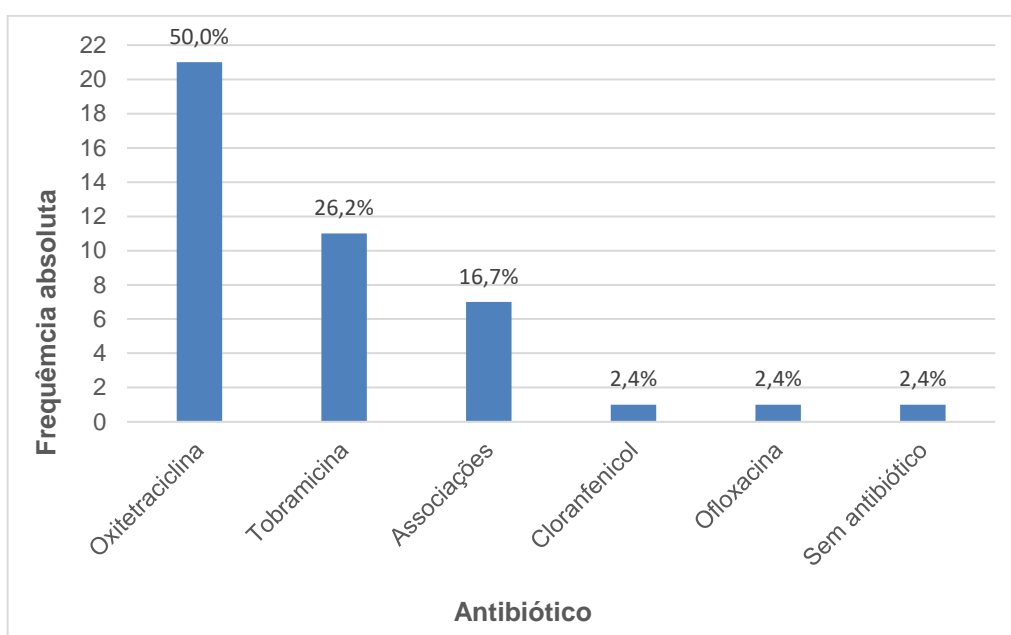
#### 3.3.2.2. Lentes de contacto terapêuticas

Após o desbridamento com ponta de diamante, colocou-se uma lente de contacto terapêutica em 10 SCCEDs (23,8%). Nos restantes 32 (76,2%) não se aplicou lente de contacto terapêutica após o desbridamento.

### 3.3.2.3. Antibiótico tópico

Como parte do tratamento médico instituiu-se antibioterapia tópica em 41 dos 42 casos de SCCEDs. Em metade dos casos (21/42) o antibiótico utilizado foi a oxitetraciclina. O segundo antibiótico mais utilizado foi a tobramicina, que foi prescrita em 11 lesões (26,2%). Em 7 úlceras (16,7%) foi prescrita uma associação de antibióticos. Estas associações incluíram: oxitetraciclina e tobramicina (3/42; 7,1%), oxitetraciclina e ofloxacina (3/42; 7,1%), oxitetraciclina e ciprofloxacina (1/42; 2,4%). Tanto o cloranfenicol como a ofloxacina foram utilizados num único caso (2,4%) cada um. Os antibióticos eram administrados com uma frequência de 2 a 3 vezes por dia

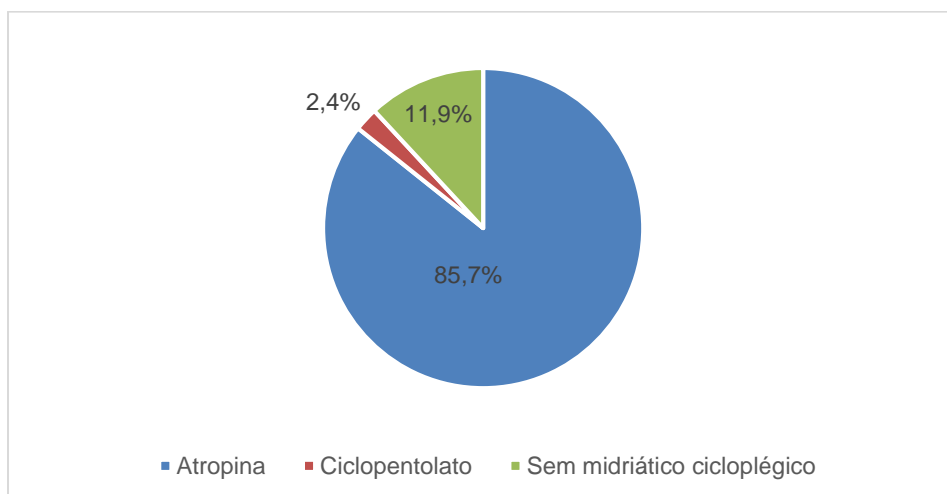
**Gráfico 7 –** Frequência absoluta e relativa dos antibióticos tópicos administrados



### 3.3.2.4. Midriático ciclopérgico

Na grande maioria dos casos (36/42; 85,7%) foi utilizada a atropina como midriático ciclopérgico. Apenas num SCCED (2,4%) foi aplicado ciclopentolato e nas restantes 5 lesões (11,9%) não foi receitado midriático ciclopérgico. Estes fármacos foram aplicados com uma frequência de 2 a 3 vezes por dia.

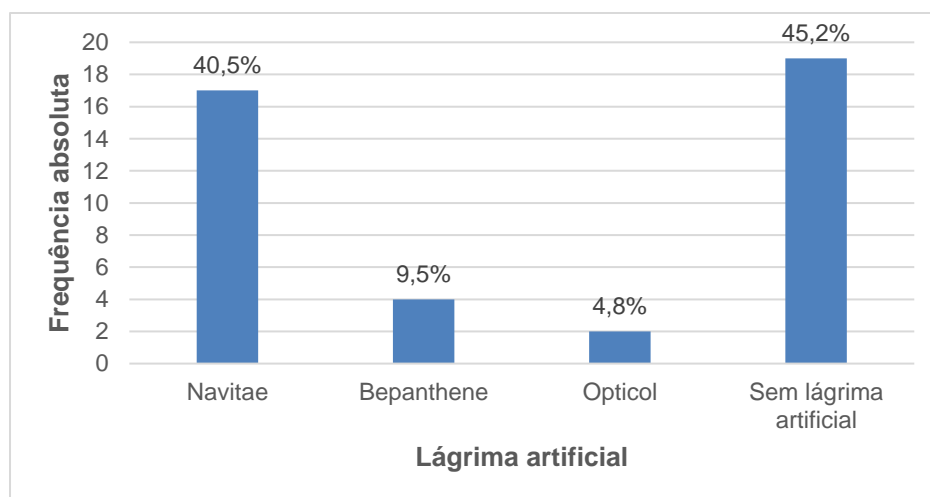
**Gráfico 8 –** Frequência relativa do midriático ciclopérgico utilizado



### 3.3.2.5. Lágrima artificial

Relativamente à utilização de lágrima artificial, na maioria dos SCCEDs (23/42; 54,8%) aplicou-se lágrima artificial como parte do tratamento. A lágrima artificial mais utilizada foi o Navitae® (Novax Pharma; Mónaco, Mónaco), que foi aplicado em 40,5% (17/41) dos casos. A segunda lágrima artificial mais utilizada era da marca Bepanthene® (Bayer; Leverkusen, Alemanha) e foi aplicada em 9,5% (4/41) dos casos. Foi ainda utilizada a lágrima artificial Opticol® (Edol; Linda-a Velha, Portugal), mas apenas em 9,5% (4/41) dos casos.

**Gráfico 9 –** Frequência absoluta e relativa das lágrimas artificiais utilizadas



### 3.3.2.6. Outros tratamentos médicos

Em alguns casos foram ainda utilizados outros tratamentos médicos: em 3 lesões (7,1%) foi aplicada solução hipertónica (Visinic®; NTC Pharma; Milão, Itália), o mesmo número de SCCEDs aos quais foi receitado antibiótico por via oral (doxiciclina ou marbofloxacina).

Numa lesão (2,4%) aplicou-se AINE tópico e em dois casos (4,8%) foi prescrito AINE oral. Por fim, apenas a um caso (2,4%) foi receitado tramadol.

**Tabela 4** – Frequências absolutas e relativas de outros tratamentos médicos realizados

<b>Tratamento</b>	<b>Frequência absoluta</b>	<b>Frequência relativa</b>
<b>Solução hipertónica</b>	3	7,1%
<b>AINE tópico</b>	1	2,4%
<b>AINE oral</b>	2	4,8%
<b>Antibiótico oral</b>	3	7,1%
<b>Tramadol</b>	1	2,4%

### **3.4. Evolução clínica do SCCED**

#### **3.4.1. Reavaliações**

A primeira reavaliação ocorreu em média ao fim de  $8,5 \pm 3,52$  dias após o diagnóstico, com um mínimo de 2 e máximo de 21 dias após o diagnóstico. Nesta reavaliação constatou-se que em 22 olhos (52,4%) tinha ocorrido resolução do SCCED e que 20 (47,6%) mantinham a lesão. Dos 10 casos que tinham colocado lente de contacto, 7 (70,0%) preservavam-na sobre a córnea. Considerando os 20 casos que mantinham o SCCED, 7 deles (38,9%) foram sujeitos a um novo desbridamento e 3 (16,7%) à colocação de uma lente de contacto terapêutica.

A segunda reavaliação dos 20 SCCEDs que não tinham cicatrizado na primeira reavaliação ocorreu entre 4 e 26 dias após o diagnóstico, com um valor médio de  $16,1 \pm 8,09$  dias após o diagnóstico. Nesta reavaliação verificou-se que tinha ocorrido resolução de 7 úlceras (7/20; 35,0%) e 13 olhos (13/20; 65,0%) mantinham a lesão. Dos 3 casos que tinham colocado lente de contacto, 2 (66,7%) mantinham-na no lugar. Tendo em conta os 13 casos que mantinham o SCCED, 5 deles (5/13; 38,5%) foram sujeitos a um novo desbridamento e um (1/13; 7,7%) à colocação de uma segunda lente de contacto terapêutica. O animal que na primeira consulta apenas tinha permitido o desbridamento com zaragatoa foi sujeito a anestesia geral e à realização de desbridamento com ponta de diamante, seguido por uma queratotomia em grelha e um *flap* de membrana nictitante.

A terceira reavaliação dos 13 SCCEDs que ainda não tinham cicatrizado ocorreu em média  $25,8 \pm 13,83$  dias após o diagnóstico, com um mínimo de 7 e máximo de 48 dias após o diagnóstico. Nesta reavaliação constatou-se que em 7 olhos (7/13; 53,8%) tinha ocorrido resolução do SCCED e que 6 (6/13; 46,2%) mantinham a lesão. Um dos casos que mantinha a lesão era o animal intervencionado cirurgicamente, ao qual se removeu o *flap* de membrana nictitante. Os dois casos que tinham colocado lente de contacto mantinham-na

sobre a córnea (100,0%). Dos 6 olhos que mantinham o SCCED, 3 deles (50,0%) foram sujeitos a um novo desbridamento e um (1/6; 16,67%) à colocação de uma nova lente de contacto terapêutica.

A quarta reavaliação dos 6 SCCEDs em que ainda não tinha ocorrido resolução clínica ocorreu entre 12 e 54 dias após o diagnóstico, com um valor médio de  $27,7 \pm 17,14$  dias após o diagnóstico. Nesta reavaliação constatou-se que em 3 olhos (3/6; 50%) tinha ocorrido resolução do SCCED e que 3 (3/6; 50,0%) mantinham a lesão. Um dos casos que mantinha a lesão era o animal intervencionado cirurgicamente. Dos 2 casos que tinham colocado lente de contacto um deles (50,0%) mantinha-a no local. Nenhum olho foi sujeito a novo desbridamento ou à aplicação de uma lente de contacto terapêutica.

A quinta reavaliação dos 3 SCCEDs que persistiam ocorreu em média  $36,3 \pm 20,79$  dias após o diagnóstico, com um mínimo de 21 e máximo de 60 dias após o diagnóstico. Nesta reavaliação observou-se que em 2 olhos (2/3; 66,7%) tinha ocorrido resolução do SCCED e um (1/3; 33,3%) mantinha a lesão. Um dos casos nos quais ocorreu resolução da lesão foi o animal intervencionado cirurgicamente. Nenhum olho foi sujeito a novo desbridamento ou à aplicação de uma lente de contacto terapêutica.

A sexta reavaliação do único animal que ainda mantinha o SCCED ocorreu 27 dias após o diagnóstico e realizou-se um novo desbridamento com ponta de diamante. Na reavaliação seguinte, a sétima, 34 dias após o diagnóstico tinha ocorrido resolução da lesão.

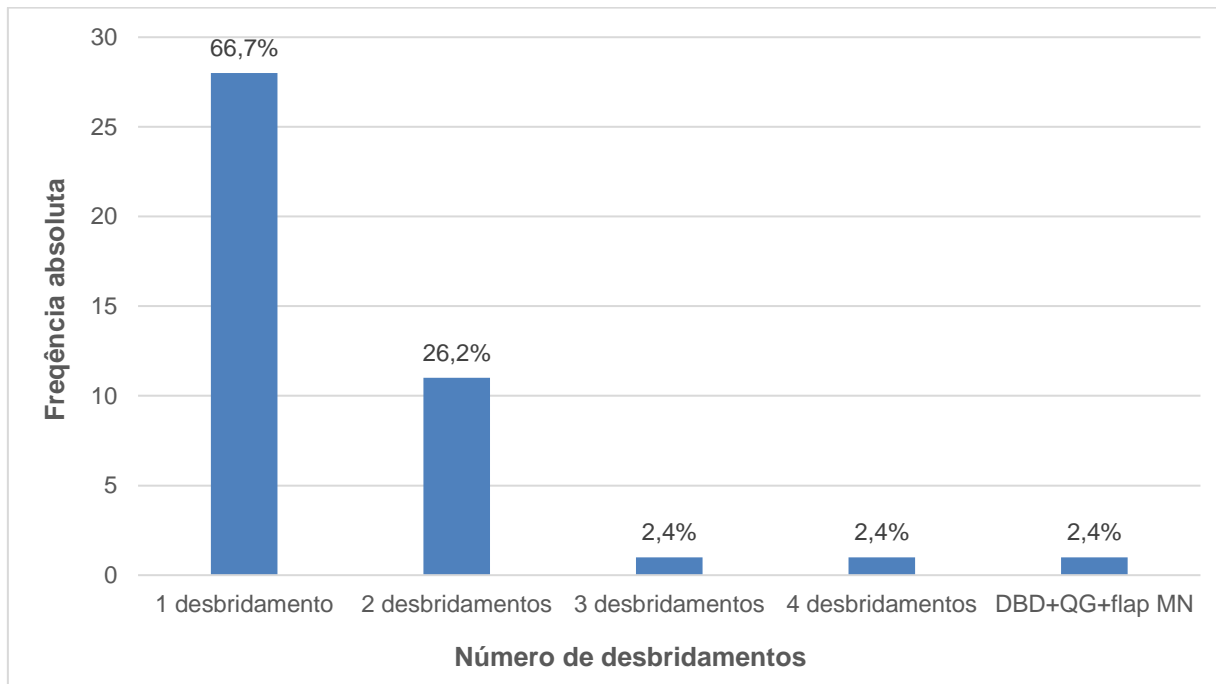
### **3.4.2. Tempo decorrido até a resolução do SCCED**

Através da análise dos 42 casos de SCCED, conclui-se que o tempo médio até à resolução dos casos foi de  $17,2 \pm 13,72$  dias, sendo que a resolução mais rápida ocorreu 4 dias após o diagnóstico e o tempo máximo até à resolução foi de 60 dias. O tempo mediano até à resolução foi de 12,5 dias.

Através da análise do gráfico 10 verifica-se que a maioria dos SCCEDs (28/42; 66,7%) necessitou de apenas um desbridamento com ponta de diamante, enquanto que 25,2% (11/42) foram sujeitos a 2 desbridamentos com ponta de diamante. Foram poucos os casos que necessitaram de mais do que 2 desbridamentos: efetuaram-se 3 desbridamentos num único caso (2,4%) e também apenas um caso (2,4%) foi submetido a 4 desbridamentos.

O único paciente que realizou uma abordagem cirúrgica diferente (2,4%), a qual consistiu no desbridamento da lesão com ponta de diamante seguido por queratotomia em grelha e *flap* de membrana nictitante (DBD + QG + *flap* MN) exibiu resolução do SCCED 28 dias após o diagnóstico.

**Gráfico 10 –** Frequência absoluta e relativa do número de desbridamentos efetuados

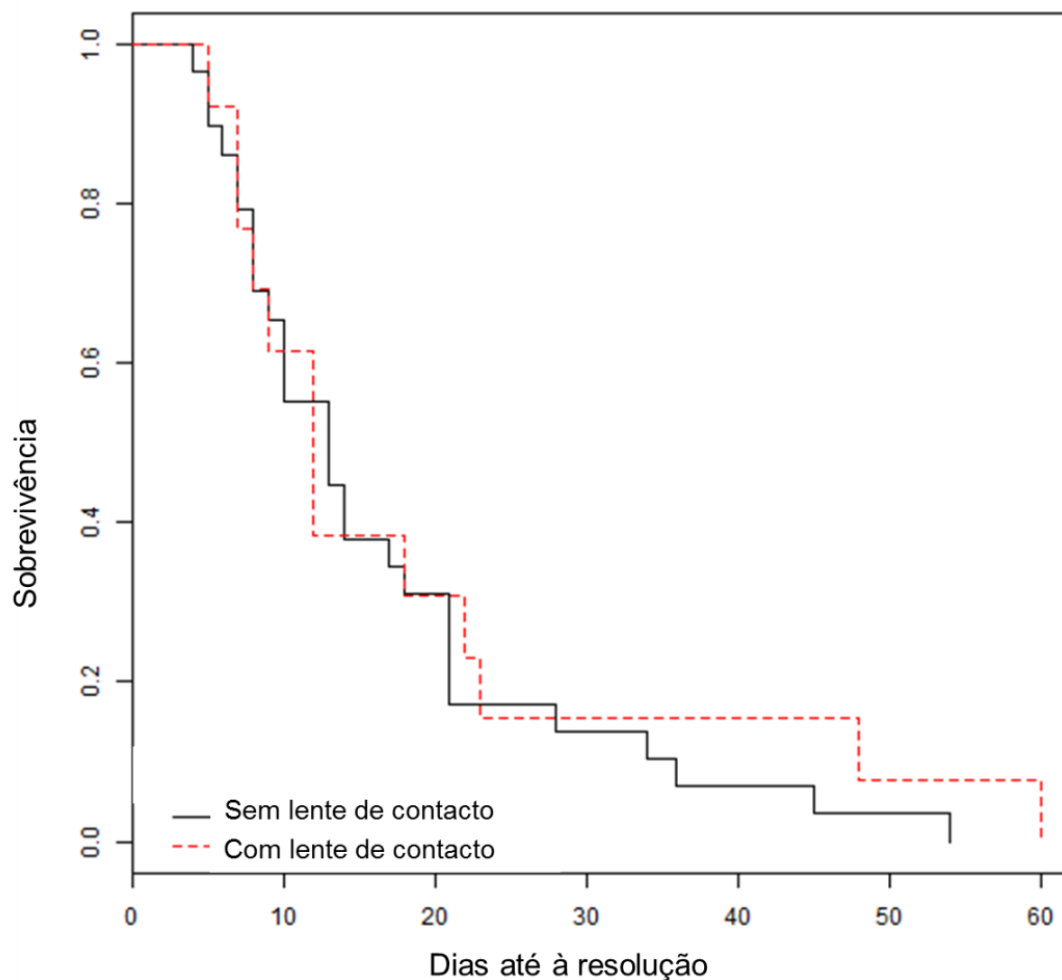


### 3.4.3. Comparação do tempo até à resolução do SCCED nos casos com e sem lente de contacto terapêutica

Realizou-se uma análise de sobrevivência com curvas de *Kaplan-Meier* (gráfico 11) para comparar os tempos medianos de resolução dos casos com e sem lente de contacto. Os SCCEDs em que foi aplicada uma lente de contacto terapêutica apresentam um tempo mediano de resolução de 13 dias (IC 95% [10,21]) e aqueles sem lente de contacto um tempo mediano de resolução de 12 dias (IC 95% [8,+∞]).

Através da comparação das curvas conclui-se que não existia uma diferença estatisticamente significativa ( $X^2(2, N=42)=0,3$ ;  $p=0,581$ ) nos tempos medianos de resolução entre as lesões tratadas com e sem lente de contacto.

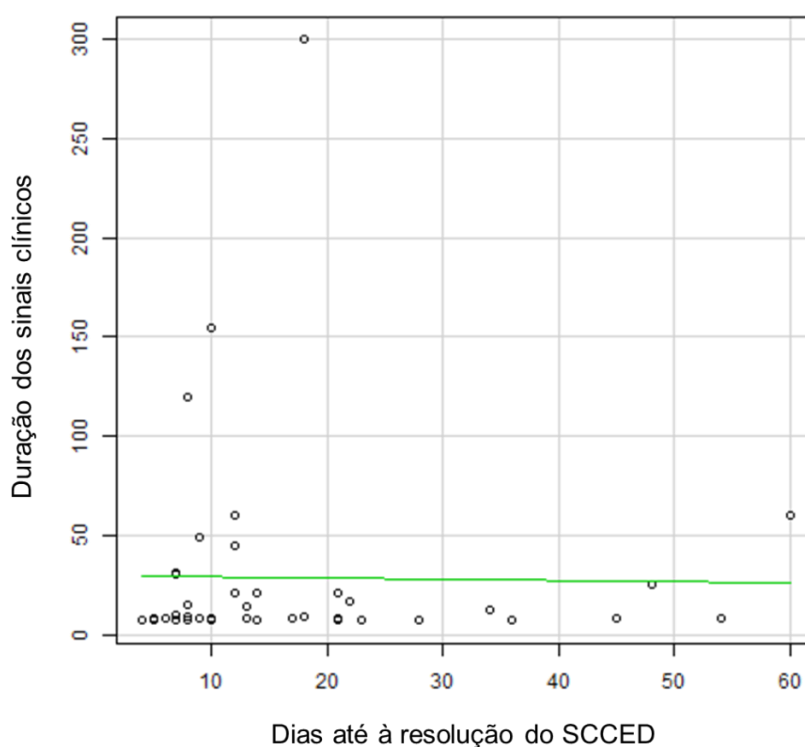
**Gráfico 11** – Gráfico de sobrevivência dos SCCEDs com e sem lente de contacto terapêutica



#### **3.4.4. Relação entre a duração dos sinais clínicos e o tempo decorrido até à resolução do SCCED**

O gráfico 12 demonstra a relação entre a duração dos sinais clínicos e o tempo decorrido até à resolução do SCCED. Com o objetivo de analisar se os casos que apresentavam sinais clínicos há mais tempo demoravam mais tempo a cicatrizar, calculou-se o coeficiente de correlação de *Spearman*. Desta forma, concluiu-se que a duração dos sinais clínicos não apresentava correlação com o tempo decorrido até à resolução do SCCED ( $\rho(42)=0,018$ ;  $p=0,909$ ).

**Gráfico 12** - Relação entre a duração dos sinais clínicos e o tempo decorrido até à resolução clínica do SCCED



### 3.5. Recidivas

Desta análise foram excluídos os 5 casos que ocorreram no ano de 2017 pois não era possível avaliar a ocorrência de recidivas nestes casos. Da análise dos 37 casos, verificou-se que houve 6 recidivas, ou seja, estas ocorreram em 16,2% dos casos, sendo que somente em metade dos casos (3/6) a recidiva foi no mesmo olho. O tempo médio entre a cura de um SCCED e a ocorrência de um novo episódio foi de  $10,0 \pm 7,23$  meses, com um tempo mínimo de 10 dias e um tempo máximo de 19 meses.

## 4. Discussão

### 4.1. Caracterização da amostra

#### 4.1.1. Raça

A amostra analisada era constituída por 42 casos de SCCED que ocorreram em animais de 16 raças diferentes. A grande variedade de raças afetadas vai ao encontro do que foi descrito por vários autores, podendo a lesão aparecer em qualquer raça e já tendo sido referida em mais de 45 raças diferentes (Moore, 2003).

A raça mais comum foi o Bulldog Francês com 23,8% (10/42) dos casos; seguida por cães sem raça definida que representavam 19,0% (8/42) das lesões e pelos cães de raça Boxer com 16,7% (7/42) dos casos.

Apesar de ser referido várias vezes que a raça Boxer era a raça mais afetada e que, por vezes, esta se encontrava sobrerrepresentada (Bentley & Murphy, 2004a; Bromberg, 2002; Chandler *et al.*, 2010; Dees *et al.*, 2016; Moore, 2003; Murphy *et al.*, 2001; Regnier *et al.*, 2005; Spertus *et al.*, 2017; Stanley *et al.*, 1998), isso não se verificou neste estudo. Aliás, esta raça foi apenas a terceira mais frequente. Isto pode ser justificado pelo facto desta raça ter vindo a ser cada vez menos representativa na população do HVR.

A raça mais frequentemente afetada neste estudo foi o Bulldog Francês, uma raça com popularidade crescente nos últimos anos. Curiosamente, não é do conhecimento da autora a inclusão de cães dessa raça nos estudos anteriormente publicados sobre a doença.

Outras raças representadas, embora com menor frequência, incluíram o Caniche com 9,5% (4/42) dos casos e o Golden Retriever com 4,8% (2/42) dos casos, que também são raças frequentemente afetadas (Bentley & Murphy, 2004a; Gosling *et al.*, 2013; Moore, 2003; Murphy *et al.*, 2001; Regnier *et al.*, 2005; Spertus *et al.*, 2017).

Verificou-se que 46,3% (19/42) dos casos ocorreram em raças braquicéfalas, um valor superior aos 35,9% reportados por um grupo de autores (Chandler *et al.*, 2010). Um estudo publicado este ano, que analisou vários tipos de ulcerações de córnea em 110 clínicas de primeira opinião durante um ano, concluiu que as raças braquicéfalas têm 11 vezes maior probabilidade de sofrer de ulcerações na córnea em relação a cães sem raça definida. Para os cães de raça Boxer esta probabilidade é 12 vezes maior. Um estudo publicado em 2015 também tinha verificado uma maior predisposição de raças braquicéfalas para úlceras na córnea (Packer, Hendricks, & Burn, 2015). O facto dos animais com estas conformações de crânio terem os olhos mais salientes e, portanto, mais expostos pode justificar o maior risco de ulceração. (O'Neill, Lee, Brodbelt, Church, & Sanchez, 2017; Packer *et al.*, 2015). Os animais destas raças também têm uma menor sensibilidade corneana (Pickett, 2009), o que também pode contribuir para a existência de mais casos de úlceras de córnea nestes animais.

#### **4.1.2. Sexo**

Verificou-se que 54,8% (23/42) dos casos ocorreram em machos. Por sua vez, as fêmeas representaram 45,2% (19/42) dos casos. Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa no género afetado, o que está de acordo com o facto de não existir predisposição sexual para a doença (Bentley *et al.*, 2001; Chandler *et al.*, 2010; Dees *et al.*, 2016; Grinninger *et al.*, 2015; Regnier *et al.*, 2005; Spertus *et al.*, 2017).

### **4.1.3. Idade**

A idade dos animais que constituem os 42 casos variou entre 2 e 17 anos, tendo a média de idades correspondido a  $9,0 \pm 3,36$  anos. Os resultados obtidos neste estudo estão de acordo com os resultados existentes na bibliografia, que relatam uma idade média dos animais entre 6 e 9 anos. A idade mediana foi de 9 anos, um valor igual ao obtido por Stanley *et al.* (1998).

Em mais de metade dos casos os animais afetados tinham entre 6 e 10 anos de idade e 85,7% dos casos (36/42) correspondiam a animais com uma idade superior a 6 anos. O facto de a maioria dos animais serem cães de meia idade ou velhos está de acordo com o que é referido por vários autores. Um estudo, extremamente recente, concluiu que cães com idades entre os 6 e os 8,9 anos têm 2,24 vezes maior probabilidade de sofrer de ulcerações de córnea do que cães com idades inferiores a 3 anos (O'Neill *et al.*, 2017).

## **4.2. Diagnóstico e caracterização clínica do SCCED**

### **4.2.1. Olhos afetados**

À semelhança do que foi verificado por vários autores (Bentley *et al.*, 2001; Bentley & Murphy, 2004a; Bromberg, 2002; Carter *et al.*, 2007; Dawson *et al.*, 2017; Gosling *et al.*, 2013; Hvenegaard *et al.*, 2011; Regnier *et al.*, 2005; Spertus *et al.*, 2017; Turner, 2008), a maioria dos casos era unilateral (38/42; 90,5%), existindo, no entanto, alguns casos de SCCED bilaterais (4/42; 9,5%).

### **4.2.2. Localização da lesão**

Relativamente à localização da lesão, 44,8% (13/29) das lesões eram centrais, 38% (11/29) das lesões apresentavam localização periférica e 17,2% (5/29) das lesões cobriam praticamente toda a córnea. Os valores obtidos neste estudo são corroborados por Hvenegaard *et al.* (2011) e Murphy *et al.* (2001) que descrevem que a maioria dos SCCEDs tinham localização central. O facto desta zona estar sujeita a maior atrito e desidratação pode contribuir para a formação e persistência do defeito nesta localização (Murphy *et al.*, 2001).

### **4.2.3. Duração dos sinais clínicos**

Nalguns casos, a avaliação da duração dos sinais clínicos foi feita com base no relato por parte dos tutores sobre o tempo decorrido desde o início da sintomatologia, o que é um dado bastante subjetivo.

A duração média dos sinais clínicos foi de  $4,0 \pm 7,61$  semanas, com durações compreendidas entre 1 e 44 semanas. O facto do desvio padrão ser superior à média reflete a grande variabilidade de duração dos sinais clínicos.

Uma metanálise realizada por Moore (2003) concluiu que, antes de um caso de SCCED ser referenciado, já tem uma duração média de 7,5 semanas, um valor superior ao verificado neste estudo. O valor obtido neste estudo está mais em concordância com o valor referido por Gosling *et al.* (2013), que referem que os sinais clínicos duravam em média há 3,7 semanas (duração dos sinais clínicos compreendida entre 1 e 15 semanas). Vários autores relatam que a duração dos sinais clínicos dos animais é superior à verificada neste estudo, com a duração média dos sinais clínicos nos seus estudos variando entre 5,5 e 9,2 semanas (Bentley *et al.*, 2001; Bentley & Murphy, 2004a; Bromberg, 2002; Champagne & Munger, 1992; Stanley *et al.*, 1998). No entanto, nalguns destes estudos, os critérios de inclusão apenas incluíam nos respetivos estudos animais que apresentavam a lesão há pelo menos 2 ou 3 semanas, enquanto que neste estudo a duração mínima dos sinais clínicos para inclusão era de uma semana.

Na maioria dos casos (66,7%; 28/42), o início da sintomatologia tinha ocorrido entre 1 a 2 semanas antes de se apresentarem à consulta e a duração mediana dos sinais clínicos foi de 1,25 semanas.

Estes valores podem ser um reflexo dos tutores estarem mais sensibilizados para problemas oftalmológicos nos seus animais e levarem-nos mais prontamente a um médico veterinário. Pode ainda significar que os colegas médico veterinários referenciam mais facilmente casos para consultas de especialidade quando a terapêutica instituída não apresenta sucesso.

A instituição de terapêutica médica raramente tem sucesso no tratamento de SCCEDs, o que muitas vezes leva a frustração, tanto por parte dos tutores como do médico veterinário (Ledbetter & Gilger, 2013; Moore, 2003). Tendo isto em conta, quando o médico veterinário oftalmologista do HVR observava uma lesão com características de SCCED aconselhava logo a realizar precocemente tratamento cirúrgico, sendo a opção mais frequente o desbridamento com ponta de diamante.

#### **4.2.4. Manifestações clínicas**

À semelhança do observado neste estudo, vários autores referem que o blefarospasmo é o sinal clínico mais frequentemente associado a SCCED (Gosling *et al.*, 2013; Hvenegaard *et al.*, 2011). Outros sinais clínicos referidos como frequentes, embora com uma frequência variável são a hiperémia conjuntival, a neovascularização, o edema corneal e a epífora (Bentley, 2005; Gosling *et al.*, 2013; Hvenegaard *et al.*, 2011), tal como foi verificado neste estudo.

#### **4.2.5. História prévia de úlcera de córnea**

O facto de em 11 casos (26,2%) já terem ocorrido ulcerações de córnea anteriormente pode dever-se a vários fatores. Por um lado, pode indicar que estes animais têm bastante acesso ao exterior e que estão mais facilmente expostos a traumatismos e, conseqüentemente, a realizar ulcerações na córnea. Por outro lado, pode querer dizer que estes cães se autotraumatizam e provocam úlceras, o que provavelmente ocorre por prurido na região facial secundário a dermatite atópica. Ou ainda, que estes animais já tiveram SCCEDs, os quais podem ter sido tratados ainda numa fase inicial e não se ter prolongado no tempo.

#### **4.2.6. Doenças dermatológicas ou endócrinas concomitantes**

Numa percentagem considerável de casos (10/42; 23,8%) o cão possuía dermatite atópica, uma doença frequente na raça Bulldog Francês, a raça mais representada na população em estudo. O prurido resultante pode levar a um traumatismo na córnea e estar na origem da lesão. Alguns autores defendem que o fator iniciante pode ser um traumatismo corneano, embora muitas vezes não se consiga identificar uma causa (Bentley, 2011; Ledbetter & Gilger, 2013; Moore, 2003; Murphy *et al.*, 2001; Turner, 2008).

Em 3 casos (7,1%) os animais tinham hipotireoidismo e em 2 (4,8%) diabetes *mellitus*. Animais com doenças endócrinas podem ter atrasos na cicatrização da córnea (Bromberg, 2002), mas devido ao tamanho reduzido da amostra não foi possível confirmar esta hipótese.

Um outro estudo também incluía na sua amostra 3 animais diabéticos (1,27%) (Dees *et al.*, 2016). Está documentada uma menor sensibilidade corneana em cães diabéticos, o que pode ser um fator que contribui para retardar a cicatrização corneana (Gelatt, 2014).

Embora já tenha sido descrito anteriormente, neste estudo nenhum animal da amostra possuía hiperadrenocorticismo. No entanto, o aumento do cortisol endógeno causado pela doença também pode provocar atrasos na cicatrização (Bromberg, 2002).

#### **4.2.7. Administração de corticosteróides ou imunomoduladores tópicos ou sistémicos**

Foram administrados corticosteróides ou imunomoduladores tópicos ou sistémicos nos 30 dias que precederam o diagnóstico em 4 casos da amostra (9,5%). Esta administração pode ter como consequência atrasos na cicatrização (Day & Crispin, 2008), mas não foi possível testar esta hipótese devido ao tamanho reduzido da amostra.

É sabido que os corticosteróides atrasam a cicatrização, inibem a migração celular e as mitoses e aumentam o risco de infeção (Glaze, 2012; Maggs, 2013). Relativamente aos

imunomoduladores, está descrito que a ciclosporina inibe a proliferação de linfócitos e a produção de mediadores inflamatórios (Day & Crispin, 2008), o que também pode provocar atrasos na cicatrização.

### **4.3. Tratamento**

#### **4.3.1. Tratamentos anteriores**

Existiam 17 casos (40,5%) que tinham registo do tratamento realizado antes da consulta de oftalmologia no HVR e todos eles tinham sido sujeitos a tratamento com múltiplas substâncias. Vários autores referem que os animais incluídos nos seus estudos já tinham realizado tratamentos prévios, tanto médicos como cirúrgicos, os quais não tinham obtido sucesso (Bentley *et al.*, 2001; Bentley & Murphy, 2004a; Bromberg, 2002; Carter *et al.*, 2007; Grinninger *et al.*, 2015; Turner & Blogg, 1997; Watté *et al.*, 2004; Wooff & Norman, 2015), o que também se verificou neste estudo.

Relativamente aos tratamentos previamente realizados neste estudo, um animal já tinha sido sujeito a uma abordagem cirúrgica, mais concretamente um *flap* de membrana nictitante, o qual não tinha sido bem-sucedido. Está descrito que o *flap* de membrana nictitante como tratamento isolado não apresenta benefícios (Morgan & Abrams, 1994b).

O desbridamento com ponta de diamante geralmente é uma opção terapêutica eficaz, mas pode ser necessário mais do que um procedimento (Dees *et al.*, 2016; Gosling *et al.*, 2013).

O uso tópico de anti-inflamatórios não esteróides é bastante debatido, sendo que a maioria dos autores defende que estes são desaconselhados pois podem retardar a cicatrização corneana e em Humanos foram associados a uma rápida progressão das úlceras (Glaze, 2012; Vygantas, 2011). O uso de corticosteróides tópicos está contraindicado na presença de ulceração porque estes atrasam a cicatrização, aumentam o risco de infeção e podem contribuir para tornar a úlcera mais profunda muito rapidamente (Glaze, 2012; Maggs, 2013).

Apesar de os restantes tratamentos médicos aplicados não estarem desaconselhados, sabe-se que os SCCEDs dificilmente se resolvem apenas com terapêutica médica (Bentley, 2005; Kirschner, 1990; Moore, 2003).

#### **4.3.2. Tratamento no HVR**

##### **4.3.2.1. Desbridamento da úlcera**

O desbridamento com ponta de diamante é uma abordagem terapêutica recente mas que tem tido bastante sucesso, sendo um procedimento simples, barato, que apresenta elevada taxa de sucesso e que, quando o paciente colabora, pode ser realizado sem sedação ou

anestesia (Gosling *et al.*, 2013; Schoster, 2013; Soong *et al.*, 2002; Sridhar *et al.*, 2002; Williams & Young, 2014). Neste estudo verificou-se que, à exceção de um animal (2,4%), todos permitiram a realização do procedimento apenas com anestesia tópica.

#### **4.3.2.2. Lentes de contacto terapêuticas**

Após o desbridamento com ponta de diamante, colocou-se uma lente de contacto terapêutica em 10 olhos (23,8%), pois está descrito que esta ajuda a diminuir o tempo de cicatrização e a aumentar o conforto do paciente (Dees *et al.*, 2016; Gosling *et al.*, 2013; Grinninger *et al.*, 2015; Wooff & Norman, 2015).

O número de casos sem lente de contacto terapêutica era superior àqueles que colocaram lente de contacto, o que é uma desvantagem deste estudo. Isto deve-se ao facto de a lente de contacto só ser aplicada nos olhos que apresentavam úlceras de grandes dimensões ou com bastante desconforto (blefarospasmo intenso). Para além disso, a lente só era colocada se o tutor o permitisse, tendo em conta o seu preço.

#### **4.4.2.3. Antibiótico tópico**

A utilização de antibióticos tópicos em SCCEDs é apenas profilática, uma vez que estas úlceras raramente estão infetadas (Moore, 2003; Schoster, 2013). O seu uso está indicado pois através do desbridamento com ponta de diamante da superfície da córnea são removidas porções da membrana basal e do estroma anterior, o que pode favorecer o desenvolvimento de uma infeção bacteriana (da Silva *et al.*, 2011; Kirschner, 1990).

O antibiótico mais utilizado foi a oxitetraciclina, que apresenta um largo espectro de ação, poucos efeitos tóxicos, efeito inibidor de metaloproteinases (Maggs, 2013) e promove a expressão de TGF- $\beta$ , um fator que promove a migração epitelial (Chandler *et al.*, 2005; Chandler *et al.*, 2007). Está ainda descrito que o uso de oxitetraciclina tópica acelera o processo de cicatrização e aumenta o conforto ocular (Chandler *et al.*, 2010).

O segundo antibiótico mais utilizado foi a tobramicina, que é bactericida, e cujo efeito epiteliotóxico é negligenciável (Maggs, 2013).

As associações de antibióticos foram utilizadas com o objetivo de alargar o espectro antimicrobiano e incluíam sempre oxitetraciclina.

#### **4.3.2.4. Midriático cicloplégico**

Os midriáticos cicloplégicos foram utilizados para controlar o espasmo do corpo ciliar e a uveíte secundária, a qual é frequente após o desbridamento epitelial (Maggs, 2013; Schoster, 2013). O fármaco mais utilizado para este efeito foi atropina (36/42; 85,7%) e o ciclopentolato foi apenas prescrito num caso (2,4%).

#### 4.3.2.5. Lágrima artificial

Na maioria dos casos (23/42; 54,8%) aplicou-se lágrima artificial como adjuvante do tratamento. A lágrima artificial mais utilizada foi o Navitae® (17/41; 40,5%), que é suplementado com vitaminas A e E. Foram também utilizadas lágrimas artificiais das marcas Bepanthene® (4/41; 9,5%) e, com menor frequência, Opticol® (4/41; 9,5%). Todas as lágrimas artificiais prescritas incluem na sua composição hialuronato de sódio, um lubrificante e hidratante. Esta terapêutica foi utilizada com o intuito de criar uma barreira protetora sobre as terminações nervosas expostas e aliviar a dor, para além de contrariar alterações na produção lacrimal, as quais são frequentes em braquicéfalos (Glaze, 2012).

#### 4.3.2.6. Outros tratamentos médicos

A solução hipertónica foi utilizada em 3 lesões (7,1%) que possuíam edema de córnea. A aplicação desta substância pode ser irritante para a córnea e agravar o blefarospasmo, o que aumenta a fricção sobre a córnea e favorece a rotura das ligações epiteliais. No entanto, nestes casos optou-se pela sua utilização, uma vez que o edema corneal torna o epitélio mais frágil, facilitando a sua separação pelo movimento das pálpebras (Schoster, 2013). Esta terapêutica é apenas adjuvante, uma vez que é pouco provável que por si só leve a resolução da lesão (Bromberg, 2002).

Também em 3 casos (7,1%) foi receitado antibiótico por via oral (doxiciclina ou marbofloxacina). A doxiciclina foi receitada pelo seu efeito inibidor das metaloproteinases de matriz (Dursun *et al.*, 2001; Ollivier *et al.*, 2003). Embora esta ação tenha sido posta em causa recentemente (Chandler *et al.*, 2010), a sua utilização pode ser justificada pela estimulação da produção de TGF- $\beta$  (Chandler *et al.*, 2005; Chandler *et al.*, 2007). A marbofloxacina oral foi utilizada para prevenir infeção num paciente com dermatite atópica e bastante sintomatologia cutânea, bem como hiperémia conjuntival acentuada.

Apesar da controvérsia existente em relação ao uso de anti-inflamatórios tópicos devido ao facto de poderem retardar a cicatrização corneana e em Humanos estarem associados a uma rápida progressão da úlcera (Glaze, 2012; Vygantas, 2011), estes foram utilizados num olho (2,4%) que apresentava sinais de uveíte evidentes após o desbridamento. Dois casos (4,8%) foram medicados com anti-inflamatório oral visando diminuir o desconforto e a inflamação intraocular (Glaze, 2012; Maggs, 2013; Pickett, 2009; Vygantas, 2011). O tramadol foi receitado num caso (2,4%) que apresentava muitos sinais de dor.

## 4.4. Evolução clínica do SCCED

### 4.4.1. Reavaliações

Tentou-se que as reavaliações ocorressem a cada 7 dias, mas isso nem sempre foi possível devido a conflitos de horários por parte dos tutores, ou porque o paciente exigia monitorizações mais frequentes.

A taxa de resolução observada na primeira reavaliação (29/42; 52,4%) é bastante inferior à descrita no estudo realizado por Gosling *et al.* (2013), que efetuaram desbridamento com ponta de diamante e aplicação de uma lente de contacto terapêutica, e que descrevem que na sua primeira reavaliação 70,0% dos casos tinham cicatrizado. Na segunda reavaliação realizada neste estudo 69,0% dos SCCEDs tinham cicatrizado (29/42), um valor mais uma vez inferior aos 92,5% observados no estudo referido anteriormente. Na terceira avaliação estavam curadas um total de 36 lesões (85,7%), um valor que contrasta com os 100% de taxa de sucesso descrita por Gosling *et al.* (2013) na sua terceira reavaliação. Na quarta reavaliação ocorreu a resolução de mais 3 casos (39/42; 92,9%). Verificou-se que o único caso que mantinha o SCCED tinha cicatrizado a lesão na sétima reavaliação. Este paciente, que foi o animal reavaliado mais vezes não cicatrizou muito mais lentamente que a média, uma vez que a sua lesão demorou 34 dias a cicatrizar. Foi reavaliado mais frequentemente porque tinha uma úlcera que ocupava quase toda a córnea e os tutores recusaram a aplicação de uma lente de contacto devido ao seu preço.

Na primeira reavaliação, 7 SCCEDs que persistiam (7/20; 38,9%) foram sujeitos a um novo desbridamento. Na reavaliação seguinte, o procedimento foi repetido em 5 lesões (5/13; 38,5%). Na terceira reavaliação, 3 dos casos que mantinham o SCCED (3/6; 50,00%) foram sujeitos a um novo desbridamento. Na quarta e quinta reavaliações, nenhum animal foi sujeito a novo desbridamento. Apenas um caso foi reavaliado uma sexta vez, e nesta consulta, realizou-se um novo desbridamento com ponta de diamante. O número de animais sujeitos a um novo desbridamento foi superior aos 5 animais (12,5%) descritos por Gosling *et al.* (2013). O número de desbridamentos realizados é discutido mais pormenorizadamente no capítulo 4.4.2.

O animal que na primeira consulta apenas tinha permitido o desbridamento com zaragatoa, na segunda reavaliação foi sujeito a anestesia geral e à realização de desbridamento com ponta de diamante seguido por uma queratotomia em grelha e *flap* de membrana nictitante. Na sua quarta reavaliação a lesão tinha cicatrizado.

A taxa de retenção das lentes de contacto na primeira reavaliação foi de 70,0%; na consulta seguinte foi de 66,7%; na terceira reavaliação correspondeu a 100,0% e, por fim, na quarta reavaliação foi de 50,0%.

Considerando as várias consultas, a taxa média de retenção de lentes de contacto foi de 71,7%. Esta taxa de retenção é bastante semelhante aos 71,4% descritos noutra estudo (Wooff & Norman, 2015). Existe um estudo que relata uma taxa de retenção de 95% (Gosling *et al.*, 2013), um valor superior ao verificado neste estudo. Existe ainda um outro estudo que descreve uma taxa de retenção inferior à observada, sendo que nesse estudo o valor foi de 62% (Dees *et al.*, 2016).

As lentes de contacto podem perder-se devido a uma falha na escolha do tamanho adequado da lente ou por os tutores retirarem o colar isabelino e o próprio animal a remover (Dees *et al.*, 2016). Para além disso, não se fez a tarsorrafia lateral para diminuir a exposição da córnea (Turner, 2008; Wooff & Norman, 2015), podendo isso ter diminuído a taxa de retenção das lentes. Foram recolocadas as lentes de contacto ou colocadas novas lentes num total de 5 casos (11,9%).

#### **4.4.2. Tempo decorrido até a resolução do SCCED**

Uma limitação deste estudo foi o facto de os animais não serem vistos diariamente, apenas nas reavaliações. Foi considerado o dia em que houve resolução o dia da consulta em que se verificou que a lesão tinha cicatrizado. No entanto esta pode ter cicatrizado alguns dias antes da consulta de reavaliação e os valores apresentados não refletirem adequadamente a realidade.

O tempo médio até à resolução foi de  $17,2 \pm 13,72$  dias, sendo que a resolução mais rápida ocorreu 4 dias após o diagnóstico e o tempo máximo até à resolução foi de 60 dias. O tempo mediano até à resolução foi de 12,5 dias.

Spertus *et al.* (2017) descreve um tempo mediano de resolução de 14 dias em animais que realizaram desbridamento com ponta diamante e colocação de lente de contacto terapêuticas, um valor inferior ao verificado neste estudo. No entanto, neste estudo não foram aplicadas lentes de contacto terapêuticas em todos os casos. No seu estudo, a cicatrização mais rápida também ocorreu ao fim de 4 dias e o tempo máximo até à resolução foi de 40 dias, uma cicatrização mais rápida do que o tempo máximo de 60 dias registado neste estudo. Um estudo que comparou tempos de resolução em animais sujeitos a desbridamento com ponta de diamante, com ou sem aplicação de lente de contacto, obteve um tempo mediano de resolução para todos os tratamentos de 9,37 dias (Dees *et al.*, 2016), um valor inferior ao verificado neste estudo. Noutro estudo, em que não se aplicou a lente de contacto adicional, obteve-se um tempo médio de resolução de 13 dias, um valor mais uma vez inferior ao observado neste estudo.

Curiosamente, as duas lesões que demoraram mais tempo a cicatrizar (54 e 60 dias) ocorreram em animais que tinham SCCED bilateral, sendo que no outro olho a lesão cicatrizou mais rapidamente (21 e 12 dias, respetivamente).

Apesar dos tempos de resolução irem ao encontro aos descritos na literatura verifica-se que neste estudo foram realizados mais desbridamentos com ponta de diamante. No estudo realizado por Spertus *et al.* (2017) 85% dos animais sujeitos a desbridamento com ponta de diamante cicatrizaram após um único procedimento, um valor semelhante aos 87,5% descritos por Gosling *et al.* (2013). Ambos os estudos tiveram uma taxa de sucesso após um desbridamento superior aos 66,7% (28/42) observados neste estudo.

Gosling *et al.* (2013) referem que só 12,5% dos casos realizaram um segundo desbridamento e que nenhum dos animais necessitou de mais do que dois desbridamentos. Neste estudo, 26,2% dos casos (11/42) realizaram dois desbridamentos, 2,4% (1/42) três desbridamentos, a mesma percentagem de casos que realizou quatro desbridamentos. É de realçar que no estudo de Gosling *et al.* (2013), para além de todos os pacientes terem colocado lente de contacto terapêutica, vários pacientes (12/36) foram sedados para a realização do desbridamento, o que não se verificou neste estudo. É mais fácil realizar o procedimento em animais sedados e o facto de neste estudo os animais não terem sido sedados pode levar a um menor tempo de contacto da ponta de diamante com a lesão e, conseqüentemente, a um desbridamento menos eficaz. Está descrito que quanto mais tempo dura o procedimento maior quantidade de membrana basal é removida (da Silva *et al.*, 2011) e, portanto, maiores são as probabilidades de sucesso.

O único caso (2,4%) que realizou uma abordagem cirúrgica diferente, a qual consistiu no desbridamento cirúrgico da lesão com ponta de diamante seguido por queratotomia em grelha e *flap* de membrana nictitante, obteve resolução do SCCED 28 dias após o diagnóstico. Neste paciente optou-se por conjugar as duas técnicas devido à grande dimensão da sua úlcera e ao temperamento difícil do paciente. Uma vez que só se realizou esta técnica num único caso não é possível efetuar uma comparação entre os tempos de resolução com esta técnica e o desbridamento com ponta de diamante. Apesar do sucesso da técnica, o tempo até à resolução neste animal foi superior aos tempos médios descritos para a queratotomia em grelha, que se situam entre os 13 e os 20 dias (Stanley *et al.*, 1998; Turner & Blogg, 1997; Williams & Young, 2014).

#### **4.4.3. Comparação do tempo até à resolução do SCCED nos casos com e sem lente de contacto terapêutica**

Os casos em que se aplicou lente de contacto apresentam um tempo mediano de resolução de 13 dias (IC 95% [10,21]) e aqueles sem lente de contacto um tempo mediano de resolução de 12 dias (IC 95% [8,+∞]). O tempo mediano de resolução das lesões sem lente de contacto vai ao encontro dos 11,4 dias descritos por Dees *et al.* (2016). No entanto, o valor nas úlceras com lente de contacto é superior aos 6,9 dias descritos pelos mesmos autores.

Não houve evidências significativas de que a colocação de uma lente de contacto melhorasse a cicatrização dos SCCEDs ( $X^2(2, N=42)=0,3$ ;  $p=0,581$ ), o que também foi verificado por Spertus *et al.* (2017).

No entanto, vários autores referem que a utilização de lentes de contacto acelera o processo de cicatrização (Dees *et al.*, 2016; Gosling *et al.*, 2013; Grinninger *et al.*, 2015; Wooff & Norman, 2015). O facto de não se ter verificado uma diferença estatisticamente significativa pode ser explicado pelo reduzido número de casos em que aplicou lente de contacto e pelo facto de estes casos não terem sido escolhidos aleatoriamente, mas serem, muitas vezes, os casos mais complicados, correspondendo a úlceras de maiores dimensões e que provocavam um maior desconforto.

#### **4.4.4. Relação entre a duração dos sinais clínicos e o tempo decorrido até à resolução do SCCED**

Concluiu-se que a duração dos sinais clínicos não apresentava correlação com o tempo decorrido até à resolução do SCCED ( $\rho(42)=0,018$ ;  $p=0,909$ ). Através desta análise verifica-se que não só a correlação é muito baixa como a probabilidade de a mesma se dever ao acaso é muito elevada. Seria de esperar que lesões mais antigas demorassem mais tempo a cicatrizar. No entanto, isto não se verificou, talvez pela reduzida dimensão da amostra.

#### **4.5. Recidivas**

Está descrito que, após um caso de SCCED, pode ocorrer uma nova lesão no mesmo olho ou no olho contralateral (Abrams, 2008; Bentley, 2009; Gelatt, 2014; Janssens, 2007; Roberts, 1965; Turner, 2008; Wagner, 2013). Considerou-se recidiva a existência de um novo SCCED no olho anteriormente afetado ou no olho contralateral.

Verificaram-se 6 recidivas (16,2%), sendo que somente em metade dos casos (3/6) a recidiva ocorreu no mesmo olho. A percentagem de recidivas verificada encontra-se entre os 9,86% descritos por Hvenegaard *et al.* (2011) e os 22,2% descritos por Kirschner *et al.* (1986).

O tempo médio entre a resolução de um SCCED e o surgimento de um novo caso foi de  $10,0 \pm 7,23$  meses, com um tempo mínimo de 10 dias e um máximo de 19 meses. Kirschner *et al.* (1986) descreve que ocorreram recidivas entre 7 meses e 4 anos após o episódio inicial. O animal que teve um novo episódio 10 dias após a resolução do caso anterior provavelmente não corresponde a uma verdadeira recidiva. A situação mais provável é que este animal tenha sido erradamente considerado curado.

## 5. Conclusões e perspectivas futuras

Este estudo, tratando-se de uma análise retrospectiva, tem várias limitações, sendo as mais evidentes o facto de os pacientes dos grupos de tratamento não serem escolhidos aleatoriamente.

Para além disto, a amostra reduzida e o facto de nem sempre toda a informação em análise constar nas fichas clínicas dificulta a análise estatística e a interpretação dos resultados e contribui para uma dificuldade em encontrar diferenças estatisticamente significativas.

É ainda de realçar o facto de o número de casos no estudo sem lente de contacto ser bastante superior aqueles que receberam uma lente de contacto, o que, mais uma vez, dificulta a interpretação dos resultados e contribui para uma falta de poder estatístico para encontrar diferenças.

A amostra analisada é semelhante ao referido na literatura em termos de idade e sexo. No entanto, verificou-se que a raça Bulldog Francês foi a mais representada, ao invés da raça Boxer. Esta alteração na raça mais representada pode dever-se à popularidade crescente que a raça Bulldog Francês tem conhecido no nosso país nos últimos anos.

Verificou-se que numa percentagem considerável de casos os cães tinham dermatite atópica. O prurido causado por esta afeição pode ser o elemento desencadeador da lesão inicial. A existência de doenças endócrinas e o tratamento de manutenção para a dermatite atópica com corticosteróides ou fármacos imunomoduladores, podem ser responsáveis por atrasos na cicatrização dos SCCEDs. Estas hipóteses devem ser investigadas em estudos futuros.

O desbridamento com ponta de diamante demonstrou ser uma opção terapêutica eficaz. No entanto, a aplicação de uma lente de contacto terapêutica não apresentou benefícios aparentes na cicatrização da lesão. O número de casos sem lente de contacto era bastante superior àqueles que colocaram lente e esses casos não eram escolhidos aleatoriamente, mas correspondiam aos casos mais complicados, o que poderá ter enviesado a amostra. A autora acredita que a aplicação de lente de contacto sobre a córnea apresenta benefícios na sua cicatrização, como foi constatado em vários estudos anteriores.

Futuramente, devem ser realizados estudos adicionais com amostragens maiores. Idealmente, deveria ser efetuado um estudo prospetivo com animais escolhidos aleatoriamente para os diferentes grupos terapêuticos, contendo estes grupos o mesmo número de animais. Os animais devem ser avaliados diariamente para se avaliar corretamente os tempos de resolução, algo que não se verificou neste estudo.

Devem ainda ser realizados mais estudos com o objetivo de clarificar a etiologia da lesão e definir qual o tratamento mais adequado. O desbridamento com ponta de diamante é uma

abordagem terapêutica recente e a razão para o seu sucesso ainda não foi completamente elucidada, motivo pelo qual também se devem efetuar mais estudos com esse intuito.

O diagnóstico e tratamento correto e atempado são fatores chave, uma vez que esta é muitas vezes uma doença arrastada, dolorosa e com impacto negativo na qualidade de vida no animal e do seu tutor.

## Capítulo V – Bibliografia

- Abrams, K. (2008). Multiple Punctate/Grid Keratotomy for Indolent Corneal Ulcers. *Clinician's Brief, November*, 8–10.
- Aitken, D. A., Beirouty, Z. A., & Lee, W. R. (1995). Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. *The British journal of ophthalmology*, 79, 282–289.
- Aldavood, S. J., Behyar, R., Sarchahi, A. A., Rad, M. A., Noroozian, I., Ghamsari, S. M., & Sadeghi-Hashjin, G. (2003). Effect of acetylcysteine on experimental corneal wounds in dogs. *Ophthalmic Research*, 35, 319–323.
- Bentley, E. (2005). Spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs: a review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(3), 158–65.
- Bentley, E. (2009). Treatment of Superficial Corneal Ulcers. Obtido 21 de Março de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=3954959>
- Bentley, E. (2011). It's Still There! What To Do With Non-Healing Corneas. Em *Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA* (p. 799/802). Jeju, Coreia.
- Bentley, E., Abrams, G. A., Covitz, D., Cook, C. S., Fischer, C. A., Hacker, D., ... Murphy, C. J. (2001). Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42(10), 2262–2269.
- Bentley, E., Campbell, S., Woo, H. M., & Murphy, C. J. (2002). The effect of chronic corneal epithelial debridement on epithelial and stromal morphology in dogs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 43(7), 2136–2142.
- Bentley, E., & Murphy, C. J. (2004a). Thermal cautery of the cornea for treatment of spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs and horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(2), 250–253.
- Bentley, E., & Murphy, C. J. (2004b). Topical therapeutic agents that modulate corneal wound healing. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 34(3), 623–638.
- Boisjoly, H., & Beaulieu, A. (1991). Topical Autologous Fibronectin in Patients with Recurrent Corneal Epithelial Defects [Abstract]. Obtido 19 de Maio de 2017, de [http://journals.lww.com/corneajrnl/abstract/1991/11000/topical\\_autologous\\_fibronectin\\_in\\_patients\\_with.4.aspx](http://journals.lww.com/corneajrnl/abstract/1991/11000/topical_autologous_fibronectin_in_patients_with.4.aspx)
- Bromberg, N. M. (2002). Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. *Veterinary Ophthalmology*, 5(1), 55–60.
- Brooks, D. E., & Ollivier, F. J. (2004). Matrix metalloproteinase inhibition in corneal ulceration. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 34(3), 611–622.
- Brown, S. I., Weller, C. A., & Akiya, S. (1970). Pathogenesis of ulcers of the alkali-burned cornea. *Archives of Ophthalmology*, 83(2), 205–208.
- Calel, B., & Fagerholm, P. (1987). Human Epidermal Growth Factor - the influence on the healing of surgically closed corneal wounds. *Acta Ophthalmologica*, 65(Suppl. 182), 58–61.
- Carter, R. T., Kambampati, R., Murphy, C. J., & Bentley, E. (2007). Expression of matrix metalloproteinase 2 and 9 in experimentally wounded canine corneas and spontaneous chronic corneal epithelial defects. *Cornea*, 26(10), 1213–9.
- Champagne, E. S., & Munger, R. J. (1992). Multiple punctate keratotomy for the treatment of recurrent epithelial erosions in dogs [Abstract] POR A NA DATA. Obtido 14 de Maio de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=473853>
- Chandler, H. L., Colitz, C. M. H., Lu, P., Saville, W. J. A., & Kusewitt, D. F. (2007). The role of the slug transcription factor in cell migration during corneal re-epithelialization in the dog. *Experimental Eye Research*, 84(3), 400–411.
- Chandler, H. L., Colitz, C. M. H., Miller, W. W., & Kusewitt, D. F. (2005). The Role of Tetracyclines in Healing of Canine Refractory Ulcers [Abstract]. Obtido 22 de Maio de 2017, de <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2402039>

- Chandler, H. L., Gemensky-Metzler, A. J., Bras, I. D., Robbin-Webb, T. E., Saville, W. J. a, & Colitz, C. M. H. (2010). In vivo effects of adjunctive tetracycline treatment on refractory corneal ulcers in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(4), 378–386.
- Daniele, S., Frati, L., Fiore, C., & Santoni, G. (1979). The effect of the epidermal growth factor (EGF) on the corneal epithelium in humans. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 210(3), 159–165.
- Dawson, C., Naranjo, C., Sanchez-Maldonado, B., Fricker, G. V., Linn-Pearl, R. N., Escanilla, N., ... Matas-Riera, M. (2017). Immediate effects of diamond burr debridement in patients with spontaneous chronic corneal epithelial defects, light and electron microscopic evaluation ATENÇÃO AUTORES. *Veterinary Ophthalmology*, 20(1), 11–15.
- Day, M. J., & Crispin, S. (2008). *Clinical immunology of the dog and cat* (2ª Edição). Londres, Reino Unido: Manson Publishing.
- Dees, D. D., Fritz, K. J., Wagner, L., Paglia, D., Knollinger, A. M., & Madsen, R. (2016). Effect of bandage contact lens wear and postoperative medical therapies on corneal healing rate after diamond burr debridement in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 1–8.
- Dellaert, M. M., Casey, T. a, Wiffen, S., Gordon, J., Johnson, P., Geerards, a J., ... Beekhuis, W. H. (1997). Influence of topical human epidermal growth factor on postkeratoplasty re-epithelialisation ATENÇÃO AUTORES. *The British journal of ophthalmology*, 81, 391–395.
- Dubielzig, R. R., Ketring, K. L., McLellan, G. J., & Albert, D. M. (2010). *Veterinary Ocular Pathology a comparative review* (1ª Edição). Elsevier.
- Dursun, D., Kim, M. C., Solomon, A., & Pflugfelder, S. C. (2001). Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *American Journal of Ophthalmology*, 132(1), 8–13.
- Fini, M. E., Parks, W. C., Rinehart, W. B., Girard, M. T., Matsubara, M., Cook, J. R., ... Zieske, J. D. (1996). Role of matrix metalloproteinases in failure to re-epithelialize after corneal injury ATENÇÃO AUTORES. *The American Journal of Pathology*, 149(4), 1287–302.
- Fraunfelder, F. W., & Cabezas, M. (2011). Treatment of recurrent corneal erosion by extended-wear bandage contact lens. *Cornea*, 30(2), 164–166.
- Garcia da Silva, E., Powell, C. C., Gionfriddo, J. R., Ehrhart, E. J., & Hill, A. E. (2011). Histologic evaluation of the immediate effects of diamond burr debridement in experimental superficial corneal wounds in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 14(5), 285–291.
- Garrana, R. M. R., Zieske, J. D., Assouline, M., & Gipson, I. K. (1999). Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40(6), 1266–1270.
- Gelatt, K. N. (2014). *Essentials of Veterinary Ophthalmology* (3ª Edição). Iowa, Estados Unidos da América: Wiley Blackwell.
- Gelatt, K. N., & Gelatt, J. P. (2011). *Veterinary Ophthalmic Surgery: A comprehensive step-by-step guide to all types of ophthalmic surgical techniques* (1ª Edição). Filadélfia, Estados Unidos da América: Elsevier.
- Gipson, I. K., Spurr-Michaud, S. J., & Tisdale, A. S. (1987). Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 28(2), 212–220.
- Gipson, I. K., Spurr-Michaud, S., Tisdale, A., & Keough, M. (1989). Reassembly of the anchoring structures of the corneal epithelium during wound repair in the rabbit. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 30(3), 425–434.
- Glaze, M. B. (2012). Refractory Superficial Ulcers in the Dog. Obtido 30 de Abril de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=5604078>
- Glaze, M. B. (2013). Canine Corneal Ulcers. Obtido 30 de Abril de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=6031829>
- Gordon, J. F., Johnson, P., & Musch, D. C. (1995, Março). Topical fibronectin ophthalmic solution in the treatment of persistent defects of the corneal epithelium. Chiron Vision

- Fibronectin Study Group [Abstract]. Obtido 22 de Maio de 2017, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872387>
- Gosling, A. A., Labelle, A. L., & Breaux, C. B. (2013). Management of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCEDs) in dogs with diamond burr debridement and placement of a bandage contact lens. *Veterinary Ophthalmology*, 16(2), 83–88.
- Grinninger, P., Verbruggen, A. M. J., Kraijer-Huver, I. M. G., Djajadiningrat-Laanen, S. C., Teske, E., & Boevé, M. H. (2015). Use of bandage contact lenses for treatment of spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 56(7), 446–449.
- Hanna, C., & O'Brien, J. (1960). Cell Production and Migration in the Epithelial Layer of the Lens. *Archives of Ophthalmology*, 64, 536–539.
- Hendrix, D. V. H., Ward, D. A., & Barnhill, M. A. (2001). Effects of antibiotics on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture. *American Journal of Veterinary Research*, 62(10).
- Heyworth, P., Morlet, N., Rayner, S., Hykin, P., & Dart, J. (1998). Natural history of recurrent erosion syndrome: A 4 year review of 117 patients. *The British Journal of Ophthalmology*, 82, 26–28.
- Hvenegaard, A. P., Vieira, J. E., Leandro, D. C., Góes, A. C., Safatle, A. M. V., & Barros, P. S. M. (2011). Retrospective study on clinical management of indolent ulcers in Boxer dogs. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 31(10), 910–915.
- Janssens, G. (2007). Indolent ulcers in dogs' eyes. *European Journal of Companion Animal Practice*, 17(3), 280–284.
- Jeng, B. H., & Dupps, W. J. (2009). Autologous Serum 50% Eyedrops in the Treatment of Persistent Corneal Epithelial Defects. *Cornea*, 28(10), 1104–1108.
- Joseph, K. W. H., Rubinfeld, R. S., Barry, P., & Jester, J. V. (1993). Anterior Stromal Puncture: Immunohistochemical Studies in Human Corneas. *Archives of Ophthalmology*, 111(8), 1057–1063.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2008). *Histologia Básica* (11ª edição). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.
- Kandarakis, A. S., Page, C., & Kaufman, H. E. (1984). The effect of epidermal growth factor on epithelial healing after penetrating keratoplasty in human eyes. *American Journal of Ophthalmology*, 98, 411–415.
- Khodadoust, A. A., Silverstein, A. M., Kenyon, K. R., & Dowling, J. E. (1968). Adhesion of Regenerating Corneal Epithelium: The Role of Basement Membrane. *American Journal of Ophthalmology*, 65(3), 339–348.
- Kim, K.-S., Oh, J.-S., Kim, I.-S., & Jo, J.-S. (1990). Topical fibronectin treatment in persistent corneal epithelial defects and corneal ulcers. *Korean Journal of Ophthalmology*, 4, 5–11.
- Kirschner, S. E. (1990). Persistent Corneal Ulcers: What to do when ulcers won't heal. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20(3), 627–642.
- Kirschner, S. E., Brazzell, R. K., Stern, M. E., & Baird, L. (1991). The use of topical epidermal growth factor for treatment of nonhealing corneal erosions in dogs [Abstract]. Obtido 14 de Maio de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=473735>
- Kirschner, S. E., Niyo, Y., & Betts, D. M. (1986). Idiopathic persistent corneal erosions: Clinical and pathological findings in 18 dogs [Abstract]. Obtido 14 de Maio de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=474376>
- Krohne, S. G. (2005). Canine Corneal Degeneration and Indolent Ulcer. Em *Proceeding of the North American Veterinary Conference* (pp. 694–696).
- Lance, S. E., Capone, A., SundarRaj, N., Roat, M. I., & Thoft, R. A. (1988). Diamond burring and surgical keratectomy: Morphologic comparison in the rabbit. *Archives of ophthalmology*, 106, 830–834.
- Ledbetter, E. C., & Gilger, B. C. (2013). *Veterinary Ophthalmology - AUTOR DO CAPITULO NAO E O DO LIVRO* (5ª edição). Iowa, Estados Unidos da América: Wiley-Blackwell.
- Ledbetter, E. C., Riis, R. C., Kern, T. J., Haley, N. J., & Schatzberg, S. J. (2006). Corneal ulceration associated with naturally occurring canine herpesvirus-1 infection in two adult dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(3), 376–84.
- Lourenço, M. G. M. P. C. (2013). Avaliação da osmolaridade da lágrima em cães atópicos

- com conjuntivite alérgica. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade de Lisboa.
- Maggs, D. J. (2012). How I Treat Non-Healing Corneal Ulcers. Obtido 19 de Abril de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=5352890>
- Maggs, D. J. (2013). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology* (5ª edição). Elsevier.
- Marfurt, C. F., Murphy, C. J., & Florczak, J. L. (2001). Morphology and neurochemistry of canine corneal innervation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42(10), 2242–2251.
- McLean, E. N., MacRae, S. M., & Rich, L. F. (1986). Recurrent Erosion: Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology*, 93(6), 784–788.
- Miller, W. W. (2001). Evaluation and management of corneal ulcerations: A systematic approach. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 16(1), 51–57.
- Moore, P. A. (2003). Diagnosis and management of chronic corneal epithelial defects (indolent corneal ulcerations). *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(3), 168–177.
- Morgan, R. V., & Abraams, K. L. (1994). A Comparison of Six Different Therapies for Persistent Corneal Erosions in Dogs and Cats [Abstract] POR 1994A! Obtido 16 de Maio de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=467238>
- Morreale, R. J. (2003). Corneal Diagnostic Procedures. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(3), 145–151.
- Murphy, C. J., Marfurt, C. F., McDermott, A., Bentley, E., Abrams, G. A., Reid, T. W., & Campbell, S. (2001). Spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs: Clinical features, innervation, and effect of topical SP, with or without IGF-1. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42(10), 2252–2261.
- Nishida, T., Nakagawa, S., Awata, T., Ohashi, Y., Watanabe, K., & Manabe, R. (1983). Fibronectin promotes epithelial migration of cultured rabbit cornea in situ. *Journal of Cell Biology*, 97, 1653–1657.
- Nishida, T., Ohashi, Y., Awata, T., & Manabe, R. (1983). Fibronectin: A New Therapy for Corneal Trophic Ulcer. *Archives of Ophthalmology*, 101, 1046–1048.
- O'Neill, D. G., Lee, M. M., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Sanchez, R. F. (2017). Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management. *Canine Genetics and Epidemiology*, 4(5).
- Ollivier, F. J., Brooks, D. E., Kallberg, M. E., Komaromy, A. M., Lassaline, M. E., Andrew, S. E., ... Schultz, G. S. (2003). Evaluation of various compounds to inhibit activity of matrix metalloproteinases in the tear film of horses with ulcerative keratitis ATENÇÃO AUTORES. *American Journal of Veterinary Research*, 64(9), 1081–1087.
- Pickett, J. P. (2009). Ulcerative Corneal Disease. Obtido 21 de Março de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=3944799>
- Poon, A. C., Geerling, G., Dart, J. K. G., Fraenkel, G. E., Daniels, J., & T. (2001). Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *The British Journal of Ophthalmology*, 85(10), 1188–97.
- Regnier, A., Cazalot, G., & Cantaloube, B. (2005). Topical treatment of non-healing corneal epithelial ulcers in dogs with aminocaproic acid. *The Veterinary Record*, 157(17), 510–513.
- Renwick, P. W. (2007). Treating Corneal Ulcers: To Grid Or Not To Grid. <https://doi.org/http://www.vin.com/doc/?id=3859632>
- Roberts, S. R. (1965). Superficial Indolent Ulcer of the Cornea in Boxer Dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 6, 111–115.
- Salonen, E.-M., Tervo, T., Torma, E., Tarjjanen, A., & Vaheri, A. (1987). Plasmin in tear fluid of patients with corneal ulcers: Basis for new therapy. *Acta Ophthalmologica*, 65, 3–12.
- Savage, C. R. J., & Cohen, S. (1973). Proliferation of corneal epithelium induced by epidermal growth factor. *Experimental Eye Research*, 15(3), 361–366.
- Scardovi, C., De Felice, G. P., & Gazzaniga, A. (1993). Epidermal Growth Factor in the Topical Treatment of Traumatic Corneal Ulcers. *Ophthalmologica*, 206(3), 119–124.
- Schoster, J. V. (2013). Non-healing Corneal Ulcers/Erosions in Animals. Obtido 2 de Abril de

- 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=6047895&pid=8024>
- Schultz, G., Chegini, N., Grant, M., Khaw, P., & MacKay, S. (1992). Effects of Growth Factors on Corneal Wound Healing. *Acta Ophthalmologica*, 70(Suppl. 202), 60–66.
- Sila, G. H., Morreale, R. J., Lorimer, D. W., Davidson, H. J., & Bliss, C. D. (2009). A retrospective evaluation of the diamond burr superficial keratectomy in the treatment of spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs from 2006 to 2008 [Abstract]. *Em Abstracts: 40th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Chicago, IL, USA November 4–7, 2009. Veterinary Ophthalmology 2009*, 12 (p. 404. Abstract No. 101).
- Simşek, N. A., Ay, G. M., Tugal-Tutkun, I., Başar, D., & Bilgin, L. K. (1996, Novembro). An experimental study on the effect of collagen shields and therapeutic contact lenses on corneal wound healing [Abstract]. Obtido 22 de Maio de 2017, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8899274>
- Soong, H. K., Farjo, Q., Meyer, R. F., & Sugar, A. (2002). Diamond burr superficial keratectomy for recurrent corneal erosions. *British Journal of Ophthalmology*, 86, 296–298.
- Spertus, C. B., Brown, J. M., & Giuliano, E. A. (2017). Diamond burr debridement vs. grid keratotomy in canine SCCED with scanning electron microscopy diamond burr tip analysis. Obtido 14 de Maio de 2017, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vop.12460/full>
- Sridhar, M. S., Rapuano, C. J., Cosar, C. B., Cohen, E. J., & Laibson, P. R. (2002). Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology*, 109(4), 674–679.
- Stanley, R. G., Hardman, C., & Johnson, B. W. (1998). Results of grid keratotomy, superficial keratectomy and debridement for the management of persistent corneal erosions in 92 dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 1(4), 233–238.
- Stern, G. A., Schemmer, G. B., Farber, R. D., & Gorovoy, M. S. (1983). Effect of Topical Antibiotic Solutions On Corneal Epithelial Wound Healing. *Archives of Ophthalmology*, 101, 644–647.
- Tsubota, K., Goto, E., Shimmura, S., & Shimazaki, J. (1999). Treatment of persistent corneal epithelial defect with autologous serum application. *Ophthalmology*, 106(10), 1984–1989.
- Turner, A. G., & Blogg, J. R. (1997). Multiple striate keratotomy: A treatment for corneal erosions caused by epithelial basement membrane disease. *Australian Veterinary Journal*, 75(1), 27–30.
- Turner, S. M. (2008). *Saunders Solutions in Veterinary Practice Small Animal Ophthalmology* (1ª Edição). Filadélfia, Estados Unidos da América: Elsevier.
- Vygantas, K. R. (2011). Frequently Asked questions. Obtido 30 de Abril de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=5119066>
- Wagner, L. S. (2013). Wrapping Your Paws Around Canine Corneal Disease. Obtido 20 de Março de 2017, de <http://www.vin.com/doc/?id=6646239>
- Wang, H. M., Berman, M., & Law, M. (1985). Latent and active plasminogen activator in corneal ulceration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 26(4), 511–524.
- Watanabe, K., Nakagawa, S., & Nishida, T. (1987). Stimulatory effects of fibronectin and EGF on migration of corneal epithelial cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 28(2), 205–211.
- Watté, C. M., Elks, R., Moore, D. L., & McLellan, G. J. (2004). Clinical experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in the management of canine and feline corneal disease. *Veterinary Ophthalmology*, 7(5), 319–326.
- Willeford, K. O., Miller, W. W., Abrams, K. L., & Vaughn, B. M. (1998). Modulation of proteolytic activity associated with persistent corneal ulcers in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 1(1), 5–8.
- Williams, D., & Young, A. (2014). Rate of Healing of Canine SCCED After Treatment with Either Grid Keratotomy or Diamond. Obtido 4 de Maio de 2017, de <http://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=6161491&pid=10589&>

- Williams, P. B., Crouch Jr., E. R., Crouch, E. R., & Mazaheri, M. (1999). Topical aminocaproic acid facilitates reepithelialization of persistent epithelial defects. *Current Eye Research*, 18(0271–3683), 150–157.
- Wooff, P. J., & Norman, J. C. (2015). Effect of corneal contact lens wear on healing time and comfort post LGK for treatment of SCCEDs in boxers. *Veterinary Ophthalmology*, 18(5), 364–370.
- Zieske, J. D., Takahashi, H., Hutcheon, A. E. K., & Dalbone, A. C. (2000). Activation of Epidermal Growth Factor Receptor during Corneal Epithelial Migration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(6), 1346–1355.

## Capítulo VI – Anexos

### Anexo 1 – Raças com casos de SCED reportados. Adaptado de Moore, 2003

<b>Raça</b>	<b>Número de casos reportados</b>	<b>Porcentagem de casos reportados</b>
Boxer	127	24,56%
Sem Raça Definida	57	11,03%
Caniche e cruzados de Caniche	52	10,58%
Golden Retriever	35	6,77%
Outra	32	6,19%
Corgi	27	5,22%
Labrador Retriever	20	3,87%
Springer Spaniel	19	3,67%
Pastor Alemão e cruzados de	16	3,09%
Keeshound	10	1,93%
Cocker Spaniel	10	1,93%
Schnauzer	10	1,93%
Cruzados de Terrier	9	1,74%
Lhasa Apso	8	1,55%
Airedale	7	1,35%
Boston Terrier	7	1,35%
Samoiedo	7	1,35%
Pastor Australiano	6	1,16%
Pastor de Shetland	5	0,97%
Bulldog Inglês	5	0,97%
Beagle	4	0,77%
Jack Russel Terrier	4	0,77%
Husky Siberiano	3	0,58%
Malamute do Alasca	3	0,58%
Weimaraner	3	0,58%
Bichon frisé	2	0,39%
Shih tzu	2	0,39%
Dálmata	2	0,39%
Chow Chow	2	0,39%
Yorkshire Terrier	2	0,39%
Galgo	2	0,39%
West Highland White Terrier	2	0,39%
Elkhound	2	0,39%
Silky Terrier	2	0,39%
Spitz	2	0,39%
Épagneul Breton	2	0,39%
Dandie Dinmont Terrier	1	0,19%
Cairn Terrier	1	0,19%
Cão de Montanha dos Pirenéus	1	0,19%

<b>Raça</b>	<b>Número de casos reportados</b>	<b>Porcentagem de casos reportados</b>
<b>Pinscher Miniatura</b>	1	0,19%
<b>Braco Alemão</b>	1	0,19%
<b>Cão Esquimó Americano</b>	1	0,19%
<b>Old English Sheepdog</b>	1	0,19%
<b>Maltês</b>	1	0,19%
<b>Pitbull</b>	1	0,19%

## Anexo 2 – Caracterização da amostra

Número	Ano	Nome do Animal	Raça	Idade (anos)	Sexo
1	2014	Cucas	SRD	10	Macho
2	2014	Diana	Caniche	7	Fêmea
3	2014	Erika	Boxer	9	Fêmea
4	2014	Koch	SRD	13	Macho
5	2014	Oneil	Boxer	7	Macho
6	2014	Spoon	Bulldog Francês	7	Macho
7	2014	Salsa	Golden Retriever	12	Fêmea
8	2014	Mimi	SRD	14	Fêmea
9	2014	Caju	Pequínês	5	Fêmea
10	2015	Diana	Caniche	9	Fêmea
11	2015	Jack	Jack Russel	14	Macho
12	2015	Jaime	SRD	7	Macho
13	2015	Pantufa	Pincher	9	Macho
14	2015	Namy	Bulldog Francês	7	Macho
15	2015	Sancha	SRD	15	Fêmea
16	2015	Sancha	SRD	15	Fêmea
17	2015	Blacky	Caniche	14	Fêmea
18	2015	Salsa	Golden Retriever	13	Fêmea
19	2015	Mia	Boxer	7	Fêmea
20	2015	Spoon	Bulldog Francês	9	Macho
21	2015	Happy	SRD	9	Fêmea
22	2015	Tomaz	Setter Inglês	13	Macho
23	2015	Xica	SRD	17	Fêmea
24	2015	Erika	Boxer	10	Fêmea
25	2016	Bull	Bulldog Francês	7	Macho
26	2016	Molly	Boxer	8	Fêmea
27	2016	Namy	Bulldog Francês	8	Macho
28	2016	Namy	Bulldog Francês	8	Macho
29	2016	Átila	Boxer	5	Macho
30	2016	Buddy	Pastor Belga	8	Macho
31	2016	Lolita	Caniche	10	Fêmea
32	2016	Babou	Weimaraner	9	Fêmea
33	2016	Boo	Bulldog Francês	5	Fêmea
34	2016	Nuky	Boxer	7	Macho
35	2016	Zuky	Cocker Spaniel	9	Macho
36	2016	Diego	Bulldog Francês	7	Macho
37	2017	Martim	Podengo	9	Macho
38	2017	Popper	Bulldog Francês	3	Macho
39	2017	Nico	Yorkshire	10	Macho
40	2017	Vasco	Bulldog Francês	8	Macho
41	2017	Tyson	Bulldog	5	Macho
42	2017	Tosca	Schnauzer Anão	2	Fêmea

Legenda: SRD – Sem Raça Definida

### Anexo 3 – Diagnóstico e caracterização clínica do SCCED

Nº	Olho	Localização	Úlceras córnea anteriores	Duração sinais clínicos (semanas)	Sinais clínicos	Doença concomitante	Corticosteróides ou imunomoduladores
1	OE	Lateral	Não	3	SR	Não	Não
2	OE	SR	Não	1,5	Blef, Cicl, Hip	Não	Não
3	OE	Toda a córnea	Não	2	Blef, Epif	Não	Não
4	OE	SR	Não	1	Hip, Edm	Não	Não
5	OE	SR	Não	1	SR	Não	Não
6	OE	Ventral	Não	1	SR	Atop	Não
7	OE	Lateral	Não	1	Blef, Epif, Hip	Atop, Hipot, DM	Não
8	OE	SR	Não	1,5	SR	Não	Não
9	OD	Central	Sim	1,5	SR	Não	Não
10	OE	Toda a córnea	Sim	4	Blef, Edm	Não	Não
11	OE	SR	Não	1	Blef, Edm	Não	Não
12	OD	Central	Não	44	Não	Não	Não
13	OE	Central	Não	4	Blef	Não	Sim
14	OD	SR	Não	1	SR	Não	Não
15	OD - OU	Central	Não	8	Blef	Não	Não
16	OE - OU	Central	Não	8	Blef	Não	Não
17	OE	Central	Sim	1	Blef, Epif, Hip	DM	Não
18	OD	Dorsal	Sim	2	Blef, Edm	Atop, Hipot	Não
19	OD	SR	Não	6,5	Hip, Neov	Atop	Não
20	OD	Toda a córnea	Sim	1	SR	Atop	Sim
21	OD	Central	Não	22	Hip	Não	Não

Nº	Olho	Localização	Úlceras córnea anteriores	Duração sinais clínicos (semanas)	Sinais clínicos	Doença concomitante	Corticosteróides ou imunomoduladores
22	OE	Dorsal	Não	7	Blef, Edm	Não	Não
23	OD	Toda a córnea	Não	1	Neov	Não	Não
24	OD	Toda a córnea	Sim	1	Blef, Epif	Não	Não
25	OE	SR	Não	1	Neov	Não	Não
26	OE	Lateral	Sim	1	SR	Não	Não
27	OD - OU	Central	Sim	1	SR	Não	Não
28	OE - OU	Lateral	Sim	1	SR	Não	Não
29	OD	SR	Não	2,5	Blef, Hip	Não	Não
30	OE	Laterodorsal	Não	17	Blef, Hip	Não	Não
31	OD	SR	Não	3,5	Blef, Epif	Hipot	Não
32	OE	Lateroventral	Não	1	Blef	Não	Não
33	OE	Ventral	Não	3	Blef, Hip	Atop	Não
34	OD	SR	Não	1	SR	Atop	Não
35	OD	Central	Não	1	Blef, Cicl	Atop	Sim
36	OD	Central	Não	1,5	Blef, Neov	Não	Não
37	OD	Central	Não	1	SR	Não	Não
38	OD	SR	Não	3	Blef, Cicl	Não	Não
39	OE	Central	Sim	1	SR	Não	Sim
40	OD	SR	Não	1	Hip	Atop	Não
41	OD	Medial	Sim	1	Blef, Neov	Atop	Não
42	OD	SR	Não	2	Blef, Neov	Não	Não

**Legenda:** Atop – Dermatite atópica; Blef -: Blefarospasmo; Cicl – Ciclospasmo; DM – Diabetes *mellitus*; Edm - Edema de córnea localizado; Epif – Epífora; Hip - Hiperémia conjuntival; Hipot – Hipotiroidismo; Neov – Neovascularização; Nº - Número; OD – Olho direito; OE – Olho esquerdo; SR - Sem registo

## Anexo 4 – Tratamento

Nº	Tratamento anterior	Antibiótico	Miárrico ciclopélico	Lágrima artificial	Outro tratamento	Desbridamento	Lente contacto
1	SR	Tobrex TID	Não	Navitae	Não	DBD	Sim
2	ABt e Vit. A	Tobrex TID	Atropocil TID	Navitae	Não	DBD	Sim
3	SR	Terricil TID	Atropocil BID	Navitae	AINEPO e ABPO	DBD	Não
4	C. Hiper. e lagr.	Não	Não	Navitae	C. Hiper.	DBD	Sim
5	SR	Terricil TID	Atropocil TID	Navitae	Não	DBD	Não
6	SR	Terricil TID	Atropocil TID	Não	Não	DBD	Não
7	SR	Tobrex TID	Atropocil TID	Navitae	Não	DBD	Sim
8	SR	Terricil TID	Atropocil TID	Não	Não	DBD	Não
9	SR	Terricil TID + Tobrex TID	Atropocil BID	Não	Não	DBD	Não
10	ABt e Vit. A	Tobrex TID	Atropocil TID	Navitae	Não	DBD	Sim
11	SR	Terricil TID	Atropocil TID	Navitae	Não	DBD	Não
12	SR	Terricil TID	Atropocil TID	Não	Não	DBD	Não
13	ABt, Vit. A e Cort.	Terricil BID	Atropocil BID	Não	Sim	DBD	Não
14	SR	Terricil TID	Atropocil TID	Não	Não	DBD	Não
15	M.N OE, SR outros	Tobrex TID	Atropocil TID	Bepanthene	Não	DBD	Sim
16	M.N OE, SR outros	Tobrex TID	Atropocil TID	Bepanthene	Não	DBD	Sim
17	SR	Terricil TID	Atropocil TID	Navitae	Não	DBD	Sim
18	SR	Terricil TID	Atropocil TID	Não	C. Hiper	DBD	Não
19	ABt	Tobrex TID	Atropocil TID	Navitae	AINEPO e ABPO	DBD	Não
20	SR	Terricil TID	Atropocil TID	Não	Sim	DBD	Não
21	SR	Terricil TID	Atropocil BID	Não	Não	DBD	Não

Nº	Tratamento anterior	Antibiótico	Midriático cicloplégico	Lágrima artificial	Outro tratamento	Desbridamento	Lente contacto
22	ABt, Vit. A e lagr.	Terrcil TID	Atropocil TID	Não	C. Hiper.	DBD	Não
23	Midr., ABt, e lagr.	Tobrex BID	Atropocil TID	Navitae	Não	DBD	Não
24	Midr., ABt, e lagr.	Terrcil BID + Tobrex TID	Atropocil BID	Navitae	Não	DBD	Não
25	SR	Terrcil TID	Atropocil TID	Navitae	Não	Zaragatoa	Não
26	SR	Tobrex TID	Atropocil TID	Navitae	Não	DBD	Sim
27	SR	Tericil TID + Floxedol TID	Atropocil TID	Não	Não	DBD	Não
28	SR	Tericil TID + Floxedol TID	Atropocil TID	Não	Não	DBD	Não
29	ABt, Midr. e AINeT	Terrcil BID + Oftacilox BID	Atropocil BID	Navitae	AINeT	DBD	Sim
30	AINePO, ABt e lágr.	Tobrex TID	Atropocil TID	Bepanthene	Não	DBD	Não
31	ABt, AINeT e Vit. A	Clorocil TID	Atropocil TID	Opticol	Não	DBD	Não
32	SR	Terrcil BID	Atropocil BID	Não	Não	DBD	Não
33	SR	Terrcil TID	Não	Não	Não	DBD	Não
34	SR	Terrcil TID	Atropocil BID	Não	Não	DBD	Não
35	SR	Terrcil TID	Atropocil TID	Optico	Sim	DBD	Não
36	2 DBD	Tobrex TID	Atropocil TID	Bepanthene	ABPO	DBD	Sim
37	SR	Terrcil BID	Não	Não	Não	DBD	Não
38	ABt, Vit. A. e Acet.	Oflox TID	Atropocil TID	Navitae	Tram.	DBD	Não
39	SR	Terrcil TID + Floxedol TID	Cicloplegicedol TID	Não	Sim	DBD	Não
40	SR	Terrcil BID	Atropocil BID	Não	Não	DBD	Não
41	Midr., ABt e AINeT	Terrcil BID + Tobrex BID	Não	Não	Não	DBD	Não
42	Midr., ABt e lagr.	Terrcil TID	Atropocil BID	Navitae	Não	DBD	Não

**Legenda:** ABPO – Antibiótico oral; ABt – Antibiótico tópico; Acet. – Acetilcisteína tópica; AINEPO – Anti-inflamatório não esteroide oral; AINeT – Anti-inflamatório não esteroide tópico; BID – Duas vezes ao dia; C. Hiper. – Colírio Hipertónico; Cort. – Corticosteróide tópico; DBD – Desbridamento ponta diamante; Lagr. – Lágrima artificial; Midr. – Midriático cicloplégico; MN – Membrana nictitante; TID – Três vezes ao dia; Tram. – Tramadol; Vit. A – Vitamina A tópica

## Anexo 5 – Reavaliações 1 a 3

Nº	Dia R1	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R2	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R3	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?
1	12	Sim	Sim	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	5	Não	Sim	Não	13	Não	NA	Não	18	Sim	NA	Não
3	2	Não	NA	Não	5	Não	NA	Não	10	Não	NA	DBD
4	8	Sim	Sim	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	7	Não	NA	Não	13	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA
6	7	Não	NA	Não	14	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA
7	4	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	8	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	6	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	7	Sim	Sim	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	8	Não	NA	Não	16	Não	NA	DBD	36	Sim	NA	Não
12	11	Não	NA	Não	18	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA
13	7	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14	16	Não	NA	Não	36	Não	NA	DBD	45	Sim	NA	Não
15	12	Não	Não	Não	22	Não	NA	Não	37	Não	NA	DBD e len
16	12	Não	Sim	Não	12	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA
17	10	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	13	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19	3	Não	NA	DBD e len	4	Não	Não	Len	7	Não	Sim	Não
20	7	Não	NA	Não	13	Não	NA	Não	21	Sim	NA	Não
21	10	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Nº	Dia R1	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R2	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R3	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?
22	9	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
23	4	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
24	10	Não	NA	DBD	17	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA
25	6	Não	NA	Não	11	Não	NA	QG e <i>flap</i> MN	14	Não	NA	Remoção tarsorrafia
26	9	Sim	Sim	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
27	10	Não	NA	DBD	NA	Não	NA	DBD	41	Não	NA	DBD
28	10	Sim	NA	DBD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
29	9	Não	Sim	DBD	15	Não	NA	Não	22	Sim	NA	Não
30	8	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
31	21	Não	NA	DBD e len	32	Não	Sim	Não	48	Sim	Sim	Não
32	9	Não	NA	DBD e len	23	Sim	Sim	Não	NA	NA	NA	NA
33	14	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
34	7	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
35	10	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
36	7	Sim	Não	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
37	5	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
38	8	Não	Não	Não	15	Não	NA	DBD	22	Sim	NA	Não
39	5	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
40	7	Não	NA	Não	13	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA
41	6	Não	NA	Não	10	Não	NA	DBD	15	Não	NA	Não
42	8	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

**Legenda:** Len – Lente; MN – Membrana nictitante; NA – Não aplicável; QG – Queratotomia em grelha; R – Reavaliação

## Anexo 6 – Reavaliações 4 a 7

Nº	Dia R4	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R5	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R6	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R7	Resolvido?
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	DBD	NA	NA
3	15	Não	NA	Não	21	Não	NA	Não	27	NA	NA	NA	34	Sim
4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Não	NA	NA	NA	NA
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15	44	Não	Não	Não	60	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA
16	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19	12	Sim	Sim	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
20	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
21	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Nº	Dia R4	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R5	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R6	Resolvido?	Mantinha lente de contacto?	Novo procedimento?	Dia R7	Resolvido?
22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
23	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
24	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
25	20	Não	NA	Não	28	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA
26	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
27	54	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
28	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
29	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
30	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
31	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
32	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
33	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
34	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
35	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
36	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
37	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
38	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
40	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
41	21	Sim	NA	Não	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
42	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

**Legenda:** Len – Lente; MN – Membrana nictitante; NA – Não aplicável; QG – Queratotomia em grelha; R – Reavaliação

## Anexo 7 – Resolução e Recidivas

Número	Dias até resolução	Desbridamentos	Lente contacto	Outro procedimento cirúrgico	Recidiva	Mesmo olho?	Tempo cura-recidiva (dias)	Tempo cura-recidiva (meses)
1	12	1 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
2	18	1 diamante	Sim	Não	Sim	Sim	581	19
3	34	2 diamante	Não	Não	Sim	Não	571	17
4	8	1 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
5	13	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
6	14	1 diamante	Não	Não	Sim	Não	194	6
7	5	1 diamante	Sim	Não	Sim	Não	203	6
8	8	1 diamante	Não	Não	Sim	Sim	10	0,23
9	6	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
10	7	1 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
11	36	2 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
12	18	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
13	7	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
14	45	2 diamante	Não	Não	Sim	Sim	356	12
15	60	2 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
16	12	1 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
17	10	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
18	13	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
19	12	2 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
20	21	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
21	10	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA

Número	Dias até resolução	Desbridamentos	Lente contacto	Outro procedimento cirúrgico	Recidiva	Mesmo olho?	Tempo cura-recidiva (dias)	Tempo cura-recidiva (meses)
22	9	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
23	4	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
24	17	2 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
25	28	1 zaragatoa	Não	QG + flap MN	Não	NA	NA	NA
26	9	1 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
27	54	4 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
28	21	2 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
29	22	1 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
30	8	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
31	48	2 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
32	23	2 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
33	14	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
34	7	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
35	10	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
36	7	3 diamante	Sim	Não	Não	NA	NA	NA
37	5	1 diamante	Não	Não	Não	NA	NA	NA
38	21	2 diamante	Não	Não	NA	NA	NA	NA
39	5	1 diamante	Não	Não	NA	NA	NA	NA
40	13	1 diamante	Não	Não	NA	NA	NA	NA
41	21	2 diamante	Não	Não	NA	NA	NA	NA
42	8	1 diamante	Não	Não	NA	NA	NA	NA

**Legenda:** MN – Membrana nictitante; NA – Não aplicável; QG – Queratotomia em grelha