

UFRRJ

INSTITUTO DE VETERINÁRIA

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

DISSERTAÇÃO

**UTILIZAÇÃO DO ETIL-CIANOACRILATO NO TRATAMENTO DA
CERATOCONJUNTIVITE SECA ATRAVÉS DA OBSTRUÇÃO DO
DUCTO NASOLACRIMAL DE CÃES**

ALINE DA SILVA ROSA

2011



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**UTILIZAÇÃO DO ETIL-CIANOACRILATO NO TRATAMENTO DA
CERATOCONJUNTIVITE SECA ATRAVÉS DA OBSTRUÇÃO DO
DUCTO NASOLACRIMAL DE CÃES**

ALINE DA SILVA ROSA

Sob a Orientação do Professor

João Telhado Pereira

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração Ciências Clínicas

Seropédica, RJ

Abril 2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

ALINE DA SILVA ROSA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, na área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM ____ / ____ / ____.

João Telhado Pereira. Doutor, UFRRJ
(Orientador)

Ana Maria de Barros Soares. Doutora, UFF

Rita de Cássia Campbell Machado Botteon. Doutora, UFRRJ

Aos meus pais pelo apoio incondicional que me deram em todos os momentos de minha vida, ao meu marido José Guilherme por existir em minha vida, me apoiando em tudo, inclusive na realização deste trabalho e a todos que de alguma forma me apoiaram nesta batalha.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus e a todos os meus amigos do Alto por terem me proporcionado tantas oportunidades e por estarem ao meu lado em todos os momentos para que eu pudesse vencer cada dificuldade.

Ao meu marido José Guilherme de Souza Coelho Santana por sua presença em minha vida, me apoiando, incentivando, motivando e ajudando na elaboração desta dissertação.

Aos meus pais e ao meu irmão pelo incansável amor, carinho e dedicação ao longo de toda a minha caminhada. O meu mais profundo carinho e agradecimento, pela orientação e valores que formaram o meu caráter.

Ao professor João Telhado Pereira, por acreditar em mim e no nosso trabalho, pela sua amizade e orientação.

Ao Mv. Dr. João Carlos Sena Maia, diretor do Hospital Veterinário – UFRRJ, pelo apoio oferecido não só para a execução deste experimento, mas em toda minha vida profissional.

Ao Professor Dr. Fabio Barbour Scott, pela ajuda e confiança na execução deste trabalho.

Aos colegas e estagiários do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) do Prof. Fabio Scott pelo suporte oferecido sempre que necessário.

Ao Coordenador do Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária da UFRRJ, professor Paulo Botteon, pelo auxílio e disponibilidade ao longo da pós-graduação e à professora Rita de Cássia Campbell Botteon, pela incansável ajuda, pelas dicas e pela paciência nos momentos finais em que eu pensei não conseguir. Devo muito a vocês! Muito obrigada!

BIOGRAFIA

Aline da Silva Rosa, nascida no Rio de Janeiro em 06 de Julho de 1981, filha de Clemilda da Silva Rosa e Paulo Sérgio Jabôr Rosa, cursou o 1º e o 2º graus no Colégio Antônio de Pádua, no bairro de Campo Grande, Rio de Janeiro. Em 2001, ingressou na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no curso de Medicina Veterinária. Foi monitora das disciplinas de Clínica Médica II (2005) e de Patologia e Clínica Cirúrgica I (2006), graduando-se em Medicina Veterinária no final de 2006. Foi residente, R1 e R2, do Hospital Veterinário de Setor de Pequenos Animais, na área de Cirurgia no período de Fevereiro de 2007 a Fevereiro de 2009. Em março do mesmo ano ingressou no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, sendo bolsista REUNI. Obteve o grau de Mestre em Ciências em 2011.

“Quando o homem aprender a respeitar até o menor ser da criação, seja animal ou vegetal, ninguém precisará ensiná-lo a amar seu semelhante”.

RESUMO

ROSA, Aline da Silva. **Utilização do etil-cianoacrilato no tratamento da ceratoconjuntivite seca através da obstrução do ducto nasolacrimal de cães.** 2011. 65p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

A ceratoconjuntivite seca, um quadro mórbido ocular comum em animais de companhia, principalmente cães, caracteriza-se pela diminuição da porção aquosa da lágrima resultando em ressecamento e inflamação da córnea e da conjuntiva, desconforto ocular e diminuição da acuidade visual. Como alternativa ao uso de lágrimas artificiais pode ser utilizada uma técnica de obstrução do ducto nasolacrimal com a finalidade de aumentar a retenção da lágrima sobre a córnea em pacientes que ainda apresentam alguma produção lacrimal. Onze cães com ceratoconjuntivite seca (produção lacrimal diferente de 0,0 mm/minuto e teste de Jones positivo) foram submetidos à obstrução do ponto lacrimal superior utilizando-se etil-cianoacrilato na forma de gel no olho que apresentou menor produção da fase aquosa da lágrima enquanto o olho contralateral serviu de controle. A obstrução foi confirmada pelo teste de Jones. Ao longo de cinco semanas os animais foram avaliados quanto à presença de obstrução, capacidade de retenção da lágrima, e reações adversas. Após 28 dias três animais (3/11) apresentavam exsudato mucoso no olho tratado e o teste de Jones apresentava-se negativo para todos os animais. Quanto aos efeitos adversos, quatro animais (4/11) apresentaram hiperemia conjuntival na primeira semana e sete tiveram quemose apenas no olho tratado logo após a obstrução. Os dados do teste lacrimal de Schirmer foram analisados pelo teste ANOVA fator único para medidas repetidas e os dados sobre quantidade de exsudato foram analisados pelo teste não paramétrico de Friedman. Pelos resultados pode-se concluir que a utilização do etil-cianoacrilato na obstrução do ducto nasolacrimal mostrou-se como uma boa forma de tratamento da ceratoconjuntivite seca e de baixo custo, viabilizando, assim, o tratamento.

Palavras chave: Duto nasolacrimal, éster de cianoacrilato, olho seco.

ABSTRACT

ROSA, Aline da Silva. **Use of ethyl-cyanoacrylate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca through nasolacrimal duct obstruction in dogs.** 2011. 65p. Dissertation (Master Science in Veterinary Medicine, Clinical Science). Veterinary Institute, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

Keratoconjunctivitis sicca, a common ocular morbid condition in pets, especially dogs, is characterized by the decrease of the watery portion of tears resulting in dryness and inflammation of the cornea and conjunctiva, ocular discomfort and decreased visual acuity. As an alternative to the use of artificial tears can be used a technique of nasolacrimal duct obstruction in order to increase the retention of tear on the cornea in patients who still had some tear production. Eleven dogs with keratoconjunctivitis sicca (tear production different from 0.0 mm / minute and Jones test positive) were subjected to obstruction of the upper puncta using ethyl-cyanoacrylate as a gel in the eye that showed lower production of aqueous tear while the contra-lateral eye served as control. The obstruction was confirmed by the Jones test. Over five weeks, the animals were evaluated for the presence of obstruction, retention capacity of the tear, and adverse reactions. After 28 days three animals (3 / 11) had mucosal exudate in the treated eye and the Jones test showed up negative for all animals. Regarding side effects, four (4 / 11) had conjunctival injection in the first week and seven had chemosis only in the treated eye immediately after obstruction. The test data of Schirmer tear test were analyzed by single factor ANOVA for repeated measures and data on amount of exudate were analyzed by nonparametric Friedman. From the results we can conclude that the use of ethyl cyanoacrylate in nasolacrimal duct obstruction proved to be a good way to treat keratoconjunctivitis sicca and low cost, thus allowing the treatment.

Key-words: Nasolacrimal duct, cyanoacrylate ester, dry eye.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Valores do Teste Lacrimal de Schirmer I nos dias 1 (pré-obstrução), 7, 14, 21 e 28 (pós-obstrução) nos olhos direito e esquerdo, dos cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca submetidos à obstrução unilateral do duto nasolacrimal com etil-cianoacrilato, UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010. 20
- Tabela 2** - Efeitos adversos nos dias 1 (pré-obstrução), 7, 14, 21 e 28 (pós-obstrução) nos olhos direito e esquerdo, dos cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca submetidos à obstrução unilateral do duto nasolacrimal com etil-cianoacrilato, UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010. 22
- Tabela 3** - Quantidade de exsudato ocular observada nos dias 1 (pré-obstrução), 7, 14, 21 e 28 (pós-obstrução), dos cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca submetidos à obstrução unilateral do duto nasolacrimal com etil-cianoacrilato, UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010. 24

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Quantidade e número de animais com exsudato ocular nos dias 1 (pré-obstrução), 7, 14, 21 e 28 (pós-obstrução). Cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca submetidos à obstrução unilateral do ducto nasolacrimal com etil-cianoacrilato. UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010. 24
- Gráfico 2** - Médias dos valores (mm/min.) pelo Teste de lacrimal de Schirmer I em cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca animais com obstrução do ducto lacrimal com etil-cianoacrilato (tratados) em relação aos controles, antes da obstrução (dia 1) e aos 7, 14, 21 e 28 após o tratamento, UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010. 27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Local da obstrução e os componentes do sistema nasolacrimal de cão.	4
Figura 2 - Plugue de silicone para a obstrução do ducto nasolacrimal.	10
Figura 3 - Animal sendo submetido ao teste lacrimal de Schirmer I.	15
Figura 4 - Seringa de 10 ml, cânula confeccionada a partir de agulha 25x7mm e etil-cianoacrilato sob a forma de gel.	16
Figura 5 - Animal (número 3) com o duto nasolacrimal direito superior canulado, sob anestesia geral.	17
Figura 6 - Animal (número 3) anestesiado sendo submetido ao procedimento de obstrução do duto nasolacrimal direito.	17
Figura 7 - Animal (número 3) após o término da anestesia. Notar o acúmulo do corante fluoresceína.	18
Figura 8 - Animal (número 2) ainda anestesiado com prolapso de terceira pálpebra mostrando quemose e hiperemia conjuntival no pós-procedimento imediato.	21
Figura 9 - Animal (número 2) no pós-procedimento já acordado da anestesia. Notar a ausência de quemose.	21
Figura 10 - Animal (número 6) no dia 14 (pós-obstrução). Notar a presença de pouca quantidade de exsudato.	25
Figura 11 - Animal (número 6) com acúmulo de fluoresceína no olho esquerdo, mostrando a diferença na quantidade de exsudato do olho direito, que sofreu obstrução em relação ao olho esquerdo não obstruído, 21 dias após o procedimento obstrutivo.	25
Figura 12 - Animal (número 8) apresentando teste de Jones negativo no olho direito em que houve obstrução do duto nasolacrimal, no dia 28 (pós-obstrução).	26

LISTA DE ABREVIACOES

mm	Milímetro
cm	Centímetro
μm	Micrmetro
$\mu\text{l}/\text{min.}$	Microlitro por minuto
$\text{mm}/\text{min.}$	Milímetro por minuto
CCS	Ceratoconjuntivite seca
$\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$	Mililitro por quilograma por hora
TLS I	Teste lacrimal de Schirmer I
TLS II	Teste lacrimal de Schirmer II
CsA	Ciclosporina
COBEA	Colégio Brasileiro de bem-estar animal
LQEPV	Laboratório de Quimioterapia Experimental de Parasitologia Veterinária
IV	Instituto de Veterinária
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1. Aparelho Lacrimal	2
2.1.1. Segmento Secretor	2
A. Glândula Lacrimal Principal	2
B. Glândula Lacrimal da membrana nictitante	2
C. Glândulas Acessórias	3
2.1.2. Segmento Excretor	3
2.2. Filme Lacrimal	4
2.2.1. Dinâmica do Filme Lacrimal	5
2.3. Exame do segmento Secretor	5
2.4. Exame do segmento Excretor	6
2.5. Ceratoconjuntivite Seca	6
2.5.1. Ocorrência	6
2.5.2. Etiopatogenia	7
2.5.3. Sinais Clínicos	8
2.5.4. Diagnóstico	8
2.5.5. Tratamento Medicamentoso	9
2.5.6. Tratamento Cirúrgico	9
2.5.7. Obstrução do duto nasolacrimal	10
2.6. Cianoacrilatos	11
3. MATERIAL E MÉTODOS	14
3.1. Princípios Éticos na Experimentação Animal	14
3.2. Local	14
3.3. Animais	14
3.4. Seleção da População a ser Estudada	14
3.4.1. Avaliação Clínica Anterior ao Procedimento	14
3.4.2. Critérios para Inclusão no Estudo	15
3.5. Protocolo Experimental	15

3.6. Avaliação Após Obstrução do Duto Nasolacrimal	17
3.7. Análise Estatística	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
4.1. Sinais Clínicos da Ceratoconjuntivite Seca	19
4.2. Cuidados em relação à técnica	19
4.3. Teste Lacrimal de Schirmer I	20
4.4. Avaliação após o procedimento obstrutivo	20
5. CONCLUSÃO	28
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
7. ANEXO	37

1 INTRODUÇÃO

A ceratoconjuntivite seca conhecida como “olho seco”, caracteriza-se pela diminuição da porção aquosa da lágrima resultando em ressecamento e inflamação da córnea e da conjuntiva, desconforto ocular e diminuição da acuidade visual. É um quadro mórbido ocular comum, principalmente em cães, onde não há produção de lágrima suficiente para a correta lubrificação do olho, sendo uma importante causa de perda visual leve a grave, quando não diagnosticada e tratada de forma eficiente. Promove perda da qualidade de vida do animal e sofrimento para o proprietário, pois o seu tratamento, com o uso de inúmeros colírios associados (para substituir e aumentar a produção lacrimal), consome muito tempo (os colírios devem ser aplicados várias vezes ao dia), são de difícil administração quando os pacientes são irascíveis e não aceitam ser manipulados para aplicação dos medicamentos.

Há várias causas de ceratoconjuntivite seca em cães, porém acredita-se que a mais comum seja por doença imunomediada. Outras etiologias incluem o vírus da cinomose, problemas neurológicos, neoplasias, doenças metabólicas sistêmicas e hipoplasia congênita de ácinos lacrimais além das causas iatrogênicas.

O diagnóstico é estabelecido com base nos sinais clínicos, na coloração ocular com corantes vitais e no teste lacrimal de Shirmer (TLS) reduzido. Em relação ao tratamento, este pode ser medicamentoso ou cirúrgico. A terapia medicamentosa é a primeira escolha sendo realizada em longo prazo, algumas vezes por toda a vida do animal. Com isso, o proprietário pode ser levado à exaustão e abandono do tratamento, o que pode levar ao agravamento do quadro clínico, e mesmo acarretar a cegueira. Antibióticos de uso tópico, agentes mucolíticos, antiinflamatórios, substitutos da lágrima e imunomoduladores podem ser utilizados. Os tratamentos cirúrgicos para cães incluem a transposição do ducto parotídeo, a tarsorrafia parcial permanente e a obstrução do ducto nasolacrimal. Em humanos e cães a técnica de obstrução do ducto nasolacrimal é utilizada como uma alternativa ao uso de lágrimas artificiais. Dessa forma espera-se alterar o fluxo normal da lágrima retendo-a por um tempo maior sobre a córnea em pacientes que ainda apresentam alguma produção, tornando desnecessário o uso de lágrimas artificiais.

Algumas das técnicas mais utilizadas na medicina humana incluem a obstrução do ducto nasolacrimal com plugues de silicone ou colágeno, sendo que estes materiais são de custo elevado para a medicina veterinária. Dessa forma o presente trabalho teve como objetivo testar a utilização do etil-cianoacrilato (éster de cianoacrilato) como alternativa para tratamento da ceratoconjuntivite seca em cães mediante obstrução do ducto nasolacrimal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Aparelho Lacrimal

O aparelho lacrimal é responsável pela produção do filme lacrimal pré-corneano e este deve ser constantemente produzido e eliminado, pois recobre a córnea e a conjuntiva sendo importante para a proteção e o ótimo funcionamento destas estruturas oculares (GELATT, 2003). No estudo do aparelho lacrimal é necessário dividi-lo em duas porções: o aparelho secretor e o aparelho excretor. O funcionamento adequado em conjunto, destas duas porções, é fundamental para manter a dinâmica do filme lacrimal pré-corneano. Esta divisão é importante visto que estes dois aparelhos apresentam doenças, semiologia e terapêutica diferentes.

2.1.1. Segmento secretor

O aparelho lacrimal é constituído de um conjunto de glândulas, que juntas vão produzir o filme lacrimal pré-corneano. A glândula lacrimal principal e a glândula da terceira pálpebra são responsáveis por quase toda a produção da fase aquosa da lágrima, já as glândulas lacrimais acessórias vão produzir as outras fases (lipídica e mucóide) do filme lacrimal pré-corneano (CRISPIN, 2002). A glândula lacrimal principal e a glândula da terceira pálpebra são tubuloacinares e histologicamente semelhantes (GELLAT; BROOKS, 2007).

A) Glândula lacrimal principal

Esta glândula se localiza, em cães, abaixo do ligamento orbital no processo supra orbital do osso frontal, estando relacionada com a superfície do osso zigomático (SLATTER, 2005) e tem cerca de 15 mm de comprimento e 12 mm de largura (CLERC, 1986). Sua posição anatômica, a torna exposta e sensível a traumas na face (CLERC, 1986).

È responsável pela produção da fase aquosa do filme lacrimal pré-corneano, secretando cerca de 70 % a 85% do filme lacrimal total (GUM, 1991; SAITO et al., 2001). Em cães, a secreção produzida nos ácinos é liberada por três a cinco ductos microscópicos que desembocam no saco conjuntival superior (GELLAT; BROOKS, 2007).

Ela é inervada pelas fibras sensitivas excitomotoras do nervo lacrimal e pelo ramo oftálmico do nervo trigêmeo, e por fibras excitosecretoras provenientes do ramo parassimpático do nervo facial. Por isto, que em casos de fenômenos dolorosos na córnea, há uma estimulação excessiva das terminações do nervo trigêmeo, gerando secreção excessiva reflexa. A glândula lacrimal principal é irrigada pela artéria oftálmica interna (SLATTER, 2005).

B) Glândula lacrimal da membrana nictitante

A glândula lacrimal da terceira pálpebra localiza-se na superfície interna da terceira pálpebra, na base da cartilagem em T que a recobre parcialmente. Ela apresenta semelhanças histológicas com a glândula lacrimal principal, o que explica o fato dela produzir o mesmo tipo de secreção serosa, sendo responsável por cerca de 15% a 30% do volume lacrimal total (CLERC, 1986; GUM, 1991; HELPER, 1970). Segundo Slatter (2005) a glândula da terceira pálpebra localiza-se na superfície interna da terceira pálpebra e é responsável por produzir em torno de 50% do filme lacrimal pré-corneano. De acordo com Colitz (2008), a glândula da terceira pálpebra produz de 30 a 50% da porção aquosa da lágrima.

Sua inervação é semelhante a da glândula lacrimal principal, sendo a inervação destas duas glândulas essencialmente parassimpática, o que explica o fato de ocorrer marcante redução na produção lacrimal, quando é feita a aplicação de medicamentos parassimpatolíticos (anticolinérgicos) que inibem a ativação parassimpática, como a atropina (SLATTER, 2005).

C) Glândulas acessórias

São consideradas glândulas acessórias: as glândulas tarsais ou de meibômio; glândulas de Zeiss e de Moll; as glândulas de Krause e de Wolfring e as células caliciformes da conjuntiva (PRINCE et al., 1960; MCLAUGHLIN et al., 1988).

A camada lipídica é formada pela secreção das glândulas tarsais ou de meibômio, que são glândulas sebáceas modificadas que secretam material sebáceo e fosfolipídios. São glândulas halócrinas em forma de tubos, arranjadas linearmente na margem ocular palpebral, que desembocam na face palpebral interna. No cão, há cerca de 20 a 40 aberturas tarsais na margem palpebral (SLATTER, 2005; GIULIANO; MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Estas aberturas são mais numerosas na pálpebra superior que na inferior. Entre as suas funções está a redução na perda por evaporação da porção aquosa da lágrima, aumentando a estabilidade do filme lacrimal e promovendo a distribuição uniforme da lágrima sobre a córnea (COLITZ, 2008).

Já as glândulas de Moll e Zeiss estão situadas na borda palpebral onde desembocam. As de Moll são glândulas sudoríparas modificadas e as de Zeiss são glândulas sebáceas rudimentares, acessórias do sistema ciliar (SLATTER, 2005). Elas também são responsáveis pela secreção do componente lipídico (MOORE, 1999).

As glândulas de Krause e de Wolfring produzem uma secreção serosa e têm a mesma estrutura histológica da glândula lacrimal principal, sendo responsáveis pela produção de cerca de 3% da fase aquosa do filme lacrimal pré-corneano. Elas estão situadas dentro da conjuntiva palpebral e dentro do saco conjuntival.

A camada mucosa é formada pela secreção das células caliciformes da conjuntiva (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Esta camada é composta por mucina, imunoglobulinas, uréia, sais, glicose, leucócitos, debris celulares e enzimas (GIULIANO; MOORE, 2007). No cão elas são encontradas em maior densidade no fórnice conjuntival e são a principal fonte de mucina, que é uma glicoproteína hidratada (GIULIANO; MOORE, 2007). Essa camada auxilia na manutenção de uma superfície lisa, lubrifica a córnea e a conjuntiva e inibe a aderência de bactérias (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).

2.1.2. Segmento excretor

A eliminação da lágrima é realizada através dos pontos e canaliculos lacrimais e do ducto nasolacrimal. São constituídos por uma mucosa coberta por um epitélio estratificado pavimentoso, que contém algumas glândulas mucosas e células ciliadas a quais contribuem para a eliminação lacrimal.

Externamente o aparelho excretor é composto da carúncula lacrimal e pelos pontos lacrimais. Estes prosseguem pelo canaliculo lacrimal e o ducto nasolacrimal que se estende em direção ao óstio nasal (AGUIRRE; RUBIN, 1972; EVANS; CHRISTENSEN, 1979; MARTIN; ANDERSON, 1981).

Os pontos lacrimais de formato oval e um diâmetro que varia de 0,5 a 1 mm (GELATT, 2003) estão situados sobre a superfície conjuntival, na face interna da borda palpebral, sendo encontrados a cerca de 2 a 5 mm do canto medial (limite nasal). São na maioria das vezes,

despigmentados, o que facilita a sua observação, mas, às vezes, é necessário o uso de um sistema de lentes de aumento (biomicroscópio com lâmpada de fenda) para observá-los. O ponto lacrimal inferior é o responsável pela drenagem de quase 90% da secreção lacrimal.

Os pontos são as aberturas dos canalículos superior e inferior. Estes se originam a partir dos pontos lacrimais e vão seguir em direção medial na borda palpebral, unindo-se para formar o duto nasolacrimal (SLATTER, 2005). Em cães, os canalículos são longos com comprimento variável de 3 a 7 mm, e um diâmetro de 0,5 a 1 mm (CLERC, 1996). Este posicionamento torna esta estrutura vulnerável a lesões de pálpebra.

O duto nasolacrimal mede de 2 a 7 cm (BARNETT, 1998) e passa pelo canal lacrimal (um conduto ósseo) sobre a superfície medial da maxila, realizando um trajeto intra-ósseo e intra-mucoso até se abrir na cavidade nasal (HABIN, 1993) pelo óstio nasolacrimal (Figura 1). Em cães a abertura é ventro-lateral aproximadamente 1 cm para dentro das narinas externas. Tem tamanho variável no cão, podendo variar até mesmo de um indivíduo para outro.

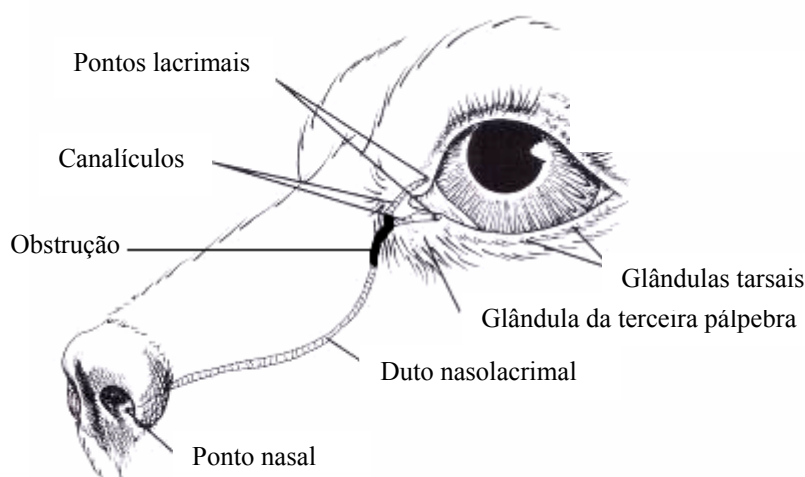


Figura 1- Local da obstrução e os componentes do sistema nasolacrimal de cão. Fonte: Adaptado de Slatter (2005).

2.2. Filme Lacrimal

O filme lacrimal pré-corneano recobre a córnea e conjuntiva e é constituído por três camadas distintas: lipídica, aquosa e mucosa. A camada lipídica é a mais externa, a camada aquosa é a intermediária e a mucosa é a mais interna (CRISPIN, 2002; KOCK; SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). Aproximadamente 25% do filme lacrimal pré-corneano é perdido por evaporação. O restante passa para o interior dos pontos lacrimais, canalículos e ducto nasolacrimal, drenando na cavidade nasal (SLATTER, 2005).

Ele é uma barreira que protege a córnea do meio exterior e a sua espessura no centro da córnea é de 7 a 9 μm . O filme lacrimal em cães possui pH entre 6,8 a 8,0 com uma meia em torno de 7,5 (CRISPIN, 2002).

A funcionalidade do filme lacrimal depende da função normal dos componentes da lágrima, da integridade das pálpebras, da motilidade ocular normal e de um mecanismo de piscar efetivo (GIULIANO; MOORE, 2007).

2.2.1. Dinâmica do filme lacrimal

A secreção basal do filme é de 0,5 a 1 $\mu\text{l}/\text{min}$ e esta produção pode variar ligeiramente num mesmo indivíduo ao longo do dia (BERGER; KING, 1998). O filme lacrimal é totalmente renovado em poucos minutos.

O controle da secreção é multifatorial e isto ainda não foi completamente elucidado. A inervação parassimpática estimula as glândulas lacrimais e da terceira pálpebra. Já a inervação adrenérgica poderia também as estimular (POWELL; MARTIN, 1989). Outros mediadores químicos, como os agonistas beta-adrenérgicos, agonistas colinérgicos, peptídeos e diversos hormônios como a prolactina e androgênicos, são também mencionados como estimuladores da secreção lacrimal (STILES et al., 1997).

A secreção e a produção ocorrem em harmonia com a eliminação, não havendo derramamento lacrimal fora do trato lacrimal. No entanto, isso pode ocorrer quando há um defeito de fluxo ou fenômeno de hipersecreção reflexa central ou periférica causada por fatores irritantes que afetam a mucosa nasal, a conjuntiva, a córnea, a úvea ou os anexos (poeira, vento, substâncias lacrimogênicas e dor) (CLERC, 1986; SMITH, 1994).

A qualidade do filme lacrimal não só depende da produção normal das diversas frações acima mencionadas, mas também da motilidade ocular, integridade das pálpebras e dos seus movimentos (14 piscadelas por minuto em cães e 2,5 piscadelas por minuto no gato), mas se a oclusão não é completa, a eficácia dos movimentos palpebrais cai 45% (CARRINGTON, 1987; DEAN, 1997; REGNIER, 2001; GRASSY, 2002). A cada piscar de pálpebras, a camada lipídica é secretada e forma uma fina camada, entre as duas margens palpebrais (MOORE, 1990). Quando elas se afastam uma da outra, a parte lipídica espalha-se rapidamente sobre a superfície da camada aquosa. A fase aquosa sofre a ação de uma força centrípeta que a espalha sobre a córnea em direção ao centro desta e a fase lipídica uma força centrífuga que a espalha em direção à periferia da córnea.

O movimento palpebral e do globo, promove o aumento e a diminuição do saco conjuntival, e um contato entre a conjuntiva palpebral e a córnea, com isto a mucina se espalha sobre a córnea preenchendo as microvilosidades e atuando como um elo entre a camada aquosa e a córnea (GELLAT; BROOKS, 2007). Em cães, o papel de disseminação do filme lacrimal é também atribuído à membrana da terceira pálpebra (GRASSY, 2002). Uma proporção grande de filme lacrimal se acumula em função da gravidade no fórnice conjuntival inferior, formando um lago lacrimal; a maior parte deste fluido adentra o ponto lacrimal inferior por capilaridade e pelo movimento das pálpebras (SLATTER, 2005).

No saco conjuntival inferior existe um músculo que contribui para a drenagem da lágrima pelo ponto lacrimal. Durante o fechamento das pálpebras, a parede do saco lacrimal é tensionada, criando uma pressão menor no lúmen, fazendo com que a lágrima o adentre, a este mecanismo se dá o nome de bomba lacrimal (SLATTER, 2005).

2.3. Exame do Segmento Secretor

Neste promove-se a exploração quantitativa da produção da fase aquosa do filme lacrimal pré-corneano, através do teste lacrimal de Schirmer, que se realiza com o uso de um papel filtro graduado de 5 em 5 mm, cuja extremidade é colocada no saco conjuntival inferior (GELATT et al., 1975 ; LIOLET; LAROCHE, 1985; GELATT, 1991). Recomenda-se manter as pálpebras abertas, mas o seu fechamento pouco interfere no resultado da leitura final.

A lágrima vai sendo absorvida pelo papel saturando-o, de modo a permitir a avaliação da secreção lacrimal total (secreção basal, secreção reflexa causada em parte pela irritação causada pela fita utilizada no teste e lágrima residual presente no saco lacrimal), através da graduação. O teste dura um minuto, que é o tempo que a fita de medição deve ficar no saco

conjuntival. Os resultados são apresentados em milímetros por minuto e estes podem variar ao longo do dia. (SLATTER, 2005).

Em cães são considerados normais resultados entre 15 e 25 mm/min, sendo que resultados entre 8 e 15 mm/min são considerados suspeitos e abaixo de 8mm/min é diagnosticada ceratoconjuntivite seca (SLATTER, 2005).

O tempo de ruptura do filme lacrimal pré-corneano, é medido através da aplicação de fluoresceína a 0,5% sobre a córnea (COURTOIS et al., 1977). Depois se promove algumas piscadelas para que a fluoresceína core todo o filme lacrimal de verde. Usando uma lâmpada de fenda com filtro de cobalto (azul), procura-se o surgimento de manchas escuras (que mostrarão o início da evaporação) logo após a última piscadela, o que não devem ocorrer antes de 10 a 15 segundos no cão e 15 segundos no gato (DEAN, 1997; SAITO; KOTANI, 2001).

Este teste revela deficiências principalmente de mucina e em menor extensão da fase aquosa, permitindo a avaliação qualitativa do filme lacrimal e a estabilidade da película (GUM, 1991; MORGAN; DUDDY; MCCLURG, 1993; CLERC, 1997; SAITO et al., 2001). Na deficiência de mucina o tempo de ruptura do filme lacrimal está diminuído, sendo frequentemente muito baixo, inferior a 5 segundos, uma hipoplasia das células caliciformes pode ser observada histologicamente e a secreção lacrimal aquosa, está normal ou subnormal com valores do teste lacrimal de Schirmer, acima de 10 mm/min (MOORE, 1987; DEAN, 1997; CULLEN; NJAO; GRAHN, 1999; SAITO; KOTANI, 2001).

2.4. Exame do Segmento Excretor

Teste de Jones é feito ao aplicar uma gota de solução de fluoresceína no olho, o corante flui pelas vias lacrimais de excreção junto com a lágrima, sendo visto na ponta do nariz que fica verde. O tempo para que isto ocorra não deve passar de 5 minutos (JÉGOU, 1989). No entanto até 50% dos cães normais apresentam resultado negativo ao teste (BARNET, 1998), sendo que só devem ser considerados testes positivos. Principalmente em raças braquicefálicas, nas quais o caminho nasolacrimal muitas vezes resulta na garganta.

2.5. Ceratoconjuntivite Seca

Anormalidades do filme lacrimal de cães podem ser classificadas quanto ao seu aspecto quantitativo, qualitativo ou ambos, sendo observada na prática cotidiana. Intercorrências na produção de um ou mais componentes do filme lacrimal ensejam distúrbios oculares em graus variados, denominados ceratoconjuntivite seca (RIBEIRO et al., 2008).

2.5.1. Ocorrência

A incidência de ceratoconjuntivite seca em cães foi estimada entre 1% (GELATT; BROOKS, 2007) e 1,5% (MOORE, 1990, WHITLEY, 1991, KASWAN; BOUNOUS; HIRSH, 1995).

Embora não tão comum, o diagnóstico desta afecção vem aumentando, em virtude do maior conhecimento sobre a doença e à medida que diminuem os casos de conjuntivites de origem desconhecida.

Esta enfermidade pode ser aguda ou crônica, transitória ou permanente, geralmente bilateral (cerca de 60%) e mais frequentes em fêmeas (cerca de 65%) do que em cães machos. Raças de porte pequeno em geral são mais predispostas, especialmente, Dachshund pêlo

longo, Cavalier king Charles spaniel, Shitzu, Lhasa apso, Cocker e West highland terrier (VAN DER WOERDT, 2006).

2.5.2. Etiopatogenia

A etiologia exata da ceratoconjuntivite seca é desconhecida, mas acredita-se ser multifatorial (GAO, et. al., 1998). As causas primárias de CCS são a ausência de atividade lacrimal, ausência da glândula ou atrofia glandular (CARVALHO; SILVA, 1989).

Também pode ocorrer em razão da quebra do filme lacrimal devido à sua composição anormal. A deficiência da fração aquosa da lágrima aumenta a osmolaridade lacrimal da película, ocasionando a conjuntivite, a ceratoconjuntivite e a doença corneal progressiva. A ausência ou diminuição na secreção do filme lacrimal pré-corneano pode resultar de um único processo mórbido ou uma combinação afetando a glândula lacrimal principal e da terceira pálpebra (ALMEIDA, et. al., 2004).

Muitas vezes não é possível determinar a causa da disfunção lacrimal. As causas adquiridas de deficiência na parte aquosa da lágrima incluem doenças imunomediadas, doenças sistêmicas como a cinomose, cirurgias como a remoção da glândula da terceira pálpebra, drogas lacrimotóxicas, tais como sulfonamidas, decréscimo de produção lacrimal em decorrência de idade avançada, doenças metabólicas, dentre outras. O desenvolvimento desse distúrbio também pode ser de causa idiopática e doença imunomediada é provavelmente a causa adquirida mais comum (CRISPIN, 2002; KOCK; SYKES, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005).

Causas congênitas, como a hipoplasia acinar congênita ocorre principalmente em raças miniaturas, tais como Pug, Chihuahua e Yorkshire terrier, Lhasa apso e Schnauzer anão (BARNETT, 1988; MARTIN, 1990; KASWAN; SALISBURY; LOTHROP JR., 1991; KASWAN; BOUNOUS; HIRSH, 1995; WHITLEY, 1993; WILLIAMS; LONG; BARNETT, 1998; SLATTER, 2005) Os casos de hipoplasia glandular congênita são raras, frequentemente unilaterais e são caracterizados por ressecamento excessivo (KASWAN; BOUNOUS; HIRSH, 1995; SLATTER, 2005).

Em adultos a ceratoconjuntivite seca adquirida, tem como principal causa processo auto-imune, causando a destruição auto-imune das glândulas lacrimais e da terceira pálpebra, de modo que essas glândulas sofrem uma infiltração linfocitoplasmocitária acompanhada de fibrose importante, levando a uma destruição irreversível da glândula (KASWAN; MARTIN; CHARPMAN, 1984; KASWAN; MARTIN; DAWE, 1985; BARNETT, 1988; LIOLET; VAN BYSTERVELD; BLETRY, 1987, SLATTER, 2005). Como em humanos (síndrome Sjögren), animais com ceratoconjuntivite seca também podem ser afetados por uma variedade de doenças auto-ímmunes relacionadas, gerando xerostomia (envolvimento da glândula salivar).

Estima-se que 80% da ceratoconjuntivite seca em cães de causas não iatrogênicas, são de origem auto-imune. A atrofia senil das glândulas também é uma importante causa idiopática (GELATT, 2003).

Doenças metabólicas sistêmicas como o hipotireoidismo, diabetes melito e síndrome de Cushing, podem alterar negativamente a produção lacrimal (CRISPIN, 2002; KOCK; SYKES, 2002; GELATT, 2003).

Trauma orbital e supra-orbital que afeta diretamente as glândulas ou seu suprimento nervoso, causas infecciosas causando adenites em cães incluindo enfermidades virais (MURPHY, 1988), como a cinomose canina, cujo vírus afeta as glândulas lacrimais e da terceira pálpebra e pode resultar em disfunção temporária ou permanente; blefaroconjuntivites crônicas (JONES, 1961), outras infecções de superfície ocular (SEVERIN, 1972), pálpebras congenitamente abertas e agenesia palpebral parcial (evaporação aumentada).

2.5.3. Sinais clínicos

É uma doença que afeta principalmente a conjuntiva e a córnea, daí o nome ceratoconjuntivite seca. Os sinais clínicos variam com a gravidade e duração da deficiência de produção da lágrima e dependem se a condição é uni ou bilateral, aguda ou crônica, temporária ou permanente. Podem variar desde uma simples hiperemia conjuntival até uma grave lesão corneal, comprometendo a visão e podendo levar à cegueira (GELATT, 1991).

Geralmente os animais afetados possuem conjuntivite recidivante, ceratite ulcerativa, e freqüentemente cegueira, além de dor. O primeiro sinal é a hiperemia conjuntival. O sinal mais comum é exsudato ocular espesso, aderente, mucóide ou purulento, recobrando a córnea e acumulando-se no fundo do saco conjuntival e tecidos perioculares. Manifestações como blefarospasmo, acompanhado por enftalmia, e prolapso da terceira pálpebra, resultam da dor e desconforto causados pela deficiência do filme lacrimal pré-corneano. (SALISBURY; BONAGURA, 1997; TAFFAREL, et. al., 2002; CARNEIRO FILHO, 2006).

As secreções conjuntivais ficam alteradas e a secreção de muco aumenta e, quando a fase aquosa do filme lacrimal está ausente, muco e bactérias se acumulam e não são lavados para o ducto nasolacrimal, gerando uma descarga mucopurulenta. O muco difere daquele da conjuntivite e é espesso, filamentososo se aderindo à conjuntiva e a córnea em fios (SLATTER, 2005). A coloração verde ou amarelada do exsudato indica infecção bacteriana (SALISBURY; BONAGURA, 1997; TAFFAREL, et. al., 2002; CARNEIRO FILHO, 2006).

A conjuntiva quando inflamada pode encontrar-se hiperêmica, quemótica ou com placas queratinizadas. A córnea pode apresentar edema, ulceração ou vascularização superficial (SALISBURY; BONAGURA, 1997).

Em casos crônicos ocorre dessecação grave piorando o quadro de conjuntivite purulenta. Passa a haver um espessamento das camadas epiteliais da córnea, por um processo de queratinização da mesma. Isto gera um edema de córnea e propicia a neovascularização tanto superficial como profunda, que normalmente ocorre em 360°, levando a uma infiltração mista de células inflamatórias do estroma corneano. Já em tecidos subconjuntivais há uma infiltração difusa de neutrófilos e linfócitos. A irritação exacerba a melanose corneal, resultando em perda permanente da visão (TAFFAREL, et. a.l., 2002).

A ulceração pode ocorrer, pois em casos graves, o epitélio é perdido, especialmente no centro da córnea, o que é agravado pela presença de uma super população de microrganismos produtores de enzimas proteolíticas e colagenase como as *Pseudomonas* sp, podendo gerar principalmente em casos crônicos um agravamento da lesão corneal com presença de descemetocelose, prolapso de íris ou endoftalmite. Nos estágios finais de desenvolvimento da doença se ocorre pigmentação completa da córnea e perda da sensibilidade da mesma com a destruição das terminações nervosas do nervo trigêmeo, razão pela qual a dor é relativamente bem tolerada, nesta fase de evolução da patologia (KASWAN; BOUNOUS; HIRSH, 1995). É comum ser observado à narina, ipsilateral ao olho afetado, seca, devido a diminuição da umidificação dela em função do comprometimento da glândula lacrimal com diminuição da drenagem de lágrima pela pelo ducto nasolacrimal e narina.

2.5.4. Diagnóstico

O exame físico que deve ser completo e detalhado é importante para diagnosticar a causa, mas o diagnóstico definitivo deve ser firmado durante o exame oftálmico (VAN DER WOERDT, 2006).

Durante o exame o clínico deve atentar para o fato de que o diagnóstico de CCS é freqüentemente dificultado pela conjuntivite alérgica ou bacteriana e pelo tratamento impróprio ou insuficiente realizado anteriormente (KASWAN e SALISBURY, 1990).

O histórico, os sinais clínicos, a coloração ocular positiva com corantes vitais, como a fluoresceína e o Rosa Bengala e os resultados do teste lacrimal de Schirmer reduzidos definem o diagnóstico de CCS (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008). O corante rosa bengala detecta células desvitalizadas, defeitos epiteliais agudos tanto na superfície conjuntival quanto na corneana, e filamentos de mucos aderidos. O corante fluoresceína detecta ulceração corneana e também pode ser utilizado para avaliar o tempo de ruptura do filme lacrimal.

O TLS pode ser utilizado sem (TLS I) ou com (TLS II) anestesia tópica. O TLS I mede a habilidade do olho de produzir lágrimas reflexas, além das secreções basais, mediante a estimulação de terminações do nervo trigêmeo por meio de irritação local, sendo o mais comumente utilizado, enquanto o TLS II estima somente a secreção lacrimal basal (SLATTER, 2005; GIULIANO; MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Flutuações nos valores do TLS podem ocorrer diária ou semanalmente, contudo somente flutuações semanais são consideradas biologicamente significativas (GELATT, 2003).

A ceratoconjuntivite seca deve ser diferenciada de opacidade corneal congênita, distúrbios metabólicos, distrofia endotelial, uveíte, glaucoma, neoplasia e raramente episclerite (TAFFAREL, et. al., 2002; CARNEIRO FILHO, 2006).

2.5.5. Tratamento Medicamentoso

O tratamento convencional tem como base a substituição da lágrima e inibir as possíveis complicações (HOSKINS, 1993), é trabalhoso e demorado, sendo que muitas vezes a produção de lágrima não volta ao normal, passando o animal a necessitar da aplicação de colírios pelo resto da sua vida. Devido à diminuição da porção aquosa da lágrima, deve-se estimular a produção lacrimal, repor a lágrima, tentar restabelecer a microbiota normal, minimizar a inflamação e remover o excesso de muco. Para isso devem ser utilizados antibióticos tópicos, agentes mucolíticos, antiinflamatórios, agentes substitutos da lágrima e estimulantes lacrimais como os imunomoduladores ciclosporina A e o tacrolimus (GELATT, 2003; SLATTER, 2005; COLITZ, 2008).

A ciclosporina A (CsA), derivada do fungo *Tolypocladium inflatum* e o tacrolimus, um antibiótico macrolídeo produzido pela bactéria *Streptomyces tsukubaensis* inibem a proliferação de linfócitos T mediante bloqueio da síntese de interleucina-2 no nível de transcrição (GIULIANO; MOORE, 2007; COLITZ, 2008). Em cães com olho seco, a ciclosporina A tem sido efetiva na redução da infiltração linfocitária facilitando a apoptose de linfócitos na glândula lacrimal e conjuntiva enquanto suprime a apoptose das células epiteliais da conjuntiva. Ambos os fatores contribuem para a grande melhoria da inflamação e do aspecto clínico da doença (CALONGE, 2001).

2.5.6. Tratamento Cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos indicados para o tratamento de casos de ceratoconjuntivite seca são a transposição do ducto parotídeo, o qual fornece saliva como um substituto da lágrima, a tarsorrafia parcial permanente, a qual reduz a exposição e melhora o piscar e a obstrução do ducto nasolacrimal, com o objetivo de conservar a lágrima na superfície ocular através do bloqueio de sua drenagem (WILLIAMS, 2002; GELATT, 2003; SLATTER, 2005; GELATT et al., 2006; COLITZ, 2008).

A cirurgia de transposição do ducto parotídeo é tecnicamente difícil e requer precisão e prática (SLATTER, 2005). Desconforto ocular após a cirurgia pode estar associado ao PH excessivamente alcalino da saliva, com valores podendo estar acima de 8,3 (CRISPIN, 2002). Torção, laceração ou trauma no ducto parotídeo podem ocorrer.

Já a tarsorrafia parcial permanente pode ser benéfica no cão com CCS, especialmente nos cães de raças braquicefálicas, permitindo maior proteção corneana (GELATT, 2003).

Mais recentemente, procedimentos de obstrução dos ductos nasolacrimais superiores e inferiores vêm sendo utilizados, no tratamento de pacientes que ainda tem alguma produção lacrimal, com bons resultados.

2.5.7. Obstrução do Duto Nasolacrimal

A obstrução dos canalículos lacrimais visa reduzir perdas por drenagem da lágrima pelo duto nasolacrimal, retendo-a no saco conjuntival inferior. Ela se torna importante em pacientes que apresentam alguma produção lacrimal, como em casos cujo tratamento não é eficaz, o que infelizmente é a grande maioria, e quando o proprietário não é capaz de realizar o tratamento de forma adequada. Deve ser realizada inicialmente de forma temporária e de acordo com a necessidade, pode se utilizar uma obstrução permanente. Esta é realizada de diferentes formas, no caso da temporária, plugues de hidroxipropilcelulose e colágeno são colocados no canalículo lacrimal; ou permanente com uso de plugues inabsorvíveis como os de silicone, colas cirúrgicas, eletro cauterização e estenose cirúrgica do ponto lacrimal.

Os plugues de silicone (Figura 2) são feitos para a oclusão dos pontos lacrimais por um longo período, já os plugues de colágeno dissolvem-se com o tempo, usualmente após duas semanas (GELATT et al., 2006).



Figura 2 - Plugue de silicone para a obstrução do ducto nasolacrimal. Fonte: BOLDIN, I. et al., 2008.

O estudo de Williams (2002) indica que a obstrução do ponto lacrimal é um adjunto valioso no tratamento da CCS em cães. A colocação dos plugues de silicone pode ser difícil e raças de cães de grande porte podem ter o ponto lacrimal ventral muito largo o que impossibilita a oclusão adequada. Cães que apresentam o TLS no valor de 0 mm/min., também não são candidatos a este tipo de tratamento. No entanto, em cães que apresentam alguma produção lacrimal, a oclusão dos pontos lacrimais pode aumentar o volume de lágrima na superfície ocular, resultando em uma significativa melhora, mesmo sem que ocorra o aumento da produção lacrimal.

De acordo com Gelatt et al. (2006), a colocação de plugues de silicone no ponto lacrimal inferior e na combinação dos pontos lacrimais inferior e superior em cães não

afetaram o TLS I. No entanto, a colocação de plugue no ponto lacrimal superior, através de algum mecanismo, diminuiu os valores do TLS I. Com estes resultados do TLS e a colocação de plugues nos pontos lacrimais parece haver pouca a nenhuma irritação secundária com a colocação dos plugues.

Estes tratamentos são paliativos, diminuem a perda lacrimal, mas não aumentam a sua produção, sendo necessária a sua associação com outros que promovam este efeito, como os imunomoduladores ciclosporina e tacrolimus (GELATT et al., 2006). Seu elevado custo limita o uso em experimentos, tornando necessária a descoberta de novos materiais e técnicas de obstrução mais baratas e viáveis de serem utilizadas na rotina dos ambulatórios de oftalmologia. Uma alternativa é a utilização do etil cianoacrilato para realizar essa obstrução.

2.6. Cianoacrilatos

Os cianoacrilatos pertencem a uma família de monômeros que podem ser sintetizados pela reação do formaldeído com alquil cianoacetato para obter um pré-polímero que, se aquecido, forma um monômero líquido. Os diferentes adesivos de cianoacrilato (monômeros) podem ser manufacturados alterando o grupo do alcóxicarbonil (-COOR) da molécula para obter compostos de comprimentos de cadeias diferentes (SCHWADE, 2008). Ele tem a fórmula geral: $CN - CH_2 = C - COOR$, onde o radical R do grupo alquil pode ser, um metil, etil, propil, butil, octil ou outro grupo molecular (LACAZ NETO; MACCEDO, 1986; SANTOS, 1989).

São compostos líquidos, transparentes, com alguma atividade antimicrobiana (AWE et al., 1963; EIFERMAN; SNYDER, 1983; QUINN et al., 1995) que quando em contato com superfícies úmidas polimerizam em segundos, estabelecendo o processo adesivo (GASSET et al., 1970; PAPATHEOFANIS; BARMADA, 1993).

Foram utilizados pela primeira vez para fins médicos em 1959 (COOVER, 1959) e a partir desse período, esse substrato foi aplicado aos tratamentos de feridas. Apesar da pouca utilização em medicina, têm se mostrado muito eficazes na coaptação de bordos cirúrgicos. Em 1963 os adesivos de cianoacrilato tiveram seu primeiro uso em oftalmologia (ELLIS; LEVINE, 1963).

Por apresentarem propriedades adesivas, hemostáticas, bacteriostáticas e promoverem uma reparação tecidual mais rápida os cianoacrilatos têm recebido especial atenção dos pesquisadores (LACAZ NETO, 1990; LACAZ NETO et al., 1991; PEREZ et al., 2000).

A principal característica dos adesivos teciduais derivados do cianoacrilato, é que eles se polimerizam, à temperatura ambiente, imediatamente após serem aplicados entre duas superfícies aderentes, sem adição de catalisadores ou de solventes (GASSET et al., 1970). Solidificam-se rapidamente, formando uma placa que serve de suporte para a cicatrização e epitelização do tecido subjacente, inibe a migração de células inflamatórias retardando a necrose tecidual e tem ação bacteriostática (EIFERMAN; SNYDER, 1983).

Apresentam graus variados de histotoxicidade de acordo com o número de carbonos presentes em sua fórmula (quanto mais carbonos, menor a toxicidade) e com a quantidade de adesivo dispensada para o procedimento (ELLIS; LEVINE, 1963; REFOJO et al., 1968; GARRIDO et al., 1999).

A toxicidade dos adesivos está relacionada com a velocidade de degradação e esta, ao tamanho da cadeia, ou seja, quanto maior for a cadeia, menor a velocidade de degradação, menor a histotoxicidade. Mas essa característica não é observada no metil-cianoacrilato, que apresenta grau de histotoxicidade maior que os do etil, butil e isobutil-cianoacrilato, sendo que adesivos compostos por metil-cianoacrilato são adesivos mais tóxicos, causando edemas e necrose tecidual, portanto, contra-indicados para o uso clínico (EIFERMAN; SNYDER,

1983). Segundo TROTT (1997), a histotoxicidade dos cianoacrilatos também é dependente dos níveis de vascularização do tecido.

Adesivos de etil-cianoacrilato não apresentaram reação inflamatória, apesar de apresentarem uma grande velocidade de degradação (BARREIRO; RAMIREZ, 1995).

O etil-cianoacrilato (Super Bonder®) é um éster do ácido cianoacrílico com dois carbonos em sua cadeia lateral. Está indicado como adesivo instantâneo para colagem de couro, borrachas, porcelana, metal, madeira, cartolina, alguns tipos de plásticos, etc. Apresenta-se na forma líquida, transparente e em frascos contendo 1,5g do produto. Pode ser facilmente encontrado comercialmente e possui baixo custo. Apesar de não ser comercializado para finalidades médicas, tem sido utilizado com eficácia na oftalmologia humana (FELBERG et al., 2003; UEDA; OTTAIANO, 2004).

Outros adesivos já foram testados em oftalmologia, como o adesivo de fibrina (VALERO et al., 2001), de silicone (REFOJO et al., 1968). Foi também utilizado um composto de plaquetas, fibrinogênio e trombina para a fixação de enxertos lamelares corneanos em coelhos (ROSENTHAL et al., 1975) com 50 % de sucesso aos 21 dias de avaliação. Em oftalmologia já foi testado de forma intralamelar e como tratamento de úlceras experimentais em córneas de coelhos obtendo-se bons resultados quanto a sua biocompatibilidade (OLLIVIER et al., 2001).

Em uma série de 49 ceratoplastias lamelares autógenas e homogêneas utilizando o cianoacrilato o índice de sucesso foi baixo (10 casos bem sucedidos), porém a opacidade da córnea foi moderada em todos os casos (CARDARELLI; BASU, 1969).

Em oftalmologia veterinária os cianoacrilatos não têm seu uso bem estabelecido, tendo sido indicados para tratamento de ulcerações de córnea refratárias aos tratamentos convencionais (BROMBERG, 2002), tratamento de pequenas descemetoceloses ou perfurações corneanas (WILKIE; WHITTAKER, 1997) e mais recentemente na fixação e manutenção de botões corneanos lamelares autógenos e de enxertos pediculados de conjuntiva bulbar em úlceras corneanas iatrogênicas não infectadas. Avaliação oftalmológica diária durante 30 dias indicou que os botões lamelares permaneceram fixados e foram incorporados à córnea receptora. Os autores consideraram a técnica de fácil realização, sendo rápida e de baixo custo com opacidade leve (20%) ou ausente (80%). Também não foi evidenciada neovascularização aos 30 dias (BRAGA et al., 2004).

O etil-cianoacrilato em ferimentos no dorso de animais promoveu hemostasia imediata, simplificou e abreviou o procedimento operatório, não interferindo no processo de reparo, não ocorrendo, supuração, necrose tecidual ou retração das margens da ferida, nas áreas operadas (SASKA et al., 2004).

O adesivo tecidual de cianoacrilato mais empregado em oftalmologia é o butil-cianoacrilato, o qual é comercializado estéril e com baixa toxicidade corneal (GARRIDO et al., 1999).

Foi relatado que o butil-cianoacrilato (Histoacril®) apresenta atividade bacteriostática contra bactérias gram-positivas e que a hipótese do mecanismo de ação seria baseada na interação química do adesivo com radicais livres amina e/ou grupos hidroxila da parede celular das bactérias gram-positivas. Adicionalmente, que a ausência dessa atividade contra microorganismos gram-negativos seria decorrente da presença de lipopolissacarídeos na parede celular dos mesmos que formam uma barreira que impede a reação química entre o cianoacrilato e a parede celular bacteriana (EIFERMAN; SNYDER, 1983).

A dificuldade de obtenção e o seu alto custo em nosso meio tornam importante a busca por outros produtos. Assim, o etil-cianoacrilato comercializado para finalidades não médicas, foi utilizado com eficácia comprovada em situações especiais como afinamentos corneais importantes, de etiologia variada, microperfurações corneais, perfurações corneais de difícil

resolução cirúrgica ou no eixo visual, fístulas em ferida de ceratoplastia e outros (BONATI et al., 1995).

Amostras do adesivo etil-cianoacrilato foram testadas quanto a sua esterilidade e não apresentaram crescimento de patógenos em meios de Agar sangue, chocolate e Sabouraud (UEDA et al., 2004).

O etil-cianoacrilato foi utilizado em síntese de feridas, em humanos e apresentou resultados satisfatórios, sem efeitos adversos ou complicações cosméticas e hemostase imediata, quando comparado com a técnica convencional de sutura. No dorso de animais, o etil-cianoacrilato também promoveu hemostasia imediata, simplificou e abreviou o procedimento operatório, não interferindo no processo de reparo, não ocorrendo, assim, supuração, necrose tecidual ou retração das margens da ferida, nas áreas operadas, em relação ao fio de sutura (SASKA et al., 2004).

Weber e Chapman (1984) revisaram resultados envolvendo o uso de cianoacrilato e descreveram que estes adesivos eram completamente biodegradáveis e permitiam a regeneração de fraturas com reação inflamatória mínima no tecido. A ação bacteriostática foi observada por Leonard (1970). Segundo Gonzalez et al. (2000) esses adesivos apresentaram fácil manuseio e boa estabilidade em fragmentos ósseos, não promovendo reação inflamatória

Na síntese da parede vascular arterial e venosa de cães foram utilizados como alternativa às suturas tradicionais apresentando uma série de vantagens como a facilidade técnica e o baixo tempo para a síntese (ANDRADE et al., 2001).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Princípios Éticos na Experimentação Animal

Este estudo antes de ser iniciado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRRJ (processo de número 23083.005041/2010-03).

Durante toda fase de experimentação foram respeitados os “Princípios Éticos na Experimentação Animal” postulados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), assim como os termos da Lei nº 6.638, de 08 de maio de 1979, que estabelece normas para prática científica da vivisseção de animais, e o Decreto nº 24.645 de 10 de julho de 1934.

3.2. Local

Todo o experimento foi realizado no canil do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) do setor de parasitologia animal do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, sob responsabilidade do Professor Doutor Fabio Babour Scott.

3.3. Animais

Foram utilizados cães (*Canis familiares*) da raça Beagle, machos e fêmeas com idade entre um e seis anos, pesando entre oito e 14 kg, procedentes do canil do LQEPV.

3.4. Seleções da População a ser Estudada

3.4.1. Avaliação Clínica Anterior ao Procedimento

Os animais foram avaliados através de exame clínico visando identificar sinais de enfermidades infecciosas, parasitárias e nutricionais. Em seguida, os animais sem evidência de enfermidades extra-oculares, foram submetidos ao exame oftálmico. Nestes animais foi realizada avaliação quantitativa da produção da fase aquosa do filme lacrimal pré-corneano, através do TLS I (Figura 3) (GELATT, 1991).

O aparelho excretor também foi examinado através do teste de Jones (SLATTER, 2005), onde uma gota de solução de fluoresceína 1%¹ foi aplicada em cada olho.

¹ Fluoresceína sódica 1%®, Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA, Guarulhos, SP



Figura 3 – Animal sendo submetido ao teste lacrimal de Schirmer I.

3.4.2. Critérios para Inclusão no estudo

Foram selecionados para o estudo 11 cães sem sinais clínicos de quadros mórbidos sistêmicos, positivos para a ceratoconjuntivite seca, segundo resultados do TLS I (GELATT, 1991), com produção lacrimal diferente de zero mm/minuto e teste de Jones positivo.

Os animais incluídos no estudo apresentavam exsudato mucoso e espesso de coloração acinzentada e/ou mucopurulento.

Em relação à presença de exsudato utilizou-se a seguinte classificação: nenhum (ausente), pouco (acumulado apenas no canto nasal da fissura palpebral) e muito (recobrimo a maior parte da córnea e conjuntiva), entendendo-se por exsudato o acúmulo de secreções ou fluido inflamatório com alta concentração de proteínas e detritos celulares (ROBBINS; COTRAN; KUMAR, 1986).

3.5. Protocolo Experimental

Para a experimentação, os animais foram submetidos ao jejum prévio de oito horas. Após tricotomia e anti-sepsia de pequena porção do membro torácico foi procedida a punção da veia cefálica com cateter 22G², e posteriormente iniciada a infusão e venosa de solução de cloreto de sódio (NaCl) 0,9%³ na velocidade de 10 ml/kg/hora.

Após foi efetuada a administração do hipnótico propofol⁴ (NATALINI, 2007), além de ser destituído de efeito cumulativo, possui suave e rápida indução e recuperação anestésica, na dosagem de 5mg/kg pela via intravenosa no intervalo compreendido entre 10 e 40 segundos, respeitando os sinais clínicos da indução anestésica e reflexos de proteção (corneal e

² Jelco ® PLUS 22G, Medex do Brasil, São Paulo, SP.

³ NaCl 0,9%, frasco de 500ml, Glicolabor Indústria farmacêutica LTDA, Ribeirão Preto, SP.

⁴ Propovan 1% ®, Cristália Indústria química e farmacêutica LTDA, Itapira, SP.

palpebral), com intuito de facilitar o procedimento de obstrução, assim como reduzir o estresse do animal durante o procedimento.

Nos casos onde os reflexos de proteção demonstraram-se extremamente diminuídos antes do término da administração da dose inicial total, a administração foi interrompida. Nos casos onde a dose total inicial não foi suficiente ao seu propósito, a administração de mais dois mg/kg via intravenosa com velocidade de 10 a 20 segundos foi procedida observando-se a resposta dose-efeito desejada.

Logo após a indução, os animais foram submetidos ao procedimento de obstrução do duto nasolacrimal em apenas um olho, sendo este o que apresentou menor produção da fase aquosa do filme lacrimal pré-corneano pelo teste lacrimal de Schirmer. O olho contralateral destes animais não foi obstruído servindo de controle.

A obstrução foi realizada utilizando-se etil cianoacrilato na forma de gel⁵, o qual foi injetado para o interior do duto nasolacrimal, com auxílio de uma agulha 25x7mm cortada ao meio para a retirada do bisel cortante (Figura 4). O gel foi acondicionado no canhão da agulha, acoplada em uma seringa de 10 ml contendo ar, procedendo-se a inoculação no interior do duto lacrimal (Figura 5).

Após a recuperação anestésica dos animais o teste de Jones foi realizado para a confirmação da obstrução. Todos os animais submetidos ao procedimento de obstrução foram examinados uma vez por semana ao longo de cinco semanas para investigar e avaliar, através do TLS I e teste de Jones, a capacidade de retenção da lágrima, a presença ou não da obstrução e ainda, possíveis reações adversas.



Figura 4 - Seringa de 10 ml, cânula confeccionada a partir de agulha 25x7mm e etil-cianoacrilato sob a forma de gel.

⁵ Super Bonder Flex gel ®, Loctite, Brasil.



Figura 5 – Animal (número 3) com o duto nasolacrimal direito superior canulado, sob anestesia geral.



Figura 6 – Animal (número 3) anestesiado sendo submetido ao procedimento de obstrução do duto nasolacrimal direito.

3.6. Avaliação após obstrução do duto lacrimal

Imediatamente após o procedimento para obstrução do duto nasolacrimal todos os animais receberam uma gota de colírio antiinflamatório, à base de diclofenaco sódico 0,1%⁶

⁶ Still®, Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA, Guarulhos, SP

no fundo do saco conjuntival. Em seguida a avaliação clínica foi realizada em relação ao olho contralateral quanto aos parâmetros hiperemia conjuntival, quemose e edema de córnea.

Novas avaliações foram realizadas nos dias um (D1), sete (D7), 14 (D14), 21 (D21) e 28 (D28) dias após a realização da obstrução do duto nasolacrimal. Nestes momentos foram avaliados os seguintes parâmetros: quantidade de exsudato, presença ou ausência da obstrução e presença ou ausência de reações adversas. Como reações adversas foram consideradas: hiperemia conjuntival, quemose, edema de córnea e úlcera de córnea.

A seguir procedeu-se aos TLS I e Jones em ambos os olhos, com obstrução e controle.



Figura 7 - Animal (número 3) após o término da anestesia. Notar o acúmulo do corante fluoresceína.

3.7. Análise Estatística

Os dados do teste lacrimal de Schirmer foram analisados pelo teste ANOVA um fator, para medidas repetidas com 99% de confiabilidade ($p \leq 0,01$) e os dados sobre quantidade de secreção, foram analisados pelo teste não paramétrico de Friedman. A análise dos dados sobre o teste de Jones e sobre presença ou não de reações adversas foi desnecessária.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Sinais clínicos da CCS (antes do procedimento)

A avaliação clínica anterior ao procedimento da obstrução do duto nasolacrimal revelou que o sinal de ceratoconjuntivite seca mais freqüente na população estudada, foi a presença de exsudato ocular que estava presente em todos os animais selecionados, em quantidades variáveis de pouca em quatro animais (36,3%) a muita em sete animais (63,7%).

As secreções conjuntivais mucopurulentas segundo Slatter (2005) são comuns quando a fase aquosa do filme lacrimal está ausente, concordando com a presença de exsudato em todos os animais. Quanto ao aspecto, a o exsudato ocular era espesso, aderente, mucóide ou purulento, recobrando a superfície da córnea e tecidos perioculares, portanto de acordo com a descrição de Slatter (2005) e outros autores (SALISBURY; BONAGURA, 1997; TAFFAREL, et. al., 2002; CARNEIRO FILHO, 2006).

Os animais avaliados embora diagnosticados com CCS não apresentavam lesão irreversível das glândulas lacrimais e da terceira pálpebra conforme proposto por diferentes autores (KASWAN; MARTIN; CHARPMAN, 1984; DAWE, 1985; BARNETT, 1988; KASWAN et al., 1987, SLATTER, 2005). Também não apresentavam dessecação grave e espessamento das camadas epiteliais da córnea, característicos de processos crônicos graves (KASWAN; BOUNOUS; HIRSH, 1995).

A neovascularização e a pigmentação corneais, que são citadas como conseqüências mais comuns da CCS não tratada (GELLATI, 2001), foram observadas em apenas dois (18,2%) animais no presente estudo. Este fato, não está ainda elucidado, necessitando para tal um estudo mais aprofundado, visto que o desconforto e as lesões perioculares que também seriam esperadas nestes cães, principalmente por serem animais mantidos em canis com chão de terra sem nenhum tipo de limpeza diária dos olhos, não foram constatados. Uma possibilidade é que os casos embora bem estabelecidos sejam recentes.

4.2. Cuidados em relação à técnica

Embora de fácil execução algumas limitações encontradas na realização da técnica merecem ser destacadas. Inicialmente utilizou-se o etil-cianoacrilato sob a forma líquida o que se revelou inadequado ao procedimento proposto devido ao fato de sua secagem ser extremamente rápida, fazendo assim com que o adesivo colasse dentro da própria cânula.

Informações sobre o produto foram buscadas junto ao fabricante e como alternativa a forma de gel do etil-cianoacrilato foi testada. Constatou-se então que o produto em gel tem um tempo de secagem maior permitindo, assim, passar pela cânula e se depositar ao longo do duto nasolacrimal.

Outro ponto importante foi a dificuldade de aderência do adesivo no duto nasolacrimal inferior. Após injeção do produto e retirada da cânula foi observado que o adesivo era extraído juntamente com a mesma no formato da trajetória do duto. Dificuldade semelhante foi relatada quando da utilização do adesivo em procedimento odontológico, onde a adesividade e a rápida polimerização na presença de umidade tecidual foram duas características confirmadas segundo Endo et al. (2007).

Quando a canulação e posterior injeção do adesivo foi realizada no duto nasolacrimal superior tal dificuldade não ocorreu e a cola permaneceu no interior do duto promovendo sua obstrução. É provável que a dificuldade de canulação e injeção do produto no duto inferior tenham ocorrido pela diferença de tamanho dos dutos, sendo que o duto inferior apresenta-se maior. Outro fator preponderante diz respeito à trajetória do duto nasolacrimal inferior que

está mais próximo ao saco conjuntival onde há mais umidade, o que provavelmente influenciou a aderência do adesivo ao tecido.

Os plugues são utilizados com maior frequência no ponto lacrimal inferior por ser este o principal responsável pela drenagem lacrimal (BALARAM; SCHAUMBERG; DANA, 2001). Pelas dificuldades encontradas e visando uma metodologia de fácil utilização, optamos por ocluir apenas o ponto lacrimal superior.

4.3. Teste Lacrimal de Schirmer I

Os dados relativos ao TLSI representados na Tabela 1 demonstram amplas variações dos valores, tanto acima quanto abaixo do limite inferior normal de 10 mm/min.

Os valores observados inicialmente (antes da obstrução) variaram de 0,1 a 25 mm/min., com média de 6,6 e 11,9 mm/min., respectivamente nos olhos tratados (obstruídos) e controle. A diferença no D1 entre controle e tratados foi significativa a um grau de confiança de 99% ($p \leq 0,01$).

Esses achados individuais são compatíveis com os relatos de Slatter (2005) que as variações na quantidade de lágrima são mais freqüentes nos períodos mais quentes e secos do ano. Esta variação também é comum nos animais com TLSI normal, sendo mais evidente nos cães com valores próximos ao normal inferior sendo resultado da evaporação lacrimal maior.

Gelatt (2003) destacou que flutuações nos valores do TLS podem ocorrer diária ou semanalmente, contudo somente flutuações semanais são consideradas biologicamente significativas.

Tabela 1: Valores do Teste Lacrimal de Schirmer I nos dias 1 (pré-obstrução), 7, 14, 21 e 28 (pós-obstrução nos olhos direito e esquerdo, dos cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca submetidos a obstrução unilateral do duto nasolacrimal com etil-cianoacrilato, UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010. DO – duto obstruído e DC – duto controle.

<i>Animal</i>	<i>Dia 1</i>		<i>Dia 7</i>		<i>Dia 14</i>		<i>Dia 21</i>		<i>Dia 28</i>	
	DO	DC	DO	DC	DO	DC	DO	DC	DO	DC
1 (283023)	05	12	05	10	08	10	08	10	08	12
2 (415434)	09	13	12	15	12	15	14	13	13	12
3 (044220)	10	18	12	18	12	18	14	20	16	18
4 (247335)	08	25	09	20	12	20	12	22	15	25
5 (412375)	03	06	03	04	05	04	08	03	08	03
6 (298497)	08	16	08	12	10	12	10	12	12	12
7 (290901)	06	14	08	13	10	13	12	14	14	14
8 (278555)	05	09	05	09	06	09	06	10	08	10
9 (275819)	06	09	07	07	09	07	10	07	12	08
10 (419842)	08	09	22	15	11	14	15	14	15	14
11 (285422)	05	00	06	00	08	00	08	00	08	00

4.4. Avaliação após o Procedimento Obstrutivo

Logo após a promoção da obstrução do conduto lacrimal observou-se a presença de hiperemia e edema conjuntival (Figura 08) em onze e sete animais, respectivamente. A inflamação da conjuntiva (conjuntivite) é a causa mais comum da hiperemia, e quase sempre envolve as estruturas adjacentes (córnea e pálpebras). Hiperemia conjuntival, quemose, lacrimejamento e presença de exsudato são os principais sinais observados em conjuntivites e são freqüentes quando se faz a manipulação das estruturas oculares, independente da forma ou motivo, podendo decorrentes de diversos fatores incluindo uma reação ao produto aplicado. No caso, a reação inflamatória decorrente do produto seria provavelmente mais generalizada, envolvendo outras estruturas oculares e teria uma duração maior, visto que 10 minutos após o término do procedimento, os animais não mais apresentavam quemose (Figura 09).



Figura 8 – Animal (número 2) ainda anestesiado com prolapso de terceira pálpebra mostrando quemose e hiperemia conjuntival no pós-procedimento imediato.

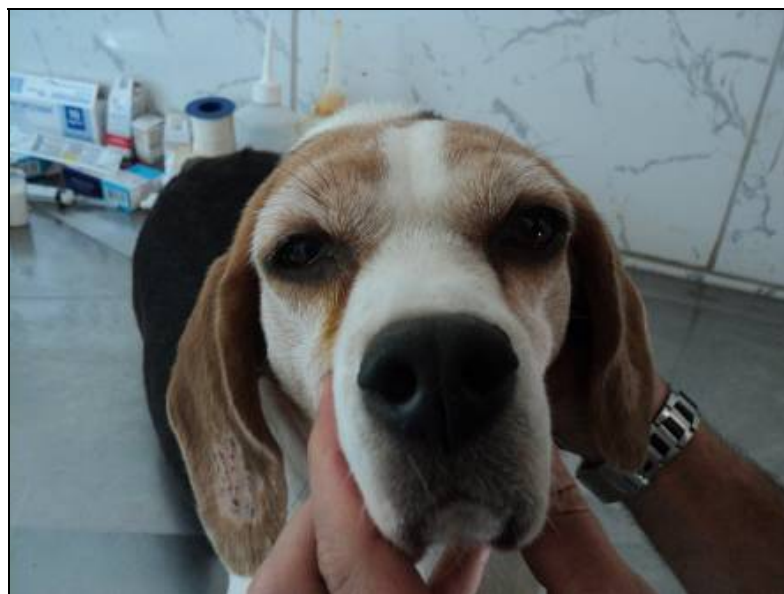


Figura 9 - Animal (número 2) no pós-procedimento já acordado da anestesia. Notar a ausência de quemose.

Pode-se sugerir que a reação inflamatória local foi pelo menos em parte controlada pelo colírio antiinflamatório, à base de diclofenaco sódico 0,1% que foi aplicado no fundo do saco conjuntival imediatamente após o procedimento.

Como efeitos tóxicos relacionados aos monômeros de cianoacrilato destacam-se a formação de edema e necrose tecidual (EIFERMAN; SNYDER, 1983), que segundo Trott (1997) é dependente dos níveis de vascularização do tecido.

A toxicidade dos adesivos a base de cianoacrilato está relacionada com a velocidade de degradação e número de carbonos ou tamanho de sua cadeia (WEBER; CHAPMAN, 1984). O etil-cianoacrilato um éster de cadeia curta é rapidamente degradado em cianoacetato e formaldeído (SERENSON, 1998), e possui histotoxicidade comprovada, porém menos intensa que os produtos a base de metil-cianoacrilato. Trott (1997) destacou que o etil-cianoacrilato é degradado em formaldeído que apresenta ação irritativa sobre a pele e mucosas.

Na literatura há relatos de que mesmo os adesivos de cianoacrilato menos tóxicos (n-octil e n-butil) devem ser utilizados em pequenas quantidades, pois, caso contrário causam reação inflamatória intensa, vascularização e necrose corneana ao redor da área colada (REFOJO; DOHLAMAN; KOLIPOULOS, 1971).

Neste estudo, o produto não foi aplicado diretamente na córnea, mas não é possível excluir a possibilidade de contato do cianoacrilato ou seus metabólitos com a córnea, porém nenhum animal apresentou alterações da córnea ao longo do experimento as quais seriam esperadas se a reação ocular fosse devida ao formaldeído (Tabela 2). Concordando com essa premissa, Barreiro e Ramirez (1995) destacaram que os adesivos de etil-cianoacrilato não apresentaram toxicidade capaz de induzir reação inflamatória.

Corroborando a hipótese de que as reações observadas neste estudo não foram decorrentes da toxicidade do produto, mas provavelmente pela manipulação, o uso de cianoacrilatos em oftalmologia já foi testado como tratamento de úlceras experimentais em córneas de coelhos obtendo-se bons resultados quanto a sua biocompatibilidade (OLLIVIER et al., 2001). Relatos do seu emprego em tecido epitelial e conjuntivo não mencionam reação inflamatória (LACAZ NETTO; MACEDO, 1986; CALDAS; GUSMÃO, 1998; BARREIRO; RAMIREZ; LOPEZ, 1995). O mesmo ocorre em relação ao tecido ósseo (CAROLI et al., 1997; GONZALEZ et al., 2000; SASKA et al., 2004).

Como em diversas áreas médicas as opiniões nem sempre são concordantes. Enquanto a possibilidade de lesão de córnea associada ao uso de adesivo de cianoacrilato é sugerida, também o êxito no tratamento imediato dos afinamentos e perfurações corneanas foi relatado (LEAHEY; GOTTSCH; STARK, 1993) e atribuído ao retardamento do processo de necrose estromal. Segundo esses autores, o uso de adesivos em ulcerações de córnea reduz a inflamação e melhora o prognóstico cirúrgico.

Tabela 2: Efeitos adversos nos dias 1, 7, 14, 21 e 28 (pós-obstrução nos olhos direito e esquerdo, dos cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca submetidos a obstrução unilateral do duto nasolacrimal com etil-cianoacrilato, UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010.

Efeitos adversos	Dia 1	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28
Quemose	7	0	0	0	0
Edema de córnea	0	0	0	0	0
Úlcera de córnea	0	0	0	0	0
Hiperemia conjuntival	11	4	0	0	0

Apesar da relativa histotoxicidade do etil-cianoacrilato (TROTT, 1997), ele ainda vem sendo utilizado em algumas situações clínicas em Medicina Humana e Veterinária. O uso de cianoacrilatos menos tóxicos é mais recomendado, entretanto seu alto custo pode ser limitante, especialmente em Medicina Veterinária.

Segundo Weber e Chapman (1984) e Shermak et al (1998), na presença de água ou sangue os adesivos à base de cianoacrilato se degradam devido à ionização para formar cianoacetato e formaldeído, com ligeira reação exotérmica, o que justifica pelo menos em parte a vasodilatação e a hiperemia conjuntival observada neste estudo.

Nas avaliações subseqüentes, notou-se uma diminuição do edema e hiperemia, sendo que entre o dia sete e o dia 14 nenhum animal apresentou qualquer reação adversa.

No que se refere à quantificação da secreção a partir da primeira semana, observou-se uma modificação no padrão de secreção ocular, sendo esta evidenciada em pouca quantidade em sete animais e em grande quantidade em quatro dos 11 olhos tratados (Tabela 3). Quanto ao tipo, a secreção foi variável. Porém a conjuntivite infecciosa com exsudado purulento e reação ocular mais intensa não foi comprovada neste estudo onde nenhum animal apresentou reação inflamatória evidente após a primeira semana de avaliação (Gráfico 1). Destaca-se, no entanto que todos apresentavam exsudato mucoso em quantidade variável antes do procedimento, sendo este observado até o décimo quarto dia após a obstrução em quatro animais. A secreção ocular mucosa é compatível com afecções oculares diversas (NELSON; COUTO, 2006), incluindo os achados em perdas de continuidade epitelial corneana (NASISSE, 1985), que não ocorreu nesse estudo.

Conforme demonstrado na foto do animal número 6 (Figuras 10 e 11), ao final do período de observação (28 dias), três animais mantiveram o exsudato ocular, que deve ser diferenciado da secreção lacrimal pela sua característica.

Em estudo conduzido por Braga et al. (2004) com a finalidade de testar o uso de adesivo de cianoacrilato em ceratoplastia de córnea de conjuntiva nenhum cão apresentou sinais de processo infeccioso ocular. Em contradição ao presente estudo em que nenhum processo infeccioso foi evidenciado, os autores utilizaram profilaxia antimicrobiana pré e pós-operatória. Na série de 49 transplantes realizados por Cardarelli e Basu (1969) não foi utilizado antibiótico pós-operatório verificando-se apenas um caso de infecção.

Como citado por Eiferman e Snyder (1983) os poucos casos de infecção relacionados ao uso de adesivos de cianoacrilato podem ser em parte decorrentes de propriedades bacteriológicas devidas à ligações ativas de moléculas de cianoacrilato com a parede celular de bactérias gram-positivas.

Weber e Chapman (1984) revisaram resultados envolvendo o uso de cianoacrilato e descreveram que estes adesivos eram completamente biodegradáveis e permitiam a regeneração de fraturas com reação inflamatória mínima. A ação bacteriostática foi observada por Leonard (1970).

Awe et al. (1963), e Quinn et al. (1995) testaram alguns adesivos de cianoacrilato utilizados na rotina clínica para verificar a presença de contaminação após abertos e não verificaram resultados positivos. Os dados deste estudo são, portanto concordantes com os relatos de ausência de infecção ocular associada ao uso de adesivos de cianoacrilato.

Os resultados são também consistentes com relatos de Garrido et al. (1999) em que poucas complicações foram detectadas com a aplicação do adesivo de cianoacrilato: 1 (3,8%) caso de conjuntivite papilar gigante e 1 (3,8%) de progressão da necrose corneana.

Ao longo do período de avaliação (Tabela 03), observou-se uma evidente melhora do quadro clínico. Na última semana nenhum animal apresentou quemose, hiperemia conjuntival e edema de córnea.

Tabela 3: Quantidade de exsudato ocular observada nos dias 1 (pré-obstrução), 7, 14, 21 e 28 (pós-obstrução), dos cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca submetidos a obstrução unilateral do duto nasolacrimal com etil-cianoacrilato, UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010 em onze cães, de acordo com a classificação abaixo:

<i>Animal</i>	<i>Dia1</i>	<i>Dia7</i>	<i>Dia14</i>	<i>Dia21</i>	<i>Dia28</i>
1	1	1	0	0	0
2	1	1	0	0	0
3	1	1	0	0	0
4	2	1	0	0	0
5	2	1	0	0	0
6	2	2	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	1	1	0	0	0
9	2	2	1	0	0
10	2	2	0	0	0
11	2	2	2	1	1

0 – nenhum, 1 – Pouco, 2 - muito

Gráfico 1: Quantidade e número de animais com exsudato ocular nos dias 1 (pré-obstrução), 7, 14, 21 e 28 (pós-obstrução). Cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca submetidos à obstrução unilateral do duto nasolacrimal com etil-cianoacrilato. UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010.

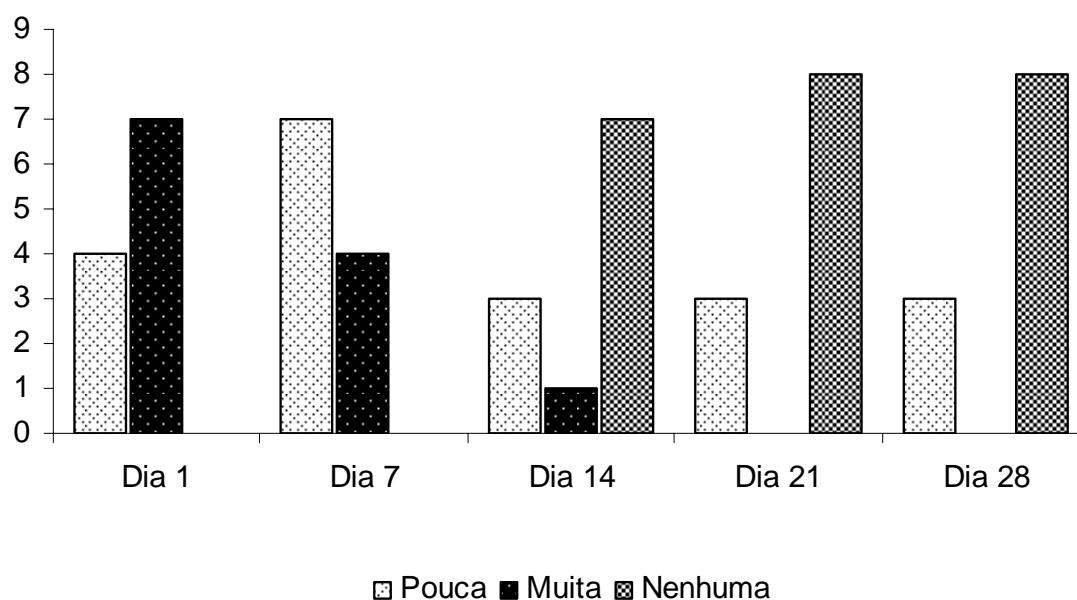




Figura 10 – Animal (número 6) no dia 14 (pós-obstrução).
Notar a presença de pouca quantidade de exsudato.



Figura 11 – Animal (número 6) com acúmulo de fluoresceína no olho esquerdo, mostrando a diferença na quantidade de exsudato do olho direito, que sofreu obstrução em relação ao olho esquerdo não obstruído, 21 dias após o procedimento obstrutivo.



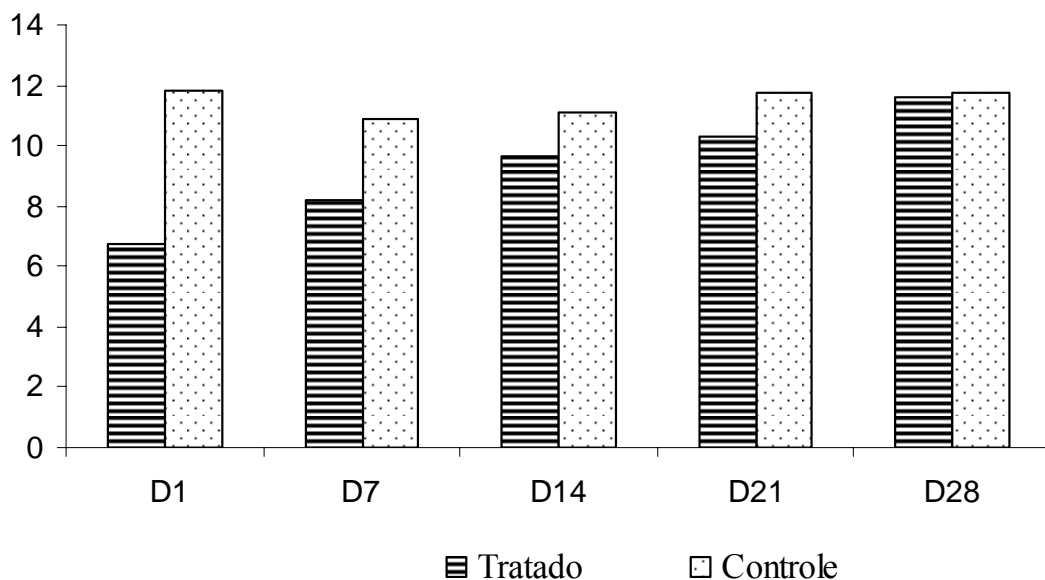
Figura 12 – Animal (número 8) apresentando teste de Jones negativo no olho direito em que houve obstrução do duto nasolacrimal, no dia 28 (pós-obstrução).

Todos os olhos tratados foram negativos no teste de Jones ao final de 28 dias, conforme demonstrado através do animal número 8 na Figura 12. Para confirmação da obstrução utiliza-se o colírio de fluoresceína que ao ser instilado nos olhos, penetra pelos pontos lacrimais, principalmente o inferior e flui pelo ducto nasolacrimal. Se a drenagem estiver patente, observa-se o corante no assoalho da narina ipsilateral. O tempo estimado do percurso é de três a cinco minutos. Se ocorrer atraso na drenagem do corante (tempo maior que cinco minutos) ou o não aparecimento do mesmo no assoalho correspondente, o diagnóstico é negativo e confirma a obstrução (JONES; WOBIG, 1976; KLEINER, 2003; GRAHN; SANDMEYER, 2007; NHA, 2008).

Os resultados associados aos procedimentos de obstrução dos ductos naso-lacrimais, no tratamento de pacientes com CCS em que ainda há alguma produção lacrimal foram favoráveis com o método de obstrução aqui proposto. A retenção de lágrima aumentou progressivamente nos animais tratados de forma que aos 28 dias os valores do TLS1 entre olhos tratados (obstruídos) e controle foram equivalentes, 11,6 e 11,7 para olhos obstruídos e controle, respectivamente (Gráfico 2).

Interessante destacar que a retenção da lágrima nos olhos submetidos a obstrução do duto lacrimal foi progressiva. No dia 1, antes do procedimento para obstrução o resultado médio no TLS foi significativamente maior ($p=0,01351$) entre os animais do grupo controle (11,8 mm/min.) comparativamente aos animais tratados (11,7 mm/min.), atestando a condição de CCS nos olhos obstruídos.

Gráfico 2: Médias dos valores (mm/min.) pelo Teste de lacrimal de Schirmer em cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca animais com obstrução do ducto lacrimal com etil-cianoacrilato (tratados) em relação aos controles, antes da obstrução (dia 1) e aos 7, 14, 21 e 28 após o tratamento, UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010.



Nos exames subseqüentes os valores foram crescentes nos olhos obstruídos, não sendo evidenciada diferença significativa em relação aos controles a partir do sétimo. Nos olhos não obstruídos (controles) os valores foram relativamente constantes, com variação média sempre acima de 10 mm/min.

O aumento da retenção de lágrima no saco conjuntival como resultado da oclusão dos dutos lacrimais com o etil-cianoacrilato demonstrou-se viável durante os 28 dias de avaliação. Clinicamente não ocorreram complicações relevantes e o objetivo de manter a umidade da córnea foi atingido, não sendo possível comparar aos efeitos prolongados dos plugues de silicone, porém funcional por tempo superior àqueles relacionados aos plugues de colágeno que se dissolvem usualmente após duas semanas (GELATT et al., 2006).

Outra vantagem da técnica proposta é a possibilidade de colocação em cães de grande porte, que segundo Williams (2002) podem ter os dutos nasolacrimais muito largos impossibilitando a oclusão adequada com o uso de plugues de silicone.

A utilização do etil-cianoacrilato para obstrução do duto nasolacrimal de cães com ceratoconjuntivite seca é viável e promove o aumento da retenção de lágrima na superfície ocular independente do aumento da produção lacrimal.

O procedimento aqui proposto, pela baixa complexidade na aplicação, facilidade de aquisição do produto e baixo custo pode ser indicado como uma alternativa no tratamento da CCS em cães.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIRRE, G.; RUBIN, L. F. The development of the canine eye. **American Journal Veterinary Research**, v.33, p.2399-2414, 1972.
- AL-BELASY, F. A.; AMER, M. Z. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.61, p.1405-09, 2003.
- ANDRADE, J. N. B. M.; CUEVAS, S. E.; MENISCALCO, C. L.; STEFANES, S. A.; JUNQUEIRA, J.; SANTOS, P. P. Uso do etil-cianoacrilato na síntese da parede vascular em cães. **ARS Veterinaria**, v.17, n.3, p.172-176, 2001.
- ANDREWS, J. S. Human tear film lipids. I. Composition of the principal non-polar component. **Experimental Eye Research**, v.10, p.223-227, 1970.
- ARENHART, C. H.; WEISMANN, R.; Uso de etil-cianoacrilato como material de osteossíntese em fratura cirúrgica de fíbula de ratos. **Revista Odonto Ciência**, v.24, p.109-17, 1997.
- AWE, W.C.; ROBERTS, W.; BRAUNWALD, N. S. Rapidly polymerizing adhesive as a hemostatic agent: study of tissue response and bacteriological properties. **Surgery**, v.54, n.2, p.322-328, 1963.
- AZEVEDO, C. L.; MARQUES, M. M.; BOMBANA, A. C. Cytotoxic effects of cyanoacrylates used as retrograde filling materials: an in vitro analysis. **Pesquisa Odontológica Brasileira**. v.17, p.113-8, 2003.
- BALARAM, M.; SCHAUMBERG, D. A.; DANA, M. R. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. **American Journal Ophthalmology**, v.131, n.1. p.30-36, 2001.
- BARNETT, K. C. Keratoconjunctivitis sicca: sex incidence. **Journal of Small Animal Practice**, v.29, p.531-534, 1988.
- BARNETT, K. C.; CRISPIN, S. M. **Feline ophthalmology: an atlas and text**. London: WB Saunders; p. 61-68, 1998.
- BARREIRO, G. D. P.; RAMIREZ, J. F. S.; LOPEZ, E. D. Experiência em 10 casos de sutura cutânea usando el adhesivo etil-cianoacrilato. **Ginecología y Obstetricia de Mexico**, v.63, p.10-14, 1995.
- BERGER, S. L.; KING, V. L. The fluctuation of tear production in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.34, p.79-83, 1998.
- BHASKAR, S. N.; JACOWAY, J. R.; MARGETIS, P. M.; LEONARD, F.; PANI, K. C. I.: Oral tissue response to chemical adhesives (cyanoacrylates). **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**, v. 22, n.3, p.394-404, 1966.
- BONATI, J. A.; TOLOSA, E. M. C.; MATHEUS, L. C. A.; LEITÃO, R.; SUZUKI, H.; JOSÉ, N. K. Adesivo de cianoacrilato no tratamento de afinamentos e perfurações corneais: técnica e resultados. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.66, p.345-9, 2003.

BRAGA, F. V. A.; PIPPI, N. L.; GOMES, K.; WEISS, M.; FLORES, F.; DALMOLIN, F.; SEVERO, D.; KRAUSPENHAR, L.; LEOTT, A. Ceratoplastia com enxerto autógeno lamelar livre de córnea e pediculado de conjuntiva fixados com adesivo de cianoacrilato em cães. **Ciência Rural**, v.34, n.4, p.1119-1126, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/cr/v34n4/a24v34n4.pdf>

CALDAS JR., A. F.; GUSMÃO, E. S.: Estudo clínico comparativo da coaptação dos tecidos gengivais, após cirurgia a retalho, utilizando etil-cianoacrilato (Super Bonder) e fio de sutura. **Revista Periodontia**, v.7, n.1, p. 35-42, 1998.

CARDARELLI, J.; BASU, P. K. Lamellar corneal transplantation in rabbits using isobutyl cyanoacrylate. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v.4, p.179-182, 1969.

CARNEIRO FILHO, L. Aparelho lacrimal/Ceratoconjuntivite seca, Serviço de Oftalmologia Veterinária. Disponível em: <<http://www.compuland.com.br/oftalvet/cerato.htm>>. Acesso em: 08 de abril de 2011.

CAROLI, A.; MARCUZZI, A.; LIMONTINI, S.; MAIORANA, A.: An experimental study of a cyanoacrylate biological adhesive in view of its use in the fixation of various fractures of the fingers. **Annales de Chirurgie de la Main et du Membre Superieur**, v.16, p.138-45, 1997.

CARRINGTON, S. D. Polarized light biomicroscopic observations on the pre-corneal tear film.1.The normal tear film of the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.28, p.605-622, 1987.

CARVALHO, C. B.; SILVA, C. F. Aparelho lacrimal dos cães. **A Hora Veterinária**, v.9, n.52, p.30-36, 1989.

CAVANAUGH, T. B.; GOTTSCH, J. D. Infections keratitis and cyanoacrylate adhesive. **American Journal of Ophthalmology**, v.111, p.466-72, 1991.

CLERC, B. Epiphora et larmoiement ou « l'oeil qui pleure ». **Point Vétérinaire**, v.18, p.255-261, 1986.

CLERC, B. **Ophthalmologie vétérinaire**. Maisons-Alfort: Éditions du point vétérinaire, p.247-268, 1996.

CULLEN, C. L.; NJAA, B. L.; GRAHN, B. H. Ulcerative keratitis associated with qualitative tear film abnormalities in cats. **Veterinary Ophthalmology**, v.2, p.197-204, 1999.

CUNHA, O. Manual de Oftalmologia Veterinária. Palotina: UFPR, 2008. 88p. Disponível em : > <http://pt.scribd.com/doc/38883967/Manual-de-oftalmologia-veterinaria>>. Acesso em : 08 de abril de 2011.

EIFERMAN, R. A.; SNYDER, J. W. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. **Archives of Ophthalmology**, v.101, p.958-60, 1983. Disponível em: ><http://archophth.ama-assn.org/cgi/reprint/101/6/958>>. Acesso em: 08 de abril de 2011.

ELLIS, R. A.; LEVINE, A. M. Experimental sutureless ocular surgery. **American Journal of Ophthalmology**, v.55, p.733-741, 1963.

ENDO, M. S.; COSTA, J. V.; NATALI, M. R. M.; QUEIROZ, A. F. Efeito in vivo do etil-cianoacrilato como isolamento absoluto em gengiva inserida. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 36, n.3, p.287-292, 2007.

EVANS, H. E.; CHRISTENSEN, G. C. **Miller's anatomy of the dog**. Philadelphia: WB Saunders, p. 256–259, 1979.

GAO, J.; SCHWALB, T. A.; ADDEO, J. V.; GHOSN, C. R.; STERN, M. E. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. **Cornea**, v.6, n.17, p.654-663, 1998.

GARRIDO, C.; TELES, D.; KOJI, W.; FREITAS, D. Cola terapêutica de cianoacrilato nas perfurações corneanas. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.62, n.6, p.683-686, 1999. Disponível em: ><http://www.scielo.br/pdf/abo/v62n6/13619.pdf>>. Acesso em 08 de abril de 2011.

GASSET, A. R.; HOOD, C. I.; ELLISON, E. D.; KAUFMAN, H. E. Ocular tolerance to cyanoacrylate monomer tissue adhesive analogues. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.9, n.1, p.3-11, 1970. Disponível em: <<http://www.iovs.org/content/9/1/3.full.pdf+html>>. Acesso em: 08 de abril 2011.

GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**. 3.ed., USA: Lippincott Williams and Wilkins, 1998.

GELATT, K. N. Canine lacrimal and nasolacrimal diseases. In: **Veterinary ophthalmology**. 2. ed., Philadelphia: Lea and Febiger, p. 276–289, 1991.

GELATT, K. N.; PEIFFER Jr., R. L.; ERICKSON, J. L.; GUM, G. G. Evaluation of tear formation in the dog using a modification of Schirmer tear test. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.166, p.368–370, 1975.

GONZALEZ, E.; ORTA, J.; NIEMSHIK, L.; GALERA, R.; ONAY, R.; ROJAS, O. Ethyl-2-cyanoacrylate fixation of the cranial bone flap after craniotomy. **Surgical Neurology**. v.53, p.288-9, 2000.

GRAHN B. H.; SANDMEYER L. S. Diseases and Survery of the Canine Nasolacrimal System. In: GELATT, K. N. **Veterinary ophthalmology**. 4. ed., Iowa: Blackwell Publishing Ltd, 2007. Cap. 12, p.618-32.

GRASSY, A. Contribution à l'étude de l'action de l'anesthésie sur la sécrétion lacrymale. 2002. 145p. Tese (Doutorado). Ecole Nationale Veterinaire D'alfort. Disponível em:<<http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=608>> Acesso em 08 de abril de 2011.

GUM, G. G. *Physiology of the eye*. In: Gelatt K. N., editor. **Veterinary ophthalmology**. Philadelphia: Lea and Febiger, p.124–161, 1991.

HELPER, L. The effect of lacrimal gland removal of the conjunctiva and cornea of the dog. **American Journal of Veterinary Medical Association**, v.157, p.72–75, 1970.

HOSKINS, J. D. Management of keratoconjunctivitis sicca in dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian** , v.15 , p.58–60, 1993.

JÉGOU, J. P. Techniques d'examen complémentaire en ophtalmologie chez les carnivores domestiques. **Rec Méd Vét**, v.165, p.199-207, 1989.

JONES, L. T. An anatomical approach to problems of the eyelids and lacrimal apparatus. **Archives of Ophthalmology**, v.66, p.137-150, 1961.

JONES, L. T.; WOBIG, J. R. Sugery of the eyelids and lacrimal system. In: Lacrimal diagnostic tests. Alabama: Aesculapius, 1976. p. 141-151.

KASWAN, R. L.; SALISBURY, M. A.; LOTHROP Jr., C. D. Interaction of ages and gender of canine keratoconjunctivitis sicca. **Program in Veterinary and Comparative Ophthalmology**, v.1, p. 93-97, 1991.

KASWAN, R. L.; SALISBURY, M. A. A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Treatment with ophthalmic cyclosporine. **The Veterinary clinics of North America Small Animal Practice**, v.3, n.20, p. 583-613, 1990.

KASWAN, R. L.; BOUNOUS, D.; HIRSH, S. G. Diagnosis and management of keratoconjunctivitis sicca. **Veterinary Medical**, v.90, p.539-560, 1995.

KASWAN, R.L.; MARTIN, C. L.; CHARPMAN, W. L. Keratoconjunctivitis sicca: histopathology study of nictitating membrane and lacrimal glands from 28 canine cases. **American Journal Veterinarian Research**, v.45, p.112-118, 1984.

KASWAN, R.L.; MARTIN, C.L.; DAWE, D. L. Keratoconjunctivitis sicca: immunological evaluation of 62 canine cases. **American Journal Veterinarian Research**, v.46, p.376-383, 1985.

KIMAID, A.; NOGUEIRA, T. O.; ARAÚJO, A.; SALGADO, M. A. C.; GOMES, M. F. Avaliação histológica do etil cianoacrilato na reparação óssea de ratos. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**, v. 29, n.1-2, p.145-157, 2000

KLEINER, J. A. Tratamento cirúrgico da epífora crônica em animais de companhia. 2003. 57 p. Tese (Mestrado em Ciências Veterinárias). Universidade Federal do Paraná.

LACAZ NETTO R., MACEDO N.L. Estudo clínico da reparação do enxerto livre de gengiva. **Revista da Associação Paulista de Cirurgia Dentária**, v.40, p.164-170, 1986.

LACAZ NETTO, R., SANTOS G. M., MACEDO N. L., LIMA F. R., SANTOS L. M., OKAMOTO T. Uso do cianoacrilato na proteção das incisões. Estudo histopatológico comparativo da reparação tecidual em incisões realizadas na pele de ratos, após o uso do metil, do isobutil e do etil-cianoacrilatos (Super Bonder). **Revista Gaúcha de Odontologia**, v.39, p.243-248, 1991.

LEAHEY, A. B. ; GOTTSCH, J. D. ; STARK, W. J. Clinical experience with n-butyl cyanoacrylate (Nexacryl) tissue adhesive. **Ophthalmology**, v.100, n.2, p.173-80, 1993.

LEONARD, F.; KULKARNI, R. K.; BRANDES, G.; NELSON, J.; CAMERON, J. J. Syntesis and degradation of poly (alkyl alpha-cyanoacrylates). **Journal of Applied Polymer Science**, v.10, p.259-72, 1966.

- LIOTET, S.; VAN BIJSTERVELD, O. P.; BLETRY, O. *L'oeil sec*. Paris: Masson; p. 189–199, 1987.
- MARECHAL-COURTOIS, C. Le film lacrymal, methods d'examens. **Journal of French Ophthalmology**, v.5, p.547-555, 1982.
- MARTIN, C. L. Feline ophthalmologic diseases. **Modern Veterinary Practice**, v.63, p.385-390, 1982.
- MARTIN, C. L.; ANDERSON, C. B. *Ocular anatomy*. In: Gellat K. N. **veterinary ophthalmology**. Philadelphia: Lea and Febiger, p. 12–121, 1981.
- MCLAUGHLIN, S. A.; BRIGHTMAN, A. H.; HELPER, L. C.; PRIMM, N. D.; BROWN, M. G.; GREELEY, S. Effect of removal of lacrimal and third eyelid glands on Schirmer tear test results in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.193, p. 820-822, 1988.
- MOORE, C. P. Qualitative tear film disease in small animal ophthalmology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal practice**, v.20, p.565–581, 1990.
- MOORE, C. P. Diseases and surgery of the lachrymal secretory system. In: GELATT, K.N. **Veterinary Ophthalmology**. 3.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, cap.16, p.583-607.
- MORGAN, R. V.; DUDDY, J. M.; MC CLURG, K. Prolapse of the gland of the third eyelid in dogs: a retrospective study of 89 cases. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.29, p.56–60, 1993.
- MUIR W. W. W.; HUBBELL, J. A. E.; SKARDA, R. T.; BENDNARSKI, R. M. Avaliação e preparação do paciente. In: **Manual de Anestesia veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: *Ed. Artmed*, cap. 2, p. 23-26, 574 p, 2001.
- MURPHY, J. M. Exfoliative cytologic examination as an aid in diagnosing ocular diseases in the dog and cat. **Seminars in Veterinary Medicine & Surgery (Small Animal)**, v.3, p.10-14, 1988.
- NASSISE, M. P. Canine ulcerative keratitis. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.7, p.686-701, 1985.
- NATALINI, C. C. Teoria e técnicas em anestesiologia veterinária. Porto Alegre, *Artmed*, p. 73, 293p, 2007.
- COUTO, G.C.; NELSON, R.W. Manual de Medicina Interna de Pequenos Animais.2.ed. Elsevier, 2006.
- OLLIVIER, F.; DELVERDIER, M.; REGNIER, A. Tolerance of the rabbit cornea to an n-butyl-ester cyanoacrylate adhesive (Vetbond®). **Veterinary Ophthalmology**, v.4, n.4, p.1-6, 2001.
- PAPATHEOFANIS, F. J.; BARMADA, R. The principles and applications of surgical adhesives. **Surgery Annual**, v.25, n.1, p.49-81, 1993.

POWELL, C. C.; MARTIN, C. L. Distribution of cholinergic and adrenergic nerve fibers in the lacrimal glands of dogs. **American Journal Veterinary Research**, v.50, p.2084–2088, 1989.

QUINN, J.; WELLS, G.; SUTCLIFFE, T.; JARMUSKE, M.; MAW, J.; STIELL, I.; JOHNS, P. A randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in the management of lacerations. **Journal of American Medical Association**, v.277, n.19, p.1527-1530, 1997.

QUINN, J.V.; OSMOND, M.H.; YURACK, J.A.; MOIR, P.J. N-2-butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *The Journal of Emergency Medicine*, v.13, n.4, p.581-585, 1995. Disponível em: <<http://md1.csa.com/partners/viewrecord.php?requester=gs&collection=ENV&recid=3765447&q=&uid=790510915&setcookie=yes>>

REFOJO, M. F.; DOHLAMAN, C. H.; KOLIOPOULOS, J. Adhesives in ophthalmology: a review. **Survey of Ophthalmology**, v.15, n.4, p.217-36, 1971.

REFOJO, M.F.; DOHLMAN, C.H.; AHMAD, B.; CARROLL, J.M.; ALLEN, J.C. Evaluation of adhesives for corneal surgery. **Archives of Ophthalmology**, v.80, p.645-656, 1968.

RIBEIRO, A.P.; BRITO, F.L.C.; MARTINS, B.C.; MAMEDE, F.; LAUS, J.L. Qualitative and quantitative tear film abnormalities in dogs. **Ciência Rural**, v.38, n.2, p.568-575, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v38n2/a48v38n2.pdf>>. Acesso em 08 de abril de 2011.

ROBBINS, S. L.; KUMAR, V.; COTRAN, R. S. **Patologia estrutural e funcional**. 3.ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1996.

SAITO, A.; IZUMISAWA, Y.; YAMASHITA, K.; KOTANI, T. The effect of third eyelid gland removal on the ocular surface of dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.4, p.13–18, 2001.

SAITO, A.; KOTANI, T. Estimation of lacrimal level and testing methods on normal beagles. **Veterinary Ophthalmology**, v.4, p.7–11, 2001.

SALISBURY, M. A. BONAGURA, J. D. Queratoconjuntivitis seca. **Terapêutica Veterinária de Pequenos Animais**, Santiago Acahualtepec: Mcgraw-hill Interamericana. 12. ed, p. 1329-1337, 1997.

SANTOS G.M., LACAZ NETTO R., SANTOS L.M., OKAMOTO T., ROCHA R.F.: Uso do Super Bonder no reparo das feridas cirúrgicas (Estudo histopatológico comparativo da reparação tecidual em incisões realizadas em ratos após o uso da sutura e de um adesivo à base de cianoacrilato – Super Bonder). **Revista Gaúcha de Odontologia**, v.38, p.435-439, 1990.

SANTOS, G. M. Estudo histopatológico comparativo de reparação tecidual em incisões realizadas em ratos, após o uso de sutura e de um adesivo à base de cianoacrilato (Super-Bonder). São José dos Campos, 1989. 44p. Tese (Livre-Docência em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial) – **Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista**.

SASKA, S.; MINARELLI- GASPARGASPAR, A. M. Análise comparativa na coaptação de tecido periodontal entre adesivo à base de cianoacrilato (Super Bonder) e fio de sutura. **Revista FOA**, v.8, p.7-9, 2006.

SASKA, S.; ROSLINDO, E. B.; BOLINI, P. D. A.; MINARELLI-GASPARGASPAR, A. M. Uso do adesivo à base de etil-cianoacrilato na reparação óssea. **Revista Brasileira de ortopedia**, 2004. Disponível em: <<http://www.rbo.org.br/materia.asp?idIdioma=1&mt=954>>. Acesso em 08 de abril de 2011.

SHERMAK, M. A.; WONG, L.; INOUE, N.; CRAIN, B. J.; IM, M. J.; CHAO, E. Y. S.; MANSON, P. N. Fixation of the Craniofacial Skeleton with Butyl-2-Cyanoacrylate and Its Effects on Histotoxicity and Healing. **Plastic & Reconstructive Surgery**, v.102, n.2, p.309-318, 1998.

SCHREIBER, S. L.; Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. **Science magazine**, v.225, p.283-287, 1991.

SCHWADE, N. D. 2-Octyl Cyanoacrylate Wound Adhesives. **Medscape references** Disponível em: <<http://www.emedicine.com/ent/topic375.htm>>. Acesso em: 08 de abril de 2011.

SERENSON, J.A.: Bond strength data eases choice of higher performance adhesives. **Modern Plastics Mid**, p.3-5, 1998.

SEVERIN, G. A. Nasolacrimal duct catheterization in the dog. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.8, p.13-16, 1972.

Síndrome do Olho Seco: o que é, causas e tratamento. Disponível em: <<http://www.medicodolhos.com/2010/05/olho-seco-o-que-e-causas-e-tratamento.html#ixzz17q3jEGxt>>. Acesso: 22 mar 2011.

SLATTER, D. **Fundamentals of veterinary Ophthalmology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p.147-203, 2001.

SLATTER, D., Lacrimal System. **Fundamentals of veterinary Ophthalmology**, 3.ed. W. B. Saunders Company, p. 259-282, 2005.

SMITH, E. M.; BUYUKMIHCI, C. Effect of topical pilocarpine treatment on tear production in dogs. **Journal of American Medical Association**, v.205, p.1286–1289, 1994.

TAFFAREL, M. O.; CAVALCANTE, C. Z.; CUNHA, O. Ceratoconjuntivite seca. **Revista Nosso Clínico**. São Paulo, ano 5, n. 28, p. 6-12, 2002.

TROTT, A. T. Cyanoacrylate Tissue Adhesives: An Advance in Wound Care. **Journal of the American Medical Association**, v.277, n.19, p. 1559-1560, 1997.

UEDA, E. L.; HOFLING-LIMA, A. L.; SOUSA, L. B.; TONGU, M. S.; YU, M. C. Z. ; LIMA, A. A. S. Avaliação de um cianoacrilato quanto à esterilidade e atividade biocida. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.67, p. 397-400, 2004.

VAN DER WOERDT, A. Keratoconjunctivitis sicca (KCS) in dogs. Disponível em: <<http://www.petplace.com/dogs/keratoconjunctivitis-sicca-kcs-in-dogs/page1.aSpx>>. Acesso em: 16 mar. 2011.

VANLEY, G. T.; LEOPOLD, J. H.; GREEG, T. H. Interpretation of tear film break-up. **Archives of Ophthalmology** , v.95, p.445–448, 1977.

WEBER, S. C., CHAPMAN, M. W. Adhesives in orthopaedic surgery: a review of the literature and in vitro bonding strengths of bone-bonding agents. **Clinical Orthopedics**, v.191, p.246-249, 1984.

WHITLEY, R. D. Diseases of the orbit, globe, eyelid and lachrymal system in cat. **Symposium on feline ophthalmology Veterinary Medical**, v.88, p.1150–1162, 1993.

WHITLEY, R. D. The treatments for keratoconjunctivitis sicca. **Veterinary Medicine**, v.8, p.1076–1093, 1991.

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, 2002.

WILLIAMS, D. L.; LONG, R. D.; BARNETT, K. C. Lacrimal pseudotumour in a young bull terrier. **Journal Small Animal Practice**, v.39, p.30–32, 1998.

7 ANEXO

Quadro 1: Valores em mm obtidos ao Teste de Schimer em olhos de cães com dutos lacrimais obstruídos e controles nos dias 01 (pré-obstrução), 07, 14, 21 e 28 (pós-obstrução), e efeitos adversos evidenciados nos dias 01, 07, 14, 21 e 28 (pós-obstrução) nos cães da raça Beagle com ceratoconjuntivite seca submetidos a obstrução unilateral do duto nasolacrimal com etil-cianoacrilato, UFRRJ, Seropédica, RJ, 2010.

DO – duto obstruído e DC – duto controle.

Animal	Dia 1			Dia 7			Dia 14			Dia 21			Dia 28		
	DO	DC	Clínica	DO	DC	Clínica	DO	DC	Clínica	DO	DC	Clínica	DO	DC	Clínica
1 (283023)	5	12	HC / Q	5	10	NEA	8	10	NEA	8	10	NEA	8	12	NEA
2 (415434)	9	13	HC / Q	12	15	NEA	12	15	NEA	14	13	NEA	13	12	NEA
3 (044220)	10	18	HC / Q	12	18	HC	12	18	NEA	14	20	NEA	16	18	NEA
4 (247335)	8	25	HC	9	20	HC	12	20	NEA	12	22	NEA	15	25	NEA
5 (412375)	3	6	HC	3	4	NEA	5	4	NEA	8	3	NEA	8	3	NEA
6 (298497)	8	16	HC / Q	8	12	NEA	10	12	NEA	10	12	NEA	12	12	NEA
7 (290901)	6	14	HC	8	13	NEA	10	13	NEA	12	14	NEA	14	14	NEA
8 (278555)	5	9	HC / Q	5	9	HC	6	9	NEA	6	10	NEA	8	10	NEA
9 (275819)	6	9	HC	7	7	NEA	9	7	NEA	10	7	NEA	12	8	NEA
10 (419842)	8	9	HC / Q	22	15	NEA	11	14	NEA	15	14	NEA	15	14	NEA
11 (285422)	5	0	HC / Q	6	0	HC	8	0	NEA	8	0	NEA	8	0	NEA

LEGENDA	
HC	Hiperemia conjuntival
HC / Q	Hiperemia conjuntival e Quemose
NEA	Nenhum Efeito Adverso