



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**TERAPÊUTICA DA CERATOCONJUNTIVITE SECA CANINA:
Revisão Bibliográfica**

Lara Regina Pontes Cury

Orientador(a): Prof^a Dr^a Paula Diniz Galera

BRASÍLIA-DF
OUTUBRO/2021



LARA REGINA PONTES CURY

**TERAPÊUTICA DA CERATOCONJUNTIVITE SECA CANINA:
Revisão Bibliográfica**

Trabalho de conclusão de curso de
graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

Orientador(a): Prof^a Dr^a Paula Diniz Galera

BRASÍLIA-DF
OUTUBRO/2021

Cury, Lara R. Pontes

Terapêutica da Ceratoconjuntivite Seca Canina: Revisão Bibliográfica/Lara Regina Pontes Cury; orientação de Paula Diniz Galera. – Brasília, 2021.

38 p.

Trabalho de conclusão de curso de graduação – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2021.

Nome do Autor: Lara Regina Pontes Cury

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Terapêutica da Ceratoconjuntivite Seca Canina: Revisão Bibliográfica.

Ano: 2021

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



Lara Regina Pontes Cury

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: CURY, Lara R. Pontes

Título: Terapêutica da Ceratoconjuntivite Seca Canina: Revisão Bibliográfica.

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Aprovado em 20/10/2021

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Paula Diniz Galera,

Instituição: FAV/UnB

Assinatura: 

Julgamento: Aprovada

M.V., MSc. Rômulo Vitelli Rocha Peixoto

Instituição: FAV/UnB; Doctor Vet Núcleo de Especialidades Veterinárias

Assinatura: 

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Fábio L. Da Cunha Brito

Instituição: Faculdade Quallitas/ Fábio Brito Oftalmologia Veterinária

Assinatura: 

Julgamento: Aprovada

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Wanda e Ney, dedico toda a minha trajetória. Somente seu amor incondicional pôde me mostrar tudo o que eu posso ser capaz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Wanda Pontes e Ney Cury, a quem dedico todas as minhas vitórias. Seu amor incondicional e todo suporte me incentivaram a nunca desistir dos meus objetivos e tornam possível que eu sempre os realize. Aos meus irmãos, Alyne Cury e Fábio Cury, agradeço por serem meus melhores amigos e maiores incentivadores do meu crescimento profissional. O motivo de toda a minha dedicação é, e sempre será, o meu amor por vocês quatro.

Agradeço ao meu companheiro de vida, Wallysson Aniceto. Obrigada por admirar em mim qualidades que até eu mesma desconheço. Seu incentivo e parceria são fundamentais para que eu busque sempre dar o meu melhor, além de ser um exemplo diário de resiliência e superação.

Agradeço aos anos de companheirismo e amizade dos meus colegas de curso Bárbara Alabarse, Juliana Martins, Mylena Silva, Bruno Mendes e Paulo Filho que tornaram os dias da rotina mais leves e descontraídos e os dias de estudos mais fáceis e descomplicados.

Agradeço aos docentes que fizeram parte especial da minha formação. Fundamentalmente a Prof^a Dr^a Paula Diniz Galera pela excelente orientação e incentivo ao crescimento científico e profissional. Agradeço ao Prof. Dr. Eduardo Maurício Mendes de Lima por me apresentar ao mundo da iniciação científica e pela amizade presente desde o início da graduação. Agradeço ao Prof Dr. Mário Sérgio Almeida Falcão por instigar em mim o amor à cirurgia e pelo incentivo quando eu mesma duvidei da minha capacidade.

Agradeço à equipe SIVET - Suporte Intensivo Veterinário pelos ensinamentos transmitidos durante todo o período de estágio, em especial as médicas veterinárias Rita Serrão Liaffa e Andreza Heloisa dos Santos por me acolherem e me incentivarem a me tornar uma profissional de excelência.

Agradeço à equipe Doctor Vet, especialmente aos cirurgiões Rômulo Vitelli Rocha Peixoto e Maria Luiza de Melo Dias por reafirmarem todo meu amor pelo centro cirúrgico.

Agradeço à equipe do Hospital Veterinário da Universidade de Brasília que se tornou meu segundo lar por muitos anos durante a graduação.

E por fim, agradeço a todos os pacientes que com muito amor cuidei e me dediquei, animais que me ensinaram o dom da empatia e compaixão. E as minhas filhas animais, Bella e Juju, que por algumas vezes se tornaram pacientes e me ensinaram a me colocar no lugar de cada tutor que confia seu maior amor a um médico veterinário.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. TERAPÊUTICA DA CERATOCONJUNTIVITE SECA.....	15
2.11 Lacrimomiméticos.....	15
2.2 Lacrimoestimulantes.....	17
2.3 Terapia Anti-Inflamatória.....	20
2.4 Produtos Derivados Do Sangue.....	21
2.5 Ácidos Graxos.....	23
2.6 Células Troncos.....	24
2.7 Terapias Cirúrgicas.....	25
3. CONCLUSÕES.....	29
4. REFERÊNCIAS.....	30

RESUMO

A ceratoconjuntivite seca (CCS) é uma doença comum nos cães caracterizada pela ausência ou redução das secreções lacrimais. Pode ser classificada em duas categorias: qualitativa ou quantitativa. Ambas podem desencadear uma inflamação da conjuntiva e da córnea, dor ocular, doença corneana progressiva e redução da visão. Seu tratamento é contínuo e baseia-se no restabelecimento e manutenção da homeostase do sistema da superfície ocular. Os pacientes podem se beneficiar de diferentes protocolos terapêuticos tais como o uso de lacrimomiméticos que aumentam a estabilidade lacrimal ajudando na retenção da umidade ocular, lacrimoestimulantes para a promoção de secreção de lágrimas, ácidos graxos que desempenham papel na síntese de meibum e bloqueiam a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias, produtos derivados do sangue baseando-se nos fatores de crescimento de promoção epitelial, células tronco devido a capacidade de auto renovação. Casos refratários ao tratamento podem eventualmente se beneficiar de terapias cirúrgicas que incluem as técnicas de transposição de ducto parotídeo, transplantes glandulares e a oclusão da puncta lacrimal.

Palavras-chave: ceratoconjuntivite seca, superfície ocular, oftalmologia, cães.

ABSTRACT

Keratoconjunctivitis sicca (CCS) is a common disease in dogs characterized by the absence or reduction of tear secretions. It can be a qualitative or quantitative deficiency. Both can trigger conjunctival and corneal inflammation, eye pain, progressive corneal disease, and reduced vision. Its treatment is continuous and is based on the restoration and maintenance of homeostasis of the ocular surface system. Patients can benefit from different therapeutic protocols such as the use of tear mimetics that increase tear stability and help to retain moisture in the eye, tear stimulants to promote tear secretion, fatty acids that play a role in meibum synthesis and block gene expression of pro-inflammatory cytokines, blood products based on epithelial promoting growth factors, stem cells due to selfrenewal capacity. Cases refractory to treatment may eventually benefit from surgical therapies that include parotid duct transposition techniques, gland transplants, and lacrimal puncta occlusion.

Keywords: keratoconjunctivitis sicca, ocular surface, ophthalmology, dogs.

1. INTRODUÇÃO

A ceratoconjuntivite seca (CCS), também denominada síndrome do olho seco, é uma doença comum nos cães, caracterizada pela ausência ou redução das secreções lacrimais. Cursa com dessecação e inflamação da conjuntiva e da córnea, desencadeando dor ocular, doença corneana progressiva e redução da visão (ELIZABETH, 2021). Por ser uma das principais causas de morbidade ocular no homem, pesquisas constantes são realizadas e os cães são considerados excelentes modelos animais para a compreensão desta afecção (SEBBAG; MOCHEL, 2020).

São causas determinantes mais comuns de CCS nos cães e nos humanos as reações imunomediadas que afetam as glândulas lacrimal e meibomianas e as células caliciformes conjuntivais, causando inflamação da superfície ocular (SGRIGNOLI et al., 2019). Nos humanos, a Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune que afeta a qualidade da lágrima em que, assim como nos cães, a glândula lacrimal é infiltrada por uma população predominantemente linfocítica de células T CD3+ (WILLIAMS, 2018).

No entanto, outras causas de ceratoconjuntivite seca são descritas nos cães tais como doenças infecciosas a exemplo da cinomose canina, a toxoplasmose e a leishmaniose; fármacos como sulfonamidas ou atropina; causas congênitas relatadas em raças miniaturas como a hipoplasia acinar e a dermatose ictiosiforme em cães da raça Cavalier King Charles Spaniels. Ademais, outros contribuintes associados causalmente com a CCS canina abrangem a protrusão da glândula lacrimal da terceira pálpebra, as doenças orbitárias traumáticas ou inflamatórias, a perda de inervação parassimpática para as glândulas lacrimais e a perda de inervação sensorial na superfície ocular. Pode decorrer, ainda, em manifestação secundária às doenças metabólicas sistêmicas, como hipotireoidismo, diabetes mellitus e doença de Cushing (ELIZABETH, 2021). Sem uma adequada lubrificação, a integridade estrutural e a transparência da córnea é facilmente perdida. A deficiência na lubrificação ocular pode ser caracterizada por uma diminuição quantitativa na camada aquosa do filme lacrimal ou, ainda, uma deficiência qualitativa na composição das lágrimas (ZULIM et al., 2018).

O filme lacrimal é crucial para manutenção da saúde da superfície ocular sendo fonte primária de oxigênio para a córnea, fonte de proteínas antimicrobianas protetoras, responsável pela lubrificação e pela remoção de detritos. Consiste em três camadas funcionais estruturais consistindo de componentes lipídicos, aquoso e mucina. A camada lipídica é secretada pelas glândulas tarsais, ou meibomianas, e fornece um componente oleoso evitando-se a evaporação do filme lacrimal. O componente aquoso é secretado pelas glândulas lacrimais e pela glândula da terceira pálpebra atendendo as necessidades metabólicas da córnea avascular sendo fonte glicose, eletrólitos, oxigênio e água. O muco, terceiro componente, é produzido pelas células caliciformes e formam uma barreira densa no glicocálice impedindo a entrada de patógenos e lubrificando a superfície ocular diminuindo assim as forças de cisalhamento e aumentando a propagação, estabilidade e coerência das lágrimas aquosas. (ELIZABETH, 2021).

A instabilidade do filme lacrimal com ressecamento e inflamação caracteriza a doença ocular por deficiência de mucina (MOORE et al., 2001). Já a deficiência de lipídios do filme lacrimal leva ao aumento da perda de lágrima por evaporação (WILLIAMS, 2008).

Em humanos, ambas deficiências irão causar um estado hiper evaporativo do filme lacrimal, induzindo uma hiperosmolaridade lacrimal, seja ela por uma secreção lacrimal reduzida, em condições de evaporação normal do olho, ou ainda causada por uma evaporação excessiva. O estado de hiperosmolaridade lacrimal desencadeia uma cascata de sinalização dentro das células epiteliais de superfície levando a liberação de mediadores inflamatórios e proteases, causando perda de células caliciformes e células epiteliais, bem como danos ao glicocálice epitelial. Além disso, o dano na superfície ocular é reforçado pelo recrutamento de células T ativadas (CRAIG et al., 2017). Embora no homem a leitura de osmolaridade mais alta seja consistente com a doença do olho seco, nos cães já foi demonstrada uma redução da osmolaridade lacrimal, sendo necessário, portanto, estudos que avaliem com mais precisão a utilidade da osmolaridade da lágrima, especialmente para o diagnóstico de olho seco (LEONARD et al., 2019).

Esse recrutamento de células T ativadas inicia-se com uma resposta imune inata na superfície ocular, que é uma defesa generalizada de primeira linha e induz inflamação aguda localizada (PERIMAN et al., 2020). Nessa primeira resposta há a

liberação, no epitélio corneano e conjuntival, de mediadores pró inflamatórios como as quimiocinas e citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6), que atraem células T ao induzirem uma ativação e maturação de células apresentadoras de antígenos. Estas células migrarão para o linfonodo regional para se diferenciarem e recrutarem células T efetoras (TH, TH2, TH17 e Tregs) (LI et al., 2006).

As células TH1 e TH17, especialmente, são as células linfocitárias primárias relacionadas ao dano à superfície ocular, pois ao liberarem citocinas, alteram o equilíbrio normal repercutindo em dano epitelial e disfunção lacrimal. Isto provoca uma resposta imune, iniciando um ciclo de auto-perpetuação da inflamação envolvido na patogênese da doença do olho seco. Além disso, infiltração de células T na glândula lacrimal e na conjuntiva, e a amplificação da liberação de citocinas inflamatórias, são características da inflamação crônica. A resolução da inflamação é controlada por processos imunorreguladores e a perda dos mecanismos homeostáticos da unidade funcional lacrimal pode levar à desregulação das respostas imunes naturais. A perda dos mecanismos homeostáticos está relacionada a diversas condições sistêmicas, incluindo anormalidades hormonais, medicamentos sistêmicos e tópicos, estresse ocular preexistente, hábitos de vida e condições ambientais (PERIMAN et al., 2020).

Sendo assim, os principais elementos que podem contribuir para o processo fisiopatológico incluem instabilidade do filme lacrimal, hiperosmolaridade, inflamação e dano da superfície ocular (CRAIG et al., 2017).

No olho seco humano sabe-se que a infiltração de células T inflamatórias ocorre independente de uma resposta autoimune sistêmica, portanto as terapias anti-inflamatórias tópicas, em quaisquer que sejam as causas, são benéficas (STERN et al., 2002).

Além disso, na CCS há um mecanismo inflamatório das citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF α e CD4) que podem ser produzidas tanto por linfócitos que infiltram a superfície ocular, quanto pelas próprias células da superfície ocular e o tratamento com células tronco pode reduzir os níveis de mediadores pró-inflamatórios ao promover a liberação de moléculas bioativas que suprimem CD4, IL-1, IL-6 e TNF α (SGRIGNOLI et al., 2019).

O tratamento para a ceratoconjuntivite seca imunomediada é contínuo. Além disso, o tratamento à base de lubrificação com lágrimas artificiais, pomadas e

pellets de liberação sustentada são apenas paliativos e podem ter eficácia limitada (STERN et al., 2002). Por isso, a busca por novas terapias é alvo de pesquisas constantes. Os pacientes podem se beneficiar de diferentes regimes terapêuticos, mas o tratamento de CCS deve ser dirigido para restabelecimento e manutenção da homeostase do sistema da superfície ocular que foi rompido em consequência do círculo vicioso da doença (BAEYENS et al., 2012).

2. TERAPÊUTICA DA CERATOCONJUNTIVITE SECA

2.1 Lacrimomiméticos

Os lubrificantes oculares, ou lacrimomiméticos, aumentam a estabilidade da lágrima para reduzirem a perda de lágrimas por evaporação e ajudar na retenção da umidade ocular (NASSIRI et al., 2017). Visam uma melhora no estado fisiológico da superfície ocular, fornecendo um alívio sintomático (WALSH; JONES, 2019). No entanto, existem limitações no uso das formulações de lágrimas artificiais.

A composição complexa das lágrimas naturais não pode ser completamente substituída, assim como a integridade da estrutura lipídica, aquosa e mucosa não são totalmente reproduzidas por esses componentes artificiais (DOGRU et al., 2013). A natureza crônica da doença olho seco pode exigir o uso de doses múltiplas durante um longo período, e qualquer gota administrada em formato multidoso deve ter algum mecanismo para manter a esterilidade do conteúdo durante o período de uso pretendido. Para isso, as preparações tópicas podem conter conservantes, e há evidências que demonstram efeitos adversos destas substâncias sobre a superfície ocular (WALSH; JONES, 2019).

Os lacrimomiméticos são formulados a partir de uma solução tamponada hipotônica ou isotônica contendo aditivos (por exemplo, eletrólitos, surfactantes e alguns tipos de agentes de viscosidade) para aumentar ou substituir o filme lacrimal. Os agentes viscosos usados em lágrimas artificiais incluem carboximetilcelulose, álcool polivinílico, polietilenoglicol, propilenoglicol e hidroxipropil-guar (HPguar). Já os aditivos lipídicos, como o óleo mineral, visam reduzir a evaporação do filme lacrimal (NASSIRI et al., 2017).

A carboximetilcelulose de sódio é um polímero aniônico solúvel em água, que ao se ligar à superfície celular propicia redução da perda de água e promove o crescimento de células epiteliais para fornecer osmoproteção (GARRETT et al., 2007). A associação da carboximetilcelulose sódica com o glicerol (Optive®) pode resultar em melhor conforto e redução dos sinais clínicos de CCS, além de melhorar significativamente todos os estágios da doença (leve, moderado e grave) (BUCHHOLZ et al., 2008).

O hidroxipropil-guar (HPG) é utilizado combinado com o polietilenoglicol 400 (PEG), propilenoglicol (PG) e também inclui sorbitol e borato (ARAÚJO; GALERA, 2016). Essas formulações oftálmicas podem ser preparadas em um pH neutro e permanecem líquidas no frasco para facilitar a dosagem. Ao ser aplicada no olho, cujo pH se encontra entre 7 – 8, há formação de um gel, fornecendo uma maior lubrificação e maior tempo de retenção no olho (PETRICEK et al., 2008). Quando comparadas as formulações de hidroxipropil guar/polietilenoglicol/propilenoglicol (HPG/PEG/PG) com um colírio osmoprotetor de carboximetilcelulose/glicerina (O/CMC), demonstrou-se que em ambos os tratamentos do estudo diminuíram a pontuação total de coloração da superfície ocular com fluoresceína e lisamina verde, indicando melhora dos sinais de olho seco relatados pelos pacientes (LABETOUILLE et al., 2017).

Os lubrificantes poliméricos sintéticos comumente usados são carbômero (ácido poliacrílico) e povidona (polivinilpirrolidona). As povidonas são polímeros lineares com propriedades mucinomiméticas e apresentam um bom tempo de retenção (ARAÚJO; GALERA, 2016).

O hialuronato de sódio é um glicosaminoglicano presente nas lágrimas naturais que possui propriedades anti-inflamatórias, promove a cicatrização de feridas epiteliais da córnea ao estimular a migração, adesão e proliferação celular, e tem um tempo de residência relativamente longo na superfície ocular (SCHMIDL et al., 2015). Além disso, causa melhor conforto exigindo um menor número de instilações tópicas, comparativamente ao carbômero (BAEYENS et al., 2012).

Uma vez bem elucidado o papel da osmolaridade na patogênese da doença do olho seco nos humanos, é possível que substitutos da lágrima hipotônicos possam corrigir a hiperosmolaridade. Em contextos clínicos os colírios hipotônicos de hialuronato de sódio a 0,1% parecem ter melhor efeito terapêutico quando comparados aos colírios convencionais isotônicos do mesmo produto. Todavia, os substitutos hipotônicos possuem uma persistência limitada no olho e a expectativa é de que osmoprotetores tragam efeitos mais benéficos aos pacientes (LEE; JI; YOON, 2014), verificando-se redução da hiperemia conjuntival mediante uso de carboximetilcelulose associada a osmoprotetores (GUILLON et al., 2010).

Os osmólitos orgânicos, ou também conhecidos como solutos compatíveis, podem ser classificados como aminoácidos (glicina, betaína, prolina, taurina),

polióis (glicerol, eritritol, inosítois, sorbitol), pequenos carboidratos (trealose), metilaminas/solutos de metilsulfônio (L- carnitina) ou ureia (BAUDOUIN et al., 2013). A L-carnitina e o eritritol protegem as células da córnea contra o estresse osmótico. A betaína suprime a expressão, produção e ativação de metaloproteinases, que em ambiente hiperosmótico tem sua produção aumentada (ARAÚJO; GALERA, 2016).

A utilização de diferentes formulações de lágrimas artificiais é eficaz no alívio dos sinais clínicos, verificado pela melhora nos resultados dos três testes de avaliação de olho seco: a osmolaridade lacrimal, Teste da Lágrima de Schirmer e Tempo de Ruptura Lacrimal (ÇÖMEZ et al., 2013). Contudo, é de grande importância enfatizar que os lacrimomiméticos são prescritos apenas como adjuvantes até que a produção normal de lágrimas seja restaurada (ARAÚJO; GALERA, 2016).

2.2 Lacrimoestimulantes

Os lacrimoestimulantes incluem duas categorias de agentes terapêuticos: os colinérgicos e os imunomoduladores (ELIZABETH, 2021). Sabendo o papel da inflamação na patogênese da CCS, a modulação da resposta imune subjacente é mais eficaz no tratamento da CCS do que o uso frequente de lágrimas artificiais (KUNERT, 2000).

A ciclosporina A (CsA) é um derivado do fungo *Tolypocladium inflatum* que atua como um imunossupressor e quando administrada topicamente atua como um imunomodulador (DREW et al., 2018). Os mecanismos imunossupressores da CsA se relacionam com a ligação de proteínas nucleares específicas necessárias para o início da ativação das células T evitando, assim, a produção de citocinas inflamatórias por essas células, interrompendo processos imunomediados (MOORE et al., 2001). Para tal, a CsA afeta a atividade das células T bloqueando a atividade da calcineurina, e na presença de CsA as células T não produzem interleucina 2 (IL-2). Além disto, a CsA aumenta quantitativamente a produção do

filme lacrimal (NASSIRI et al., 2017). A capacidade da CsA de estimular a produção de lágrimas em cães está bem documentada (ELIZABETH, 2021).

Em cães, demonstrou-se que a CsA diminui os infiltrados linfocíticos da glândula conjuntival e lacrimal e alguns benefícios adicionais da ciclosporina tópica foram observados como a redução da conjuntivite mucopurulenta, a rápida cicatrização de úlceras da córnea refratárias, e a redução da dependência de tratamentos tópicos frequentes de CCS (KASWAN, 1989).

Em vista disso, um dos estimuladores de lágrima mais comumente usado para o tratamento de KCS em cães é a CsA, administrado topicamente nas concentrações de 0,2% a 1% ou 2% (nestes, em solução à base de óleo). No entanto, em alguns pacientes a irritação tópica e a falha em retornar a produção de lágrimas aos níveis normais é fator limitante da eficácia desta medicação (BERDOULAY et al., 2005).

O tacrolimus é um antibiótico macrolídeo isolado de *Streptomyces tsukubaensis* com efeitos semelhantes aos da CsA e incluem uma combinação de imunossupressão local, proliferação de células calciformes, supressão da apoptose de células lacrimais e ação anti-inflamatória (ZULIM et al., 2018). Vários estudos demonstraram a eficácia do tacrolimus (sistêmico ou colírio tópico composto a 0,03%) na melhora dos sinais e sintomas de olho seco, especialmente associado à síndrome de Sjögren no homem (NASSIRI et al., 2017). Cães com CCS foram tratados com sucesso mediante aplicação tópica de tacrolimus a 0,02% (BERDOULAY et al., 2005).

Comparando-se a eficácia da instilação tópica de tacrolimus e da ciclosporina em cães, nota-se que não há diferença quanto aos resultados do Teste da Lágrima de Schirmer quanto ao aumento da secreção lacrimal (HENDRIX et al., 2011). No entanto, o tacrolimus demonstrou ser 10-100 vezes mais potente do que o CsA em sua capacidade de inibir linfócitos T citotóxicos e produção de IL-2, IL-3 e gama IFN *in vitro*, e foi demonstrado que o tacrolimus penetra na pele melhor do que a ciclosporina *in vitro*, presumivelmente devido ao seu menor tamanho molecular e menor natureza lipofílica (BERDOULAY et al., 2005).

Pimecrolimus é um derivado da ascomicina que interfere seletivamente na ativação de células T e inibe a produção de citocinas inflamatórias através da inibição de calcineurina, mesmo mecanismo de ação molecular da CsA. Sua

formulação a 1% é altamente eficaz no alívio dos sinais clínicos de KCS em cães no que diz respeito à secreção lacrimal e inflamação da superfície ocular (OFRI et al., 2009).

No entanto, prolongar seu tempo de contato na superfície ocular deve ser uma estratégia aplicável para o tratamento para a CCS devido a sua alta hidrofobicidade. Para tal, apresenta-se um novo polímero para formar micelas poliméricas de tamanho nano. As micelas poliméricas ultra pequenas, via endocitose, aumentam a permeabilidade desse fármaco. Uma vez que a barreira epitelial da córnea, incluindo junções estreitas e estrutura em várias camadas, limita a absorção e o movimento do fármaco, a natureza da formulação é um fator importante que influencia a tolerância, disponibilidade e perfil de eliminação do pimecrolimus (YINGFANG et al., 2016).

Sirolimus é uma lactona macrocíclica derivada da bactéria *Streptomyces hygroscopicus*, sendo estruturalmente semelhante ao tacrolimus, e liga-se à mesma imunofilina intracelular (FKPB12). No entanto, não leva à inibição de calcineurina. Em vez disso, o sirolimus liga à proteína quinase serina/treonina intracelular alvo da rapamicina em mamíferos (MTOR) e, quando inibida, a via MTOR resulta na diminuição da função das células T e B, bem como a regulação negativa de citocinas associadas e fatores de crescimento celular necessários para a ativação e proliferação de células imunes (SPATOLA et al., 2018).

O uso do Sirolimus possui uma limitação devido às suas características físico-químicas. O sirolimus é praticamente insolúvel em água, produz alta lipossolubilidade e não contém grupos ionizáveis, e é instável em meios iônicos. Além disso, possui baixa permeação na córnea e só é promissor para distúrbios da superfície ocular (LINARES-ALBA et al., 2016).

No entanto, nanocarreadores farmacêuticos, como lipossomas, micelas, nanoemulsões, nanopartículas poliméricas e muitos outros, devem permitir a biodisponibilidade dos fármacos, com um perfil de liberação específico. Lipossomas contendo 1 mg/mL de sirolimus aplicado subconjuntivamente aumenta a produção lacrimal bem como a estabilidade do filme lacrimal. Clinicamente, observa-se melhora da secreção, congestão e vascularização conjuntivais (LINARES-ALBA et al., 2016).

Apesar de estudos demonstrarem resultados positivos preliminares em relação à utilidade de solução tópica de sirolimus a 0,02% de base aquosa, ainda são necessários mais estudos para entender seu papel como uma terapia médica em potencial (SPATOLA et al., 2018).

Nos casos de ceratoconjuntivite seca neurogênica é improvável que haja resposta a terapias com imunomoduladores, sendo a pilocarpina o fármaco de eleição. A pilocarpina é um parassimpaticomimético de ação direta com estimulação inespecífica do sistema nervoso parassimpático, incluindo as glândulas lacrimais (MATHEIS et al., 2012). Ao aumentar o número de células caliciformes, a pilocarpina oral aumenta a secreção de muco melhorando a função do epitélio conjuntival, independente da camada aquosa do filme lacrimal (NASSIRI et al., 2017). A via de administração da pilocarpina é determinada pela tolerância individual do paciente e uma alternativa é a aplicação de pilocarpina tópica diluída diretamente nos olhos. Em alguns casos pode haver blefaroespasma, hiperemia conjuntival e miose contudo, os efeitos irritativos da pilocarpina tópica podem ser controlados com o uso de agentes anti-inflamatórios esteroidais ou não esteroidais tópicos (ELIZABETH, 2021).

2.3 Terapia Anti-Inflamatória

A terapia anti-inflamatória pode ser um complemento valioso para a terapia clínica na melhoria dos sinais clínicos da CCS. Usualmente, os corticosteroides tópicos são administrados para minimizar a conjuntivite, aliviar desconforto e reduzir opacidade associadas a ceratite crônica. No entanto, para os pacientes com lesão de córnea e retenção da coloração fluoresceína pode complicar significativamente a cicatrização e, portanto, é contra indicado nesses casos (ELIZABETH, 2021). Seu uso também é limitado devido ao seu potencial significativo de aumento da pressão intraocular (PIO) e formação de catarata (NASSIRI et al., 2017).

A metilprednisolona a 1% é o primeiro corticosteroide que foi comprovado útil no tratamento de pacientes com CCS apresentando melhora dos sinais da doença. A prednisolona é um análogo sintético da hidrocortisona mas em

comparação aos compostos atuais é o que apresenta maior probabilidade de elevação da PIO. O etabonato de loteprednol é atualmente o composto mais estudado para o tratamento da doença do olho seco em humanos e pertence a uma classe de corticosteroides em que o grupo cetona foi substituído por éster cloro metílico e devido a essa falta de um grupo cetona pode ser menos cataratogênico do que corticosteroides cetônicos. Outros corticosteroides tópicos já foram estudados e utilizados com sucesso no tratamento da doença do olho seco e a extensão dos efeitos colaterais pode variar significativamente dependendo da molécula usada, da posologia e da suscetibilidade dos pacientes (CUTOLO et al., 2017).

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) tópicos são amplamente utilizados na oftalmologia, inibindo a enzima ciclooxigenase bloqueando a síntese de prostaglandinas, mediador importante da inflamação. Embora seu uso não esteja associado a elevação da PIO e catarata, está associado a ulceração e perfuração de córnea nos pacientes com dano epiteliais da córnea pré existente. Além disso, AINEs têm um efeito anestésico comprovado e seu uso crônico pode piorar a hipoestesia corneana presente em alguns casos graves da CCS (CUTOLO et al., 2017). Há uma escassez de estudos examinando o papel dos AINEs do tratamento da doença do olho seco e, portanto, seu uso normalmente não é recomendado para o tratamento específico da CCS (NASSIRI et al., 2017).

2.4 Produtos Derivados Do Sangue

Por ser fonte de uma ampla gama de produtos terapêuticos, há um grande interesse na aplicação de produtos derivados do sangue no tratamento do olho seco. As lágrimas naturais são a principal fonte de nutrição para o epitélio da córnea, transportando fatores de crescimento quando há lesão. Dessa forma, são vitais para epitelização normal da superfície da córnea. Pacientes com distúrbios epiteliais corneanos graves não apresentam lágrima suficiente para suportar a epitelização. Em função disso, a aplicação de soro autólogo como colírio disponibiliza à superfície ocular fatores de crescimento de promoção epitelial, que são encontrados tanto nas lágrimas quanto no soro (YAMADA et al., 2008).

As lágrimas são compostas por água, proteínas, carboidratos, lipídios e eletrólitos, semelhante ao soro. A concentração de proteína total é 10% menor na lágrima do que no soro. A lactoferrina presente na lágrima, que é responsável por carrear ferro, está ausente no soro, porém está presente a transferrina, com função similar à da lactoferrina. A concentração da maioria dos fatores de crescimento é equivalente tanto nas lágrimas como no soro. As vitaminas A, C e glutatona estão presentes em ambos, porém em concentrações diferentes. Os íons de sódio são equivalentes em ambos, no entanto a concentração de potássio é maior nas lágrimas e concentração de íons de cálcio e fosfato são maiores no soro (TSUBOTA; HIGUCHI, 2000).

O tratamento tópico com soro autólogo tem sido benéfico ou pelo menos encorajador no homem (YAMADA et al., 2008). Os colírios de soro são preparados através da coleta de sangue do paciente (fonte autóloga) ou de doadores (fonte alogênica), sem um anticoagulante e deixado por várias horas antes da centrifugação. Além disso, o soro pode ou não passar por um filtro para esterilização e clarificação bacteriana. Não há ainda um consenso sobre a formulação ideal e o fator de diluição, no entanto não são adicionados conservantes aos colírios de soro, portanto os procedimentos de preparação devem ser cuidadosamente controlados para que não haja contaminação bacteriana (DREW et al., 2018).

O uso de plasma rico em plaquetas também foi reportado como um tratamento de sucesso para casos moderados ou graves de olho seco. Apesar dos colírios de soro serem superiores aos tratamentos com lágrimas artificiais, eles possuem fatores de crescimento em menor quantidade quando comparados ao plasma rico em plaquetas, pois no processo de obtenção do soro as plaquetas são eliminadas e delas são isolados fatores de crescimento são essenciais para iniciar respostas de cicatrização de feridas da córnea (TANDON et al., 2010).

O estudo do efeito do tratamento com plasma autólogo rico em plaquetas na regeneração da córnea de cães com ceratoconjuntivite seca demonstrou resultado satisfatório para o tratamento, embora esta ainda não seja uma terapia amplamente difundida no uso veterinário ainda que o papel das plaquetas na regeneração dos tecidos seja conhecido (VATNIKOV et al., 2020)

2.5 Ácidos Graxos

Já foi demonstrado que a suplementação dietética de ácidos graxos essenciais como ômega-3 ou ômega-6 no homem foi eficaz na melhora de sintomas subjetivos como hiperemia da margem palpebral, tempo de ruptura do filme lacrimal e ainda, secreção lacrimal. Os ácidos graxos essenciais ômega-3 desempenham papel importante na síntese de meibum, o óleo secretado pelas glândulas meibomianas, e seu consumo está relacionado com a produção de PGE 3 e leucotrieno B5, ambos dotados de propriedades anti-inflamatórias. Os ácidos graxos também bloqueiam a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias (RONCONE, et al., 2010).

O ácido eicosapentaenoico (EPA), o ácido docosahexaenoico (DHA) e o ácido alfa-linolênico (ALA) são os três ácidos graxos ômega-3 que devem ser suplementados na dieta uma vez que não podem ser sintetizados no corpo. Este suplemento foi utilizado em forma de cápsula de 500 mg, duas vezes ao dia, contendo 325 mg de ácido eicosapentaenóico (EPA) e 175 mg de ácido docosahexaenoico (DHA) e induziu mudanças na superfície ocular, com uma melhora nos escores da citologia de impressão conjuntival (CIC). Sugere-se que a suplementação dietética com ácidos graxos ômega-3 melhora a estabilidade inerente do filme lacrimal, pois há melhora nos escores de citologia de impressão conjuntival, no tempo de ruptura do filme lacrimal e no escore de Rosa Bengala. No entanto, não há uma correlação entre a melhora sintomática e o escore do teste lacrimal de Schirmer (BHARGAVA et al., 2013).

No entanto, um equilíbrio precisa ser alcançado, pois os resultados não são tão favoráveis quando a proporção ômega-3/ômega-6 diminui. Há uma competição entre as conversões de ácido linoleico (LA, ômega-6) em ácido araquidônico (AA, ômega-6) com a conversão de ácido alfa-linolênico (ALA, ômega-3) em ácido eicosapentaenóico (EPA, ômega-3) e depois em ácido docosahexaenóico (DHA, ômega-3). Ou seja, um consumo em excesso de LA (ômega-6) gera excesso de AA (ômega-6) em relação ao EPA e DHA (ômega-3) (RONCONE, et al., 2010).

A aplicação tópica de um creme perioftálmico de ácidos graxos (ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoléico) em associação com um colírio de hialuronato isotônico em cães repercute na melhora nos valores do Teste

da Lágrima de Schirmer e no controle do desconforto ocular. Os ácidos graxos são úteis na formação de fatores específicos que se ligam aos receptores de regulação negativa de mastócitos e macrófagos que estão hiperativados na inflamação (AMALFITANO et al., 2019).

No homem, a suplementação a longo prazo com ácido gama-linolênico e ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, tem mostrado efeitos promissores com melhora nos sintomas da síndrome do olho seco e uma superfície corneana significativamente mais lisa. A supressão na inflamação conjuntival também decorre de uma estabilidade na expressão de antígenos HLA classe 2 (HLA-DR), que devem aumentar quando há a exposição a citocinas inflamatórias, como o interferon-gama. No entanto, esse aumento pode não ocorrer quando há a suplementação, mas ainda são necessários mais estudos para a elucidação desse mecanismo (SHEPPARD et al., 2013). Ademais, observa-se boas respostas quando se associa o uso dos ácidos graxos a outras terapêuticas, tal como sua associação ao tacrolimus 0,03% no tratamento de ceratoconjuntivite seca em cães (ZULIM et al., 2018).

2.6 Células Tronco

Por ser a síndrome do olho seco uma doença autoimune localizada e que envolve imunidade inata e adaptativa no desenvolvimento e progressão da doença, as terapias que inibem a resposta imune são encorajadas (BARABINO et al., 2012), tais como a administração de células tronco mesenquimais (LEE et al., 2015). Os mecanismos de reparo tecidual por estas células são atribuídos aos seus efeitos imunomoduladores (LEE et al., 2015).

A atividade biológica das células tronco mesenquimais está ligada a dois mecanismos de ação. O primeiro está relacionado a sua capacidade de auto renovação por diferenciação em diferentes tipos celulares. O segundo mecanismo baseia-se na sua habilidade de influenciar e estimular a ação de outras células em outros tecidos exercendo forte atividade parácrina devido à secreção de várias moléculas bioativas, que constituem propriedades anti apoptóticas, angiogênicas,

anti fibróticas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, além de estimular e recrutar células-tronco de outros tecidos, permitindo um efeito restaurador endógeno (SGRIGNOLI et al., 2019).

Em estudo conduzido com células tronco mesenquimais em camundongos verificou-se que redução acentuada da infiltração de células CD3+ e CD4+, e preservação da estrutura da glândula intraorbitária, suprimindo a inflamação em um olho seco experimentalmente induzido, e restaurando a produção lacrimal e de células caliciformes conjuntivais (LEE et al., 2015). Resultados similares foram observados em cães, com a diminuição das células T CD4, ILs e TNF α (SGRIGNOLI et al., 2019).

Alguns autores reportam que o tratamento com células tronco é seguro e eficaz, especialmente para a CCS leve a moderada em cães, e não requer cuidados médicos por toda a vida ou monitoramento constante. A vantagem da utilização desse método é a exigência de uma única intervenção com resultados de longa duração (BITTENCOURT et al., 2016).

A implantação asséptica com uma injeção de 5×10^6 células estromais mesenquimais derivadas do tecido adiposo alogênico em 0,4 mL de Meio Eagle Modificado por Dulbecco usando uma agulha de 20 G ao redor da glândula lacrimal principal e uma injeção de 3×10^6 células ao redor do glândula da terceira pálpebra foi avaliada durante 9 meses, demonstrando ser uma terapia segura e eficaz, com efeito clínico prolongado, que pode ser explicado pela persistência da população de células ao redor dos tecidos periorbitários e área da glândula lacrimal por mais de 4 semanas, sem sinais de regressão ou piora durante esse período de acompanhamento (VILLATORO et al., 2015).

2.7 Terapias Cirúrgicas

Quando a ceratoconjuntivite seca é refratária à terapia medicamentosa, a transposição cirúrgica do ducto parotídeo pode ser considerada uma opção para melhorar a lubrificação e o conforto da superfície ocular (SPATOLA et al., 2018). Essa técnica consiste em uma transposição do ducto salivar para o saco conjuntival

ventral por serem ambos, a saliva e as lágrimas, ultrafiltrados do plasma (WILLIAMS, 2018).

Apesar disso, suas composições são significativamente diferentes, especialmente quanto ao conteúdo mineral da saliva, que é ligeiramente maior que o das lágrimas. Dessa forma, algumas das complicações relatadas a longo prazo incluem deposição de cálcio na córnea e na pálpebra, e uma epífora salivar contínua que pode resultar em dermatite facial (RHODES et al., 2012).

A fim de reduzir o umedecimento excessivo e os precipitados salivares, que podem causar inflamação e irritação após o procedimento, foi proposta uma ligadura parcial do ducto parotídeo ao nível da glândula parótida após uma transposição de ducto parotídeo primário. A técnica envolve a colocação de uma ou mais ligaduras em ramos do ducto parotídeo proximal à glândula parótida. A conformação anatômica de cada paciente contribui significativamente para determinar quantas ligaduras são necessárias. Foi observado que um mínimo de 2 a 3 ligaduras dos ductos eram necessárias para um resultado cirúrgico positivo, embora este número varie de acordo com cada paciente (SCHILKE; SAPIENZA, 2012).

As taxas de sucesso variam de 63% a 80%, e as complicações cirúrgicas relatadas incluem trauma intra-operatório no ducto, falha do ducto parotídeo, edema pós operatório, e deiscência da ferida facial (RHODES et al., 2012). Quanto à deposição de cristais de cálcio na superfície ocular, a utilização tópica de EDTA para quelar o excesso de cálcio é uma opção (WILLIAMS, 2018). A despeito destes resultados, ressalta-se sua indicação em casos não responsivos às terapias convencionais.

Além da técnica de transposição de ducto parotídeo, as cirurgias de transplantes glandulares têm sido exploradas como fontes alternativas para lubrificar a superfície ocular no homem desde 1951, e em 1998 foi descrita a técnica do enxerto de glândulas labiais submucosas (SOARES; FRANÇA, 2005).

A saliva produzida pelas glândulas labiais tem quatro vezes a concentração de IgA do que a produzida pela glândula parótida. A alta concentração de IgA é importante para regular os níveis de microrganismos na cavidade oral e por isso há uma melhora significativa nos processos infecciosos e inflamatórios dos animais (CASTANHO et al., 2013). No entanto, nos cães, a presença ou ausência de

glândulas salivares menores na mucosa labial e bucal é descrita de forma controversa na literatura (GABNER et al., 2021).

A investigação para avaliar a presença de glândulas salivares na mucosa labial rostral superior e inferior na linha média, mucosa labial superior e inferior e mucosa bucal aproximadamente 1 cm caudal à comissura labial não demonstrou a presença de glândulas salivares, bem como eram ausentes glândulas sebáceas e células caliciformes (CHERRY et al., 2018).

Apesar disso, evidências da presença, localização, arranjo e histologia de glândulas salivares menores labial e bucal já foram apresentadas, demonstrando a presença de glândulas caudo-ventrais do monte ductal, ausência de glândulas rostralmente no lábio e que glândulas de tamanho relevante estão localizadas nas proximidades da comissura labial. Ademais, o número de glândulas por cão se correlacionou com o tamanho do cão, com raças de cães maiores apresentando um maior número de glândulas (GABNER et al., 2021).

Demonstra-se que a utilização de glândulas salivares menores pode proporcionar significativa melhora do quadro clínico oftalmológico mostrando a recuperação do brilho ocular, aumento dos valores do teste lacrimal de Schirmer e diminuição da secreção ocular. Além disso, a formação de depósito de precipitados cristaloides na córnea e margem palpebral e a epífora pós prandial relatada em alguns estudos pode não ocorrer nos primeiros 60 dias pós operatório, no entanto a avaliação dos animais em longo prazo deve ser estimulada (ANGÉLICO et al., 2011).

Outra técnica para casos não responsivos aos tratamentos para CCS é a oclusão da puncta lacrimal, que evita a drenagem lacrimal em direção à cavidade nasal, bloqueando fisicamente o ponto lacrimal. Embora seja recomendada por alguns autores uma oclusão temporária com plugues, a oclusão permanente, por meio de obstrução cirúrgica do ponto lacrimal pode ser obtida (DREW et al., 2018).

Na oftalmologia humana já se faz o uso de plugues punctais há anos como tratamento auxiliar para CCS. Algumas das complicações que foram relatadas após a colocação do tampão punctal em humanos foi a migração distal do tampão exigindo a remoção cirúrgica do mesmo (WILLIS et al., 1987). Outros métodos de oclusão punctal incluem o fechamento permanente do ponto ventral com o uso de uma sonda térmica (WILLIAMS, 2002).

Dentre os diversos plugues punctais lacrimais, os de silicone são projetados para oclusão punctal de longo prazo; já os plugues de colágeno se dissolvem em até duas semanas. Alguns plugues podem oferecer apenas oclusão parcial do ponto. Plugues com pontas arredondadas ou angulares podem ser usados para reduzir a irritação local. Para que os plugues sejam eficazes é necessária uma certa formação de lágrimas. Os plugues são bem tolerados pelos humanos e pelos cães (ELIZABETH, 2021).

Os implantes oculares de liberação sustentada foram desenvolvidos para permitir uma entrega constante de níveis terapêuticos da droga para o olho e são particularmente úteis no tratamento de problemas oculares crônicos minimizando os efeitos da não adesão do paciente ao tutor na administração da medicação (WEINER; GILGER, 2010). Os implantes episclerais entregam drogas como a CsA à córnea por meio de uma liberação sustentada abaixo dos níveis tóxicos permitindo o uso em concentrações mais altas da droga do que na terapia tópica e sem os efeitos colaterais sistêmicos (KIM et al., 2005).

O estudo do implante episcleral de CsA já foi documentado, apresentando bons resultados em relação à concentração média de CsA na conjuntiva, glândula lacrimal e córnea além da melhoria do escore de Schirmer e sem recorrência de sintomas da CCS como hiperemia conjuntiva ou secreções. No entanto, apoia-se o desenvolvimento e avaliações adicionais no uso de implantes de ciclosporina uma vez que o técnico possui limitações. O procedimento cirúrgico requerido para o implante pode ser rotineiro na vida do paciente além de possíveis extrusões do implante. (BARACHETTI et al. 2015)

3. CONCLUSÃO

Por ser um tratamento contínuo muitos são os desafios encontrados nos tratamentos instituídos uma vez que os pacientes estão suscetíveis a recidivas ou se mostram refratários às diferentes condutas. As causas para o desenvolvimento da ceratoconjuntivite seca são inúmeras e ainda mais abrangentes são os protocolos de tratamento uma vez que os pacientes podem desenvolver deficiências em diferentes componentes do filme lacrimal e dessa forma o protocolo da terapêutica deve ser adequar para substituir o componente lacrimal perdido.

Por serem os cães considerados excelentes modelos animais para a compreensão desta afecção, muitos estudos humanos são baseados em modelos experimentais caninos, beneficiando, portanto, a medicina veterinária conjuntamente.

Ademais, sendo a busca por novas terapias alvo de pesquisas constantes, muitos estudos são conduzidos para entender o exato papel de cada agente medicamentoso como terapia médica potencial para a síndrome do olho seco e cada paciente pode se beneficiar de diferentes regimes terapêuticos.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMALFITANO, C. et al. The Effect of Periocular Fatty Acids and 0.15% Hyaluronate Eye Drops Application on Keratoconjunctivitis Sicca in Dogs: An Exploratory Study. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 35, p. 18–25, jun. 2019.

ANGÉLICO, G. T. et al. Transplante de glândulas salivares menores no tratamento da ceratoconjuntivite seca em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 5, p. 1087–1092, out. 2011.

ARAÚJO, D. M. L. DE; GALERA, P. D. Ocular lubricants: what is the best choice? **Ciência Rural**, v. 46, n. 11, p. 2055–2063, ago. 2016.

BAEYENS, V.; BRON, A.; BAUDOUIN, C. Efficacy of 0.18% hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease. **Journal Français d’Ophtalmologie**, v. 35, n. 6, p. 412–419, jun. 2012.

BARABINO, S. et al. Ocular surface immunity: Homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 31, n. 3, p. 271–285, maio 2012.

BARACHETTI, L., et al. Use of episcleral cyclosporine implants in dogs with keratoconjunctivitis sicca: pilot study. **Veterinary Ophthalmology**, v. 18, n. 3, p. 234–241, 2015.

BAUDOUIN, C. et al. Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: Proceedings of the OCEAN Group Meeting. **The Ocular Surface**, v. 11, n. 4, p. 246–258, out. 2013.

BERDOULAY, A.; ENGLISH, R. V.; NADELSTEIN, B. Effect of topical 0.02% tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. **Veterinary Ophthalmology**, v. 8, n. 4, p. 225–232, jul. 2005.

BHARGAVA, R. et al. A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. **International journal of ophthalmology** , vol. 6, n. 6, p. 811-816, dez. 2013.

BITTENCOURT, M. K. W. et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Dogs with Keratoconjunctivitis Sicca. **Cell Medicine**, v. 8, n. 3, p. 63–77, out. 2016.

BUCHHOLZ, P.; THOMAS; FRIEDEMANN. Treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca with Optive: results of a multicenter, open-label observational study in Germany. **Clinical Ophthalmology**, v. 3, p. 33-39, nov. 2008.

CASTANHO, L. S. et al. Transplante de glândulas salivares labiais no tratamento de olho seco em cães pela autoenxertia. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 72, n. 6, p. 373–378, dez. 2013.

CHERRY, R. L.; SMITH, J. D.; BEN-SHLOMO, G. Canine oral mucosa evaluation as a potential autograft tissue for the treatment of unresponsive keratoconjunctivitis sicca. **Veterinary Ophthalmology**, v. 21, n. 1, p. 48–51, jan. 2018.

CUTOLO, C. A. et al The Use of Topical Corticosteroids for Treatment of Dry Eye Syndrome. **Ocular immunology and inflammation**, vol. 27, n. 2 , p. 266–275, set. 2019.

ÇÖMEZ, A. T. et al. Effects of Lubricating Agents with Different Osmolalities on Tear Osmolarity and Other Tear Function Tests in Patients with Dry Eye. **Current Eye Research**, v. 38, n. 11, p. 1095–1103, nov. 2013.

CRAIG, J. P. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. **The Ocular Surface**, v. 15, n. 4, p. 802–812, out. 2017.

RONCONE, M. et al. Essential fatty acids for dry eye: A review. **Contact lens & anterior eye: the journal of the British Contact Lens Association**, v. 33, n. 2, p. 49-54, dez. 2010.

DOGRU, M. et al. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 22, n. 12, p. 1581–1601, dez. 2013.

DREW, V. J. et al. Reflections on Dry Eye Syndrome Treatment: Therapeutic Role of Blood Products. **Frontiers in Medicine**, v. 5, p. 33, 23 fev. 2018.

ELIZABETH, A. G. Diseases and Surgery of the Canine Lacrimal Secretory System In: GELLAT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**. Sixth edition. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2021. Chapt. 17, p. 1008-1044.

GABNER, S. et al. Labial and buccal minor salivary glands of the dog – location, three-dimensional arrangement and histology. **Veterinary Ophthalmology**, vop.12920, ago. 2021.

GARRETT, Q. et al. Carboxymethylcellulose Binds to Human Corneal Epithelial Cells and Is a Modulator of Corneal Epithelial Wound Healing. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 48, n. 4, p. 1559, abr. 2007.

GELLATT, K. N. et al. Effect of lacrimal punctal occlusion on tear production and tear fluorescein dilution in normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 9, n. 1, p. 23–27, jan. 2006.

GUILLON, M.; MAISSA, C.; HO, S. Evaluation of the effects on conjunctival tissues of Optive eyedrops over one month usage. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 33, n. 2, p. 93–99, abr. 2010.

HENDRIX, D. V. . H. et al. An Investigation Comparing the Efficacy of Topical Ocular Application of Tacrolimus and Cyclosporine in Dogs. **Veterinary Medicine International**, v. 2011, p. 1–5, mai. 2011.

KASWAN, R. L. Spontaneous Canine Keratoconjunctivitis Sicca: A Useful Model for Human Keratoconjunctivitis Sicca: Treatment With Cyclosporine Eye Drops. **Archives of Ophthalmology**, v. 107, n. 8, p. 1210, ago. 1989.

KIM, H. et al. Preclinical evaluation of a novel episcleral cyclosporine implant for ocular graft-versus-host disease. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.46, n.2, p. 655–662, 2005.

KUNERT, K. S. Analysis of Topical Cyclosporine Treatment of Patients With Dry Eye Syndrome Effect on Conjunctival Lymphocytes. **Archives of Ophthalmology**, v. 118, n. 11, p. 1489, nov. 2000.

LABETOULLE, M. et al. Safety and efficacy of a hydroxypropyl guar/polyethylene glycol/propylene glycol-based lubricant eye-drop in patients with dry eye. **British Journal of Ophthalmology**, v. 101, n. 4, p. 487–492, abr. 2017.

LEE, H. S.; JI, Y. S.; YOON, K. C. Efficacy of Hypotonic 0.18% Sodium Hyaluronate Eye Drops in Patients With Dry Eye Disease. **Cornea**, v. 33, n. 9, p. 946–951, set. 2014.

LEE, M. J. et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells Protect the Ocular Surface by Suppressing Inflammation in an Experimental Dry Eye. **Molecular Therapy**, v. 23, n. 1, p. 139–146, jan. 2015.

LEONARD, B. C. et al. Comprehensive Clinical, Diagnostic, and Advanced Imaging Characterization of the Ocular Surface in Spontaneous Aqueous Deficient Dry Eye Disease in Dogs. **Cornea**, v. 38, n. 12, p. 1568–1575, dez. 2019.

LI, D.-Q. et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 β , TNF- α and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. **Experimental Eye Research**, v. 82, n. 4, p. 588–596, abr. 2006.

LINARES-ALBA, M. A. et al. Preformulation Studies of a Liposomal Formulation Containing Sirolimus for the Treatment of Dry Eye Disease. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 1, p. 11–22, jan. 2016.

MATHEIS, F. L.; WALSER-REINHARDT, L.; SPIESS, B. M. Canine neurogenic Keratoconjunctivitis sicca: 11 cases (2006-2010): **Veterinary Ophthalmology**, v. 15, n. 4, p. 288–290, jul. 2012.

MOORE, C. P. et al. Effect of Cyclosporine on Conjunctival Mucin in a Canine Keratoconjunctivitis Sicca Model. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 42, n. 3, p. 7, mar. 2001.

NASSIRI, N. et al. Current and emerging therapy of dry eye disease. Part A: pharmacological modalities. **Expert Review of Ophthalmology**, v. 12, n. 4, p. 269–297, 4 jul. 2017.

OFRI, R. et al. Clinical evaluation of pimecrolimus eye drops for treatment of canine keratoconjunctivitis sicca: A comparison with cyclosporine A. **The Veterinary Journal**, v. 179, n. 1, p. 70–77, jan. 2009.

PERIMAN, L. M. et al. The Immunological Basis of Dry Eye Disease and Current Topical Treatment Options. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, n. 3, p. 137–146, 1 abr. 2020.

PETRICEK, I. et al. Hydroxypropyl-guar gellable lubricant eye drops for dry eye treatment. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 9, n. 8, p. 1431–1436, jun. 2008.

RHODES, M. et al. Parotid duct transposition in dogs: a retrospective review of 92 eyes from 1999 to 2009: parotid duct transposition in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 15, n. 4, p. 213–222, jul. 2012.

SEBBAG, L.; MOCHEL, J. P. An eye on the dog as the scientist's best friend for translational research in ophthalmology: Focus on the ocular surface. **Medicinal Research Reviews**, v. 40, n. 6, p. 2566–2604, nov. 2020.

SCHILKE, H. K.; SAPIENZA, J. S. Partial ligation of the transposed parotid duct at the level of the parotid gland for excessive salivary secretions: Partial Ligation Of The Transposed Parotid Duct. **Veterinary Ophthalmology**, v. 15, n. 6, p. 411– 416, nov. 2012.

SCHMIDL, D. et al. Tear Film Thickness After Treatment With Artificial Tears in Patients With Moderate Dry Eye Disease. **Cornea**, v. 34, n. 4, p. 421–426, abr. 2015.

SGRIGNOLI, M. R. et al. Reduction in the inflammatory markers CD4, IL-1, IL-6 and TNF α in dogs with keratoconjunctivitis sicca treated topically with mesenchymal stem cells. **Stem Cell Research**, v. 39, p. 101525, ago. 2019.

SHEPPARD, J. D. et al. Long-term Supplementation With n-6 and n-3 PUFAs

Improves Moderate-to-Severe Keratoconjunctivitis Sicca: A Randomized DoubleBlind Clinical Trial. **Cornea**, v. 32, n. 10, p. 8, out. 2013.

SOARES, E. J. C.; FRANÇA, V. P. Transplante de glândulas salivares labiais no tratamento do olho seco grave. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 68, n. 4, p. 481–489, ago. 2005.

SPATOLA, R. et al. The effects of topical aqueous sirolimus on tear production in normal dogs and dogs with refractory dry eye. **Veterinary Ophthalmology**, v. 21, n. 3, p. 255–263, maio 2018.

STERN, M. E. et al. Conjunctival T-Cell Subpopulations in Sjögren's and NonSjögren's Patients with Dry Eye. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 43, n. 8, p. 6, ago. 2002.

TANDON, A. et al. Role of Transforming Growth Factor Beta in Corneal Function, Biology and Pathology. **Current Molecular Medicine**, v. 10, n. 6, p. 565-578, ago. 2010.

TSUBOTA, K.; HIGUCHI, A. Serum Application for the Treatment of Ocular Surface Disorders. **International Ophthalmology Clinics**, v. 40, n. 4, p. 113–122, 2000.

VATNIKOV, Y. A. et al. Effect of Autologous Plasma Treatment on the Cornea Regeneration with Keratoconjunctivitis Sicca in Dogs. **Journal of Animal Health and Production**, v. 8, n. 1, jan. 2020.

VILLATORO, A. J. et al. Use of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Keratoconjunctivitis Sicca in a Canine Model. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–10, fev. 2015.

WALSH, K.; JONES, L. The use of preservatives in dry eye drops. **Clinical Ophthalmology**, v. 13, p. 1409–1425, ago. 2019.

WEINER, A. L.; GILGER, B. C. Advancements in ocular drug delivery. **Veterinary Ophthalmology**, v. 13, n.6, p. 395–406, 2005

WILLIAMS, D. Canine Keratoconjunctivitis Sicca: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. **Journal of Clinical Ophthalmology and Optometry**, v. 2, n. 1, p. 101, nov. 2018.

WILLIAMS, D. L. Immunopathogenesis of Keratoconjunctivitis Sicca in the Dog. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 2, p. 251–268, mar. 2008.

WILLIAMS, D. L. Use of punctal occlusion in the treatment of canine keratoconjunctivitis sicca. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, n. 11, p. 478–481, nov. 2002.

WILLIS, R. M. et al. The Treatment of Aqueous-deficient Dry Eye with Removable Punctal Plugs. **Ophthalmology**, v. 94, n. 5, p. 514–518, mai. 1987.

YAMADA, C.; KING, K. E.; NESS, P. M. Autologous serum eyedrops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. **Transfusion**, v. 48, n. 6, p. 1245–1255, jun. 2008.

YINGFANG, F. et al. Pimecrolimus micelle exhibits excellent therapeutic effect for Keratoconjunctivitis Sicca. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 140, p. 1–10, abr. 2016.

ZULIM, L. F. DA C. et al. Comparison of the efficacy of 0.03% tacrolimus eye drops diluted in olive oil and linseed oil for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 81, n. 4, jul. 2018.