

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

**Proteínas de fase aguda em cães diagnosticados com ceratoconjuntivite
seca**

Francisco Charles dos Santos

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

**Proteínas de fase aguda em cães diagnosticados com ceratoconjuntivite
seca**

Francisco Charles dos Santos
Graduando

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza
Orientador

Patos
Junho de 2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

S237p Santos, Francisco Charles dos

Proteínas de fase aguda em cães diagnosticados com ceratoconjuntivite seca / Francisco Charles dos Santos. – Patos, 2017.
43f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2017.

“Orientação: Prof. Dr. Almir Pereira de Souza”

Referências.

1. Haptoglobina. 2. Infecção. 3. Oftalmopatia. 4. Sistema lacrimal. I. Título.

CDU 619:617.7

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE PATOS-PB

FRANCISCO CHARLES DOS SANTOS
Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Médico Veterinário.

APROVADA EM 02/06/2017

MÉDIA: 10 (DEZ)

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza
Orientador

Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz
Examinador I

MV. MSc. Elton Hugo Lima da Silva Souza
Examinador II

DEDICATÓRIA

Ao meu Deus, minha família e meus amigos.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que está comigo em todos os momentos da minha vida, nunca me deixando faltar nada.

Aos espíritos de luz que sempre iluminam os meus caminhos e me guiam em todas as minhas escolhas.

À minha mãe, minha fonte de inspiração, minha rainha, pessoa na qual eu me espelho. Não iria conseguir se não fosse a senhora sempre ao meu lado.

Ao meu avô/pai, Júlio Paulo da Silva (*in memoriam*), exemplo de homem e ser humano que sempre estará dentro do meu coração. Essa conquista e todas as outras que virão pela frente são para o senhor.

À minha família, alicerce da minha vida. Pessoas que sempre confiaram em mim e me apoiaram em todas as decisões que tomei.

Ao meu orientador Prof. Dr. Almir Pereira de Souza, que me ajudou na vida acadêmica desde o terceiro período e que está comigo até hoje me aconselhando e me mostrando os melhores caminhos a seguir.

Ao meu co-orientador Atticcus Tanikawa, uma das pessoas que ensinou a gostar e admirar a oftalmologia veterinária. Obrigado pelos aprendizados e apoio.

Ao Prof. Dr. Fernando Vaz pela imensa ajuda no decorrer desse projeto e fora dele. O senhor foi com certeza um dos pilares desse trabalho.

Aos meus amigos Alexsandro, Artur, Luana, Kallianny, Vinicius, Paulo e Antônio Neto (Toinho) que tornam o meu dia-a-dia mais iluminado e feliz.

A todos as amigas que construí durante a vida acadêmica, em especial a Aline, Suelton, Emílio, Agrício, Ermano, Priscila, Juciê e Helen. Vocês serão especiais para mim.

Aos meus amigos André Phellipe, Chiarelli, Ruhan, Raimundo Jr. (Baiano), João Augusto, Arthur Gomes (Bozó), Pedro Jorge e João Paulo (Pônei). Pessoas estas que compõe o Grupo de Estudo Bico do Urubu (GEBU). Obrigado a todos pela confiança e companheirismo.

À toda a minha turma, pessoas que convivi por 5 anos. Que a nossa amizade e união seja eterna e que o sonho de todos se torne realidade.

Aos residentes e ex-residentes da Clínica Médica de Pequenos Animais da UFCG, em especial a Sávio Martins, Carolina Barbosa, Roana Cecília e Angélica Oliveira, exemplos de profissionais que eu quero seguir. Obrigado por todo o ensinamento e amizade.

À Profa. Dra. Rosângela Maria, ser humano espetacular e iluminado que nunca mediu esforços para me ajudar, seja com atos ou belíssimas palavras.

Aos demais professores de Medicina Veterinária da UFCG. Obrigado a todos por transmitirem os seus conhecimentos e formarem não só profissionais, mas também pessoas melhores.

À todos os profissionais que me ajudaram no decorrer da minha vida acadêmica (Aline Sousa, Raquel Ximenes, Vinicius Mendes, Iara Macedo, Sabrina, Kamila Nunes, Prof. Fabrício Sá, Elton Hugo, Aline Dantas, Rossandra Santos e Leonardo Tôres.

Aos médicos veterinários Laura Honório, Eduardo Benvenuti e Talles Monte por sempre se disponibilizarem e ajudarem quando eu precisava.

Enfim, sou imensamente agradecido a todos que contribuíram direta e indiretamente para realização de um dos meus maiores sonhos, ser Médico Veterinário.

Obrigado por tudo!

SUMÁRIO

Pág.

LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	13
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Anatomia e Fisiologia do Sistema Lacrimal.....	14
2.1.1 Glândulas lacrimal principal e da terceira pálpebra	14
2.1.2 Glândulas lacrimais acessórias	14
2.1.3 Filme lacrimal pré-corneano.....	15
2.1.4 Pontos e canálculos lacrimais e ductos nasolacrimais.....	15
2.2 Deficiência do Filme Lacrimal Pré-corneano.....	16
2.2.1 Deficiência quantitativa do filme lacrimal	17
2.2.2 Deficiência qualitativa do filme lacrimal	17
2.3 Ceratoconjuntivite Seca (CCS).....	17
2.3.1 Etiologia	18
2.3.2 Sinais clínicos.....	18
2.3.3 Diagnóstico.....	19
2.3.4 Tratamento.....	21
2.4 Proteínas de Fase Aguda.....	22
2.4.1 Proteína C-reativa	23
2.4.2 Haptoglobina	24
2.4.3 Ceruloplasmina.....	25
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	26
3.1 Delineamento experimental.....	26
3.2 Variáveis analisadas	27
3.2.1 Patologia Clínica	27
3.2.2 Mensuração dos Níveis Séricos das Proteínas de Fase Aguda.....	27
3.2.3 Análise estatística	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1 Sinais clínicos.....	29
4.2 Diagnóstico de erliquiose e leishmaniose.....	29
4.3 Proteínas de fase aguda.....	30

5 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS	39

LISTA DE TABELAS

	Pág.
TABELA 1 - Sinais clínicos encontrados em 15 cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca atendidos no setor de CMPA/HV/UFCG, campus de Patos	29
TABELA 2 - Valores de ceruloplasmina, haptoglobina e proteína C-reativa nos cães portadores de CCS e nos saudáveis (grupo de controle)	31
TABELA 3 - Correlação entre valores obtidos na dosagem sérica de haptoglobina e Teste Lacrimal de Schirmer (TLS) nos cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca atendidos na CMPA/HV/UFCG	32
TABELA 4 - Correlação entre os valores obtidos no eritrograma com os níveis séricos de haptoglobina de cães com CCS diagnosticados com leishmaniose	33
TABELA 5 - Correlação entre os valores obtidos no eritrograma com a haptoglobina de cães com CCS diagnosticados com leishmaniose	34
TABELA 6 - Valores encontrados no leucograma de cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca pertencentes ao GL (cães portadores de leishmaniose)	35
TABELA 7 - Valores encontrados no leucograma de cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca pertencentes ao GE (cães portadores de erliquiose)	36
TABELA 8 - Dosagens séricas de Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (FA), Albumina, Creatinina, Proteínas Totais (PT) e Globulina de cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca e Leishmaniose Visceral Canina (GL)	37
TABELA 9 - Dosagens séricas de Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (FA), Albumina, Creatinina, Proteínas Totais (PT) e Globulina de cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca e Erliquiose (GE)	37

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1 - a) e b). Anatomia do sistema nasolacrimal canino. Observe a relação das pálpebras, pontos lacrimais, canalículos lacrimais, saco lacrimal, ducto nasolacrimal e ponto nasal	16
FIGURA 2 - Olho esquerdo de um cão portador de Ceratoconjuntivite Seca, apresentando blefarite, opacidade de córnea, pigmentação e vascularização superficial de córnea, além de secreção ocular mucopurulenta	19
FIGURA 3 - Realização do Teste Lacrimal de Schirmer (TLS) em um cão portador de Ceratoconjuntivite Seca (CCS). Notar valor de 7 mm/min expresso na fita	20
FIGURA 4 - Analisador bioquímico automático Cobas c 111® analisador hematológico pochH-100iV Diff®. Ambos localizados no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do HV/CSTR/UFCG	27
FIGURA 5 - Sinais oftálmicos observados em cães com Ceratoconjuntivite Seca A) Hiperemia da conjuntiva bulbar e úlcera de córnea cicatrizada. B) Secreção mucopurulenta e opacidade de córnea	30

RESUMO

SANTOS, FRANCISCO CHARLES DOS. **Proteínas de fase aguda em cães diagnosticados com ceratoconjuntivite seca.**

Patos, UFCG, 2017. 43 páginas. (Trabalho de conclusão de curso de Medicina Veterinária)

Objetivou-se com esse estudo determinar os níveis séricos de proteína C-reativa, haptoglobina e ceruloplasmina em cães diagnosticados como portadores de ceratoconjuntivite seca (CCS), bem como identificar doenças associadas (erliquiose e leishmaniose). Foram utilizados 15 animais oriundos da rotina de atendimento do setor de Clínica Médica de Pequenos Animais (CMPA) do Hospital Veterinário (HV) do Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) diagnosticados com CCS, mediante realização do Teste Lacrimal de Schirmer (TLS), e leishmaniose e erliquiose por testes imunocromatográficos. Os animais foram distribuídos em dois grupos denominados leishmaniose (GL, n=6) e erliquiose (GE, n=7). Outros 4 animais sem manifestação de qualquer doença oftálmica constituiu o grupo controle (GC). Em todos os animais foram realizados exame oftálmico completo, hemograma, dosagem sérica de creatinina, Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (FA), proteínas totais (PT), albumina e globulina, dosagem de proteína C-reativa, haptoglobina e ceruloplasmina. Os dados obtidos foram submetidos aos testes estatísticos t de Student ou ao teste não paramétrico U de Mann-Whitney ($p < 0,05$). Em ambos os grupos foram realizadas análises estatísticas correlacionando as proteínas de fase aguda (PFAs) com o TLS, hemograma e bioquímicas. Dentre as PFAs, somente a haptoglobina demonstrou correlação estatística para algumas das variáveis estudadas, sendo a mais expressiva e fidedigna na avaliação de cães com CCS associada a doenças infecciosas como leishmaniose e erliquiose. Houve uma notória alteração nas variáveis hematológicas e bioquímicas tanto nos cães do GL quanto nos do GE. As principais alterações encontradas nos animais do GL foram anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia, eosinopenia, monocitopenia, linfopenia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia e hiperproteinemia. No GE, as principais alterações observadas foram a trombocitopenia, linfopenia, monocitopenia, hipoalbuminemia, hiperproteinemia e hiperglobulinemia. Com base nos dados obtidos é possível concluir que a proteína de fase aguda (PFA) mais indicada para auxiliar no diagnóstico de ceratoconjuntivite seca (CCS) é a haptoglobina, sendo considerada também como uma PFA confiável para indicar anemia em cães portadores de leishmaniose e trombocitopenia em cães com erliquiose.

Palavras-chave: haptoglobina, infecção, oftalmopatia, sistema lacrimal.

ABSTRACT

SANTOS, FRANCISCO CHARLES DOS. **Acute phase proteins in dogs diagnosed with dry keratoconjunctivitis.**

Patos, UFCG, 2017. 43 pages. (Work of conclusion of course in Veterinary Medicine).

The objective of this study was to determine the serum levels of C-reactive protein, haptoglobin and ceruloplasmina in dogs diagnosed with keratoconjunctivitis sicca (KCS), as well as to identify underlying diseases (Ehrlichiosis and Leishmaniasis). We used 15 animals from the routine of care of the Small Animal Medical Clinic (SAMC) of the Veterinary Hospital (VH) of the Rural Health and Technology Center (RHTC) of the Federal University of Campina Grande (FUCG), and diagnosed with KCS through Schirmer Lacrimal Test (SLT), and leishmaniasis and ehrlichiosis by immunochromatographic tests. The animals were divided into two groups called leishmaniasis (GL, n = 6) and erychchiosis (GE, n = 7). Other 4 animals without manifestation of any ophthalmic disease constituted the control group (CG). Hematology, serum creatinine, alanine aminotransferase (ALT), Alkaline Phosphatase (FA), total protein (PT), albumin and globulin, and C-reactive protein, haptoglobin and ceruloplasmin were measured in all animals. The data were submitted to the Student's t-test or the non-parametric Mann-Whitney U test ($p < 0.05$). Statistical analyzes were performed in both groups, correlating the acute phase proteins (APPs) with the TLS, hemogram and biochemistry. Among the APPs, only haptoglobin showed statistical correlation for some of the studied variables, being the most expressive and trustworthy in the evaluation of dogs with CCS associated with infectious diseases such as leishmaniasis and erychchiosis. There was a marked change in hematological and biochemical variables in both GL and GE dogs. The main alterations found in GL animals were normochromic normocytic anemia, thrombocytopenia, eosinopenia, monocytopenia, lymphopenia, hypoalbuminemia, hyperglobulinemia and hyperproteinemia. In GE, the main changes observed were thrombocytopenia, lymphopenia, monocytopenia, hypoalbuminemia, hyperproteinemia and hyperglobulinemia. Based on the data obtained it is possible to conclude that the acute phase protein (APP) most indicated to aid in the diagnosis of dry keratoconjunctivitis (CCS) is haptoglobina, being also considered as a reliable APP to indicate anemia in dogs with leishmaniasis and thrombocytopenia in dogs with ehrlichiosis.

Key-words: haptoglobina, infection, ophthalmopathy, lacrimal system.

1 INTRODUÇÃO

As oftalmopatias nos animais de companhia estão cada vez mais frequentes, e se não identificadas e tratadas rapidamente podem evoluir para problemas mais sérios levando até a uma perda da visão. Algumas dessas enfermidades ocorrem com maior frequência em espécies e/ou raças específicas, mas de maneira geral os caninos e felinos são os grandes susceptíveis a tais problemas.

A ceratoconjuntivite seca (CCS) é uma enfermidade ocular com alta incidência entre os cães. Caracteriza-se por uma inflamação crônica e progressiva das glândulas lacrimais, córnea e conjuntivas, resultando em alterações quantitativas e qualitativas do filme lacrimal. As alterações quantitativas causam uma diminuição da porção aquosa lacrimal, já as qualitativas são ocasionadas por distúrbios nas porções mucosa e lipídica.

Regularmente, a CCS é conferida a uma desordem imunomediada, sendo comparada com a Síndrome de Sjogren em seres humanos que é uma doença sistêmica inflamatória crônica com provável etiologia autoimune que afeta, principalmente, glândulas lacrimais e salivares levando a um quadro de xerofthalmia (olho seco) e xerostomia (boca seca). Há também outras etiologias para o aparecimento da CCS como traumas, doenças infecciosas, endocrinopatias, anormalidades congênitas e o uso de alguns fármacos, como por exemplo sulfonamidas e atropina.

As proteínas de fase aguda (PFA's) são proteínas presentes no sangue que podem ser empregadas para analisar respostas sistêmicas do organismo já que os seus níveis se mostram aumentados em situações de inflamação, infecção e trauma. Essas proteínas tem a função de reestabelecer a homeostase e proteger o organismo contra a ação de agentes subsequentes antes da formação da resposta imune adquirida. São bastante utilizadas na medicina humana como auxiliadoras no diagnóstico de diversas doenças. Mas na medicina veterinária ainda não são muito exploradas.

Na literatura ainda não existem estudos relacionando as PFA's com a CCS, apesar de ser uma enfermidade que causa uma inflamação de caráter crônico nas glândulas lacrimais e muitas vezes podem ter como causa doenças de origem infecciosa. Já em humanos existem estudos correlacionando as proteínas de fase aguda com a Síndrome de Sjogren, onde a proteína C-reativa e o soro amiloide A demonstraram aumento moderado dos seus níveis séricos em pacientes com Síndrome de Sjogren primária. Com base nessas informações objetivou-se com esse estudo mensurar os níveis séricos das proteínas de fase aguda em cães

diagnosticados como portadores de ceratoconjuntivite seca decorrente de erliquiose e leishmaniose, e correlaciona-las com os parâmetros hematológicos e bioquímicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e Fisiologia do Sistema Lacrimal

O sistema lacrimal é dividido em dois componentes: o secretório, do qual fazem parte a glândula lacrimal principal, glândula de terceira pálpebra, glândulas lacrimais acessórias e o filme lacrimal pré-corneano; e o excretório que é composto pelos pontos e canálculos lacrimais, ducto nasolacrimal e pelos pontos nasais (Figura 1) (COLITZ 2008; CRISPIN, 2002; TURNER 2010).

2.1.1 Glândulas lacrimal principal e da terceira pálpebra

A glândula lacrimal principal possui uma forma achatada e estrutura tubuloalveolar, localizando-se dorsolateralmente ao globo ocular, entre o globo, o ligamento orbitário e ao processo zigomático do osso frontal (CUNHA, 2008; SLATTER, 2005). Essa glândula é responsável por produzir a maior parte do filme lacrimal (cerca de 60%) que após ser secretado, é drenado por meio de aproximadamente 20 ductos que desemboram no fundo do saco conjuntival superior. A inervação envolvida nas funções dessa glândula é realizada pelo nervo lacrimal simpático (origem no nervo trigêmeo) e ramos parassimpáticos (LAUS, 2007).

A glândula lacrimal da terceira pálpebra está localizada na superfície bulbar ou interna da terceira pálpebra e em sua função normal produz de 35 a 40% do filme lacrimal (SLATTER, 2005). A lágrima produzida por essa glândula é liberada através de variados ductos entre os folículos linfóides na terceira pálpebra, sendo as glândulas da terceira pálpebra e lacrimal principal tubuloacinares e histopatologicamente semelhantes (GELATT, 2003).

2.1.2 Glândulas lacrimais acessórias

As glândulas lacrimais acessórias estão localizadas nas proximidades das margens palpebrais sendo responsáveis pela formação de alguns componentes do filme lacrimal pré-corneano. São formadas pelas glândulas de Meibômio ou tarsais, glândulas de Moll e glândulas de Zeis (SLATTER, 2005; TURNER, 2010). As glândulas de Meibômio podem

ser visualizadas macroscopicamente através da fina conjuntiva palpebral e localizam-se perpendiculares a margem da pálpebra. A sua secreção é composta por lipídeos, formando um material sebáceo. As glândulas de Moll e de Zeis são, respectivamente, glândulas sudoríparas e sebáceas modificadas localizadas nas bordas palpebrais, responsáveis por uma produção oleosa e viscosa que reveste a superfície da córnea (SLATTER, 2005).

2.1.3 Filme lacrimal pré-corneano

O filme lacrimal pré-corneano recobre a superfície da córnea e da conjuntiva. Tem a função de remover corpos estranhos dos sacos conjuntivais e da córnea, manter a superfície da córnea opticamente uniforme por meio da movimentação das pálpebras, nutrir e oxigenar a córnea e prevenir infecções bacterianas (DYCE; SACK; WENSING, 2010; PIPPI; GONÇALVES, 2007).

Usualmente o filme lacrimal pré-corneano é dividido, com base na sua composição, em três camadas. A camada externa ou lipídica possui uma espessura de 0,1 μm e a função de retardar a dissolução do filme lacrimal, ou seja, diminuir a sua taxa de evaporação. Sua composição é de fosfolipídios secretados pelas glândulas tarsais e de Zeis (DYCE; SACK; WENSING, 2010; SLATTER, 2005). A camada média ou aquosa é constituída basicamente por água produzida nas glândulas lacrimais principais e da terceira pálpebra. Suas funções são de distribuir o oxigênio e os nutrientes por toda a córnea, impedir a infecção bacteriana (possui imunoglobulina A em sua composição) e facilita o deslizamento das pálpebras sobre a córnea (TURNER, 2010). A camada interna ou mucoide tem uma espessura de aproximadamente 1 a 2 μm e tem a função de manter a camada aquosa aderida a córnea. Essa camada é secretada pelas células caliciformes e possui glicoproteínas hidratadas em sua composição que, acredita-se serem bipolares, ou seja, possuem terminações lipofílicas (ligadas ao epitélio da córnea) e hidrofílicas (ligadas a camada aquosa) (SLATTER, 2005).

2.1.4 Pontos e canálculos lacrimais e ductos nasolacrimais

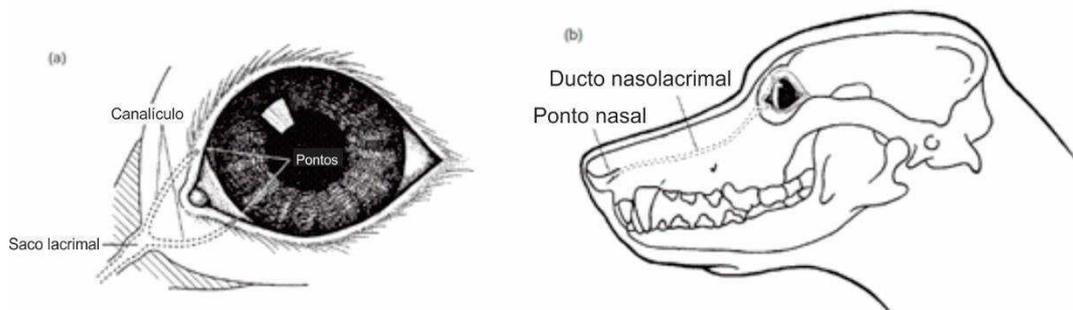
O excedente da lágrima é atraído gravitacionalmente para o fundo do saco conjuntival inferior e bombeado para aberturas em formato oval e de aproximadamente 1mm, conhecidos como pontos lacrimais, localizados no canto medial das conjuntivas

superior e inferior, dando início ao sistema excretório nasolacrimal (PIPPI; GONÇALVES, 2007).

Os canalículos lacrimais (superior e inferior) são continuação dos pontos lacrimais com aproximadamente 4 a 7 mm de comprimento e 0,5 a 1,0 mm de diâmetro que atravessam a periórbita e juntam-se em uma dilatação ventral ao canto medial, formando o saco lacrimal que está localizado na fossa do osso lacrimal e tem como função drenar a lágrima advinda do saco conjuntival para o ducto nasolacrimal (GELATT, 2003; PIPPI; GONÇALVES, 2007; SLATTER, 2005).

O ducto nasolacrimal vai em direção ao assoalho da narina, passando pelo osso lacrimal e entrando na superfície do osso maxilar por meio de um canal ósseo estreito desemborcando no ponto nasal, a aproximadamente 1 cm da narina externa dos cães (GELATT, 2003).

Figura 1 - (a) e (b). Anatomia do sistema nasolacrimal canino. Observe a relação das pálpebras, pontos lacrimais, canalículos lacrimais, saco lacrimal, ducto nasolacrimal e ponto nasal.



Fonte: Adaptado de Gelatt; Gilger; Kern, 2013.

2.2 Deficiência do Filme Lacrimal Pré-corneano

As disfunções do filme lacrimal pré-corneano podem ser classificadas como quantitativas e qualitativas. Alterações relacionadas a essa estrutura levam o animal a um quadro de CCS, sendo mais comum os casos de deficiências quantitativas (GALERA; LAUS; ORIÁ, 2007; GELATT, 2003; SLATTER, 2005).

2.2.1 Deficiência quantitativa do filme lacrimal

A diminuição ou ausência da camada aquosa do filme lacrimal é um distúrbio comum em cães que acarreta xeroftalmia (olho seco) e conseqüentemente inflamação conjuntival e corneana, dor ocular e úlceras de córnea. Geralmente é resultado de uma ou mais doenças que afetam as glândulas lacrimais principais e da terceira pálpebra (GELATT, 2003). Slatter (2005) cita que doenças como hipoadrenocorticism, agenesia palpebral total ou parcial, lagoftalmia (fechamento incompleto das pálpebras) e exoftalmia (globo ocular projetado para fora da órbita) como causas para distúrbios quantitativos da lágrima. O diagnóstico desse tipo de deficiência lacrimal é dado a partir do Teste Lacrimal de Schirmer (TLS) que certamente irá apresentar níveis de produção lacrimal abaixo dos valores normais (HERRERA, 2008).

2.2.2 Deficiência qualitativa do filme lacrimal

Os cães que apresentam problemas relacionados as glândulas tarsais e das células caliciformes conjuntivais conseqüentemente vão desenvolver sinais clínicos de CCS mesmo com a produção da camada aquosa da lágrima em seus níveis normais (GELATT, 2003). A presença de alterações nas glândulas tarsais levará a uma produção defeituosa da camada lipídica lacrimal fazendo com que ocorra uma maior evaporação da camada aquosa. Já quando se trata de uma deficiência de mucina (camada mucoide da lágrima) tem-se como causa alterações nas células caliciformes conjuntivais, que geralmente são de caráter inflamatório, metaplasia, hipoplasia ou fibrose. As causas só são determinadas a partir de exames histológicos, mas o exame de tempo de ruptura do filme lacrimal pode direcionar o clínico a um possível diagnóstico de instabilidade da lágrima (SLATTER, 2005).

2.3 Ceratoconjuntivite Seca (CCS)

Afecção ocular comum na espécie canina, caracterizada por um processo inflamatório crônico e progressivo das glândulas lacrimais, córnea e conjuntivas, levando a um subseqüente comprometimento da visão (ANGÉLICO *et al.*, 2011; HERRERA, 2008). Ainda é bastante associada somente a diminuição na camada aquosa da lágrima, mas já se sabe que em alguns casos a CCS está associada a deficiência das camadas mucoide e lipídica

do filme lacrimal (GALERA; LAUS; ORIÁ, 2007; HERRERA, 2008; SLATTER, 2005). Slatter (2005) estimou a incidência dessa enfermidade em 1% dos pacientes caninos e enumerou como sendo as raças mais acometidas o Shihtzu, Lhasa apso, Bulldog Inglês, Pequinês, Yorkshire, Pug, Cocker Spaniel Americano, West Highland White Terrier e Schnauzer miniatura.

2.3.1 Etiologia

A CCS em cães possui diversas etiologias, mas uma das causas mais comuns parece ser a imunomediada (FREITAS, 2009). Outras etiologias conhecidas são as induzidas por fármacos como sulfonamidas, fenazopiridina e atropina quando utilizados por períodos longos; iatrogênica quando há ressecção cirúrgica da glândula lacrimal principal ou da terceira pálpebra; idiopática; trauma orbital ou supra-orbital onde há danos causados diretamente na glândula lacrimal ou a inervação da mesma; anormalidades congênitas; doenças infecciosas como cinomose, leishmaniose e erliquiose; afecções neurogênicas; doenças metabólicas como diabetes mellitus e hipotireoidismo; e outras causas não-comprovadas como por exemplo a deficiência de vitamina A (DEFANTE JÚNIOR, 2006; FREITAS, 2009; GALERA; LAUS; ORIÁ, 2007; HERRERA, 2008; MOTTA *et al.*, 2014; SLATTER, 2005).

2.3.2 Sinais clínicos

Os sinais da CCS podem variar de acordo com o grau de cronicidade, mas geralmente os sinais incluem perda de brilho da córnea podendo ficar opaca e irregular, secreção ocular mucosa ou mucopurulenta recobrando a córnea e se acumulando nos sacos conjuntivais, hiperemia conjuntival, vascularização corneal, degeneração epitelial secundária a lubrificação insuficiente e blefaroespasmos crônicos (Figura 2) (GALERA; LAUS; ORIÁ, 2007; GELATT, 2003; PIGATTO *et al.*, 2008).

Figura 2 - Olho esquerdo de um cão portador de Ceratoconjuntivite Seca, apresentando blefarite, opacidade de córnea, pigmentação e vascularização superficial de córnea, além de secreção ocular mucopurulenta.



Fonte: Arquivo pessoal (2016).

2.3.3 Diagnóstico

O diagnóstico da CCS é obtido através de sinais clínicos associados ao teste lacrimal de Schirmer (TLS), que é um método utilizado para avaliar semiquantitativamente a produção da camada aquosa do filme lacrimal (GALERA; LAUS; ORIÁ, 2007). Esse teste deve ser feito após a avaliação dos reflexos oculares e antes da instilação de fármacos. O teste é realizado com fitas de papéis absorventes estéreis que possuem aproximadamente 0,5 cm de largura e 4 cm de altura, com um entalhe a 5mm de sua extremidade, devidamente embalados em pares (uma fita para cada olho). Cada fita deve ser dobrada no entalhe e colocada na região medial do saco conjuntival inferior durante um minuto, com cuidado na manipulação da fita para não a impregnar com a gordura que recobre os dedos. O valor do teste é identificado pela mancha do líquido da fita (HERRERA, 2008; SLATTER, 2005).

Os valores normais de produção lacrimal em cães se encontram entre 15 e 25mm/min. Cães com valores entre 10 e 15mm/min são considerados suspeitos e devem ser observados sinais clínicos de CCS para a confirmação do diagnóstico. Já os valores inferiores a 10mm/min são obtidos em animais portadores de CCS (Figura 3) (GALERA; LAUS; ORIÁ, 2007).

Figura 3 - Realização do Teste Lacrimal de Schirmer (TLS) em um cão portador de Ceratoconjuntivite Seca (CCS). Notar valor de 7 mm/min expresso na fita.



Fonte: CMPA/HV/UFCG (2016).

Outro método de diagnóstico utilizado é o Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal que avalia a camada mucoide da lágrima. Esse teste consiste em instilar uma gota de fluoresceína no globo ocular a ser avaliado e em seguida manter as pálpebras abertas para que se possa observar o aparecimento do primeiro ponto seco, que é uma área escura no filme esverdeado da fluoresceína. A observação é feita com auxílio de um biomicroscópio com lâmpada de fenda (HERRERA, 2008). Um cão com produção de mucina normal irá apresentar um tempo

de ruptura de filme lacrimal de 20 ou mais segundos, diferentemente de um cão com deficiência de mucina que vai apresentar um tempo menor que 5 segundos (COLITZ, 2008).

Slatter (2005) relata que o colírio Rosa Bengala também pode ser utilizado para a confirmação da CCS pois ele cora células desvitalizadas e necróticas, além de muco. Na CCS, a deficiência lacrimal é responsável por ocasionar perda do epitélio corneano e conjuntival e acúmulo de muco no saco conjuntival.

Além dos métodos de diagnóstico, o médico veterinário deve realizar todo o perfil hematológico e bioquímico sérico para avaliar uma possível doença concomitante como diabetes mellitus, hipotireoidismo, artrite reumatoide, poliartrite, polimiosite ou doenças cutâneas imunomediadas (SLATTER, 2005).

2.3.4 Tratamento

Para o tratamento da CCS podem ser utilizados métodos medicamentosos ou cirúrgicos. A terapia medicamentosa é considerada como o meio primário de tratamento das enfermidades que afetam a superfície corneana por deficiência lacrimal (GELATT, 2003; SLATTER, 2005).

Anteriormente o tratamento tradicional consistia na instilação de colírios lacrimomiméticos, antibióticos, anti-inflamatórios, mucolíticos, agentes parassimpatolíticos e transposição do ducto parotídeo. Mas com a descoberta da utilização de Ciclosporina A tópica, em intervalos entre 1-2 vezes ao dia, a utilização da técnica de transposição do ducto parotídeo não se fazia mais necessária e o seu uso foi diminuindo gradativamente (GALERA; LAUS; ORIÁ, 2007).

Tendo como base a provável etiologia imunomediada, a Ciclosporina A é o tratamento de eleição, associada ou não a outros fármacos. A função dessa substância é inibir, de forma reversível e seletiva, a resposta imunomediada por linfócitos T, mais precisamente o T *helper* (GALERA; LAUS; ORIÁ, 2007; HERRERA, 2008).

Outras substâncias imunossupressoras tópicas já estão sendo estudadas e utilizadas, como o tacrolimus e o pimecrolimus. Herrera (2008) testou o tacrolimus a 0,05% e obteve uma efetividade no tratamento da CCS semelhante ao obtido com a ciclosporina A.

Sgrignoli (2011) concluiu em seu estudo que o tacrolimus 0,03% diluído em óleo de amêndoas e óleo de semente de linhaça foram os responsáveis pela melhora sintomatológica no quadro de CCS induzida em coelhos.

Ofri *et al.* (2009) avaliaram experimentalmente o uso do colírio de pimecrolimus 1% no tratamento de cães com CCS e observou a eficácia desse fármaco para o uso tópico ocular, se fazendo necessário mais estudos para determinar a dose mínima eficaz.

Os lacrimomiméticos podem ser utilizados em associação com o fármaco imunossupressor (ciclosporina A, tacrolimus ou pimecrolimus) na intenção de produzir uma boa estabilização do filme lacrimal (HERRERA, 2008).

Em casos em que o tratamento medicamentoso não seja responsivo, o ideal é que seja realizado o tratamento cirúrgico. Em cães, os principais tratamentos cirúrgicos utilizados são: transposição do ducto salivar parotídeo, tarsorrafia parcial permanente e a oclusão dos pontos lacrimais (CRISPIN, 2002). A transposição do ducto salivar parotídeo consiste na dissecação do ducto e a sua transposição pela via subcutânea para o saco conjuntival inferior, fornecendo a saliva como substituinte da lágrima. A tarsorrafia parcial permanente é um procedimento cirúrgico que consiste em um fechamento parcial e definitivo da fissura palpebral, reduzindo assim o contato da córnea com o ambiente. A oclusão dos pontos lacrimais tem como objetivo bloquear a drenagem lacrimal fazendo com que a lágrima permaneça conservada na superfície ocular por mais tempo (GELATT, 2006; HERRERA, 2008; KLEINER, 2003).

2.4 Proteínas de Fase Aguda

As proteínas de fase aguda (PFA's) podem ser conceituadas como sendo um grupo de proteínas presentes na corrente sanguínea que modificam os seus níveis séricos em quadros de infecção, inflamação e traumas (RUBIO; SCHMITD, 2014). Para Cerón, Eckersall e Martínez-Subiela (2005) as reações de fase aguda são respostas não específicas e complexas do organismo animal que ocorre logo após qualquer lesão ao tecido e que geralmente são atribuídas a causas infecciosas, neoplásicas, imunológicas, dentre outras. Essa reação é uma resposta do organismo que tem como objetivo reestabelecer a homeostase e remover a causa da lesão tecidual.

As PFA's vêm mostrando um importante papel no auxílio ao diagnóstico de enfermidades nos animais, tanto demonstrando-se em níveis elevados na corrente sanguínea nas reações agudas (PFA's positivas), como reduzindo os seus níveis séricos nessas reações (PFA's negativas). Em diversas espécies animais foram observadas as PFA's positivas, apresentando respostas maiores, moderadas e menores. As PFA's com respostas maiores

tem os níveis séricos baixos em animais hígidos (aproximadamente 0,1 µg/dL), mas elevam-se na corrente sanguínea de 100 a 1000 vezes após a estimulação, atingindo o seu pico sérico de 24 a 48 horas após a lesão tecidual e reduzindo durante a recuperação. As PFA's com resposta moderada se apresentam nos seus níveis séricos normais e após a estimulação elas podem aumentar de 5 a 10 vezes, tendo o seu pico de concentração sérica entre 2 e 3 dias e reduzindo seus níveis mais lentamente do que as maiores. As PFA's com respostas menores possuem um aumento gradual após a estimulação, mas só vão elevar de 50 a 100% dos seus níveis séricos normais (PANICKER; GOPALAKRISHNAN; GEORGE, 2014).

No grupo das PFA's positivas são encontradas as glicoproteínas produzidas unicamente pelos hepatócitos, sob a ação das citocinas pró-inflamatórias. São compostas pela haptoglobina, ceruloplasmina, proteína sérica amilóide A, glicoproteína alfa-1-ácido, a proteína C-reativa e o fibrinogênio. No grupo das PFA's negativas estão presentes a albumina e a transferina (MURATA; SHIMADA; YOSHIOKA, 2004).

Nos cães, já existem estudos sobre detecção, mensuração e aplicação das PFA's, onde sabe-se que a proteína C-reativa, a haptoglobina e o soro amilóide A servem como biomarcadores de processos inflamatórios (ECKERSALL; BELL, 2010).

2.4.1 Proteína C-reativa

A proteína C-reativa (PCR) foi a primeira proteína de fase aguda reconhecida pelos estudiosos. É assim chamada por causa da sua capacidade de se ligar ao polissacarídeo-C das bactérias Gram negativas, uma vez que vem sendo observado que ela tem uma grande afinidade por membranas lipídicas compostas por fosforilcolina (PANICKER; GOPALAKRISHNAN; GEORGE, 2014).

Definiu-se a PCR como sendo uma glicoproteína com peso molecular de 100 kD que consiste em cinco subunidades de 20 kD cada. Na medicina humana, essa proteína é bem definida como marcador de inflamação e lesão tecidual. Se examinada em um microscópio eletrônico, a PCR canina possui características semelhantes a humana (CERÓN; ECKERSALL; MARTÍNEZ-SUBIELA, 2005).

A PCR tem como função ligar-se ao agente bacteriano patogênico e ativar a via clássica do complemento, fazendo com que seja conduzida a opsonização bacteriana. Além disso, a ligação da PCR com o patógeno também irá interagir com receptores específicos

para fagócitos, induzir a formação de citocinas anti-inflamatórias e modular a função dos neutrófilos (PANICKER; GOPALAKRISHNAN; GEORGE, 2014).

No Brasil ainda não existem kits comerciais detectores de PCR disponíveis, específicos para cães, levando em consideração as imensas dificuldades de importação desse material, sejam elas pelas restrições alfandegárias e/ou pelo grande custo, tornando-se inviável para as clínicas veterinárias brasileiras. Por esse motivo diversos pesquisadores vêm estudando a utilização de reagentes heterólogos, principalmente os utilizados em humanos, para a detecção da PCR em cães (ANZILIERO *et al.*, 2013).

Já foi comprovado que algumas doenças infecciosas levam a um aumento da PCR no cão, dentre elas estão a babesiose, leishmaniose, leptospirose, parvovirose, tripanossomíase e erliquiose (PANICKER; GOPALAKRISHNAN; GEORGE, 2014). Munhoz *et al.* (2009) inocularam *Ehrlichia canis* em um grupo de 10 cães e observou que em todos a PCR apresentou um aumento sérico significativo antes mesmo do aparecimento dos sinais clínicos, demonstrando seu pico sérico quando as manifestações clínicas estavam instaladas. Martinez-Subiela e Cerón (2005) observaram uma diminuição estatisticamente significativa dos níveis séricos de PCR durante o tratamento de cães com leishmaniose.

2.4.2 Haptoglobina

No cão, a haptoglobina é uma glicoproteína que possui um peso molecular de 81 kD. É composta por quatro subunidades, duas α (alfa) e duas β (beta), formando assim uma conformação β - α - α - β . Como a PCR, a haptoglobina canina é bastante similar a humana (PANICKER; GOPALAKRISHNAN; GEORGE, 2014).

A sua função é a de se ligar a hemoglobina livre na corrente sanguínea, principalmente em casos hemolíticos intravasculares, garantindo que a hemoglobina não cause intoxicação nos túbulos renais e que o ferro presente nela não seja disponibilizado para o crescimento bacteriano. O complexo haptoglobina-hemoglobina é reconhecido por um receptor presente na superfície dos macrófagos (CD163), levando a sua retirada da corrente sanguínea (PANICKER; GOPALAKRISHNAN; GEORGE, 2014).

Nos caninos, a elevação sérica de haptoglobina está relacionada com hepatites crônicas e agudas, uso de cortisol exógeno, inflamações, neoplasias e doenças autoimunes (MARCELLO, 2013).

2.4.3 Ceruloplasmina

A ceruloplasmina é classificada como uma glicoproteína α_2 . Até o momento não existem estudos que comprovem a sua estrutura molecular nos cães, mas em seres humanos o seu peso molecular é de 151 kD e contém cerca de 0,34% de cobre, o que corresponde a 8 átomos de cobre por molécula (CERÓN; ECKERSALL; MARTÍNEZ-SUBIELA, 2005).

As funções da ceruloplasmina são as de carrear cobre pela corrente sanguínea e facilitar a oxidação do ferro ferroso (Fe^{+2}) em ferro férrico (Fe^{+3}) (MARCELLO, 2013). Cerón; Eckersall; Martínez-Subiela (2005) citaram que a ceruloplasmina tem função de transporte de cobre, redução no número de neutrófilos que acabam atacando o endotélio nos processos inflamatórios, proteção celular e tissular contra o oxigênio tóxico liberado durante a fagocitose dos microrganismos e restos teciduais (ação antioxidante).

3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos – PB, tendo o número de protocolo 023.2016/2016.

3.1 Delineamento experimental

Para o presente estudo foi utilizado um grupo de 15 cães, com ou sem raça definida, sem restrição de tamanho, sexo e idade, apresentando sinais clínicos sugestivos de ceratoconjuntivite seca. Os animais utilizados foram provenientes do atendimento na Clínica Médica de Pequenos Animais do HV/CSTR/UFCG. Os animais foram submetidos a avaliação da produção lacrimal utilizando o teste lacrimal de Schirmer (Droga Vet®). Os cães que obtiverem um valor abaixo de 10 mm/min ou entre 10-15 mm/min com presença de sinais clínicos foram tidos como portadores de ceratoconjuntivite seca. Em seguida, os animais positivos no teste de triagem passaram por um exame clínico e oftalmológico.

Após a confirmação da ceratoconjuntivite seca, foram realizadas coletas de sangue para realização dos testes sorológicos imunocromatográficos por meio de kits detectores de anticorpos contra Erliquiose (Alere™) e Leishmaniose (Bio-Manguinhos/Fiocruz), realizados sobre a orientação do fabricante. Após o teste, os animais foram separados em dois grupos para avaliação estatística separada. Os animais portadores de leishmaniose foram denominados Grupo Leishmaniose (GL) (N=6) e os portadores de Erliquiose foram denominados Grupo Erliquiose (GE) (N=7). Foram obtidos também 4 animais sadios para compor o do grupo de controle (GC). Esses animais foram obtidos no município de Patos – Paraíba e passaram por uma avaliação clínica e oftálmica, além de exames hematológicos e bioquímicos para comprovação de hígidez.

3.2 Variáveis analisadas

3.2.1 Patologia Clínica

Foi coletado 7mL de sangue de cada animal, sendo 2mL com a presença do anticoagulante EDTA e 5mL sem a presença do mesmo, e então foi encaminhado ao Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do HV/CSTR/UFCG para a realização do hemograma (analisador hematológico pocH-100iV Diif®) (Figura 4), creatinina, Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (FA), proteínas totais (PT), albumina e globulina (Analisador bioquímico automático Cobas c 111®) (Figura 4). O restante da amostra de soro obtido após a centrifugação do sangue sem o EDTA foi separada em duas alíquotas e refrigerado para posteriores exames laboratoriais.

Figura 4 - Analisador bioquímico automático Cobas c 111® analisador hematológico pocH-100iV Diff®. Ambos localizados no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do HV/CSTR/UFCG.



Fonte: Patologia Clínica Veterinária do HV/CSTR/UFCG (2016).

3.2.2 Mensuração dos Níveis Séricos das Proteínas de Fase Aguda

Com outra alíquota do soro refrigerado, foi realizada a dosagem sérica de proteína C-reativa, ceruloplasmina e haptoglobina. A quantificação da proteína C-reativa foi realizada com kits de aglutinação em látex, utilizado em humanos, seguindo orientação do fabricante (Roche diagnostics®). A haptoglobina e a ceruloplasmina foram quantificadas

por meio de kits reagentes in vitro por testes imunoturbidimétricos, seguindo a orientação do fabricante (Aptec Diagnostics nv).

3.2.3 Análise estatística

Os dados numéricos obtidos foram submetidos ao Teste t de Student ou ao teste não paramétrico U de Mann-Whitney, através do programa GraphPad Prism 6, considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Análise de correlação entre pares de variáveis foram realizados através do coeficiente de Pearson ou de Spearman de acordo com a normalidade (médias e medianas) dos dados obtidos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Sinais clínicos

Os 15 cães diagnosticados com CCS apresentavam sinais clínicos da doença, sendo os mais comuns a secreção mucopurulenta, a hiperemia conjuntival e a opacidade de córnea (Tabela 1) (Figura 5). Estes achados corroboram com os citados por Sanchez et al. (2007), que revendo 229 casos de CCS notaram que os sinais clínicos mais encontrados foram os mesmos observados neste estudo. Nenhum dos animais apresentou perfuração de córnea e/ou prolapso de íris, indicando assim que todos eram pacientes crônicos. Essa afirmação é confirmada por Moore et al. (2001), que classificaram como portadores de CCS aguda os animais que apresentavam como sinais clínicos as úlceras de rápida evolução para perfurações e o prolapso de íris. Já Matheis et al. (2012) classificaram como CCS crônica os animais que apresentavam vascularização e pigmentação de córnea e hiperemia e congestão conjuntival.

Tabela 1 - Sinais clínicos encontrados em 15 cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca atendidos no setor de CMPA/HV/UFMG, campus de Patos.

Sinais oftálmicos	Animais afetados	Percentual
Secreção mucopurulenta	15	100%
Hiperemia conjuntival	13	86,67%
Opacidade de córnea	11	73,33%
Vascularização de córnea	8	53,33%
Úlcera	6	40%
Pigmentação de córnea	6	40%
Blefarite	5	33,33%
Quemose	3	20%
Prolapso de 3ª pálpebra	2	13,33%
Fotofobia	2	13,33%

1 4.2 Diagnóstico de erliquiose e leishmaniose

2

3 Dos 15 animais avaliados, 6 foram considerados positivos para leishmaniose visceral
 4 canina e 7 para erliquiose monocítica canina (Tabela 2). Apesar de não se saber a verdadeira
 5 causa da CCS, sugere-se essas duas doenças infecciosas como possíveis causadores dessa
 6 enfermidade ocular por conta da deposição de imunocomplexos nas glândulas lacrimais.
 7 Defante Junior (2006) cita a erliquiose como uma das principais doenças sistêmicas

1 causadoras da CCS em cães. Fulgêncio (2006), em seu trabalho, avaliou as alterações
2 oftálmicas mais prevalentes em animais com leishmaniose e comprovou a CCS como uma
3 das mais prevalentes, juntamente com a blefarite, uveíte anterior e a conjuntivite. Isso
4 comprova que essas duas doenças de origem infecciosa (leishmaniose e erliquiose) podem
5 servir de doença base para a CCS. Neste estudo não se avaliou outras causas secundárias
6 como diabetes, cinomose, toxoplasmose ou hipotireoidismo, não descartando assim a
7 presença das mesmas.

8

9 Figura 5 – Sinais oftálmicos observados em cães com Ceratoconjuntivite Seca A) Hiperemia
10 da conjuntiva bulbar e úlcera de córnea cicatrizada. B) Secreção mucopurulenta e opacidade
11 de córnea.



12

13 Fonte: CMPA/HV/UFCG (2016).

14

15 4.3 Proteínas de fase aguda

A ceruloplasmina não demonstrou reatividade em nenhum dos animais (Tabela 3). Isso deve-se ao fato de que o kit utilizado para detecção dessa PFA ser para a espécie humana, portanto possui uma baixa sensibilidade em caninos. Esses resultados diferem dos encontrados por Kogika et al. (2003) que ao compararem a ceruloplasmina com outras PFAs em animais com parvovirose observaram que houve um aumento da sua concentração sérica, porém menor do que as outras. Martinez-Subiela e Céron (2005) descreveram uma elevação da concentração sérica de ceruloplasmina em cães em tratamento para leishmaniose e foi indicada como uma das principais PFAs para avaliar essa enfermidade.

A proteína C-reativa (PCR) se expressou em todos os animais, porém seus resultados foram semelhantes aos encontrados nos animais do Grupo Controle ($P=0,934$) (Tabela 3). Este achado também pode ser justificado pelo fato de que o kit para detecção de PCR utilizado foi de imunoaglutinação em látex para PCR humana, corroborando com Marcello

(2013), que em seu trabalho não obteve resposta satisfatória da PCR através da aglutinação passiva em látex tanto nos animais com erliquiose quanto nos saudáveis. Os resultados encontrados divergem dos encontrados por Munhoz et al. (2009) que, utilizando outro modelo de kit comercial humano - método turbidimétrico de imunoaglutinação em látex, concluíram que a PCR pode contribuir para uma suspeita clínica precoce de erliquiose em cães. Utilizando o método de ELISA *test kit* e ELISA *reader*, Ulutas; Ural e Ulutas (2011) obtiveram um aumento sérico significativo de PCR em cães portadores de demodicose, que pode ter sido por conta das lesões causadas pelo agente ou devido a infecção bacteriana secundária. Nos cães, a PCR é tida como a principal PFA utilizada para detecção de inflamação e/ou infecção pois seus níveis séricos aumentam em muitas situações (YAMAMOTO et al., 1993; MARTÍNEZ-SUBIELA et al., 2002). Segundo Klenner et al. (2010), que avaliaram três kits comerciais para detecção de PCR canina, alguns testes humanos podem ser utilizados para detecção da PCR canina, entretanto, o teste utilizado deve ser submetido a uma validação anterior.

Os valores médios da concentração de haptoglobina mostraram correlação forte, diferença significativa ($P < 0,05$) e intervalo de confiança de 99%, demonstrando ser uma PFA sensível em cães portadores de CCS, pois sua expressividade foi notória em todos os animais doentes, sendo seus níveis séricos chegando a ser três vezes maiores do que nos animais saudáveis (Tabela 2). Marcello (2013) obteve valor satisfatório da haptoglobina, utilizando este com marcador inflamatório de animais portadores de erliquiose, tendo seus valores elevados até 1,83 vezes no grupo de animais doentes em relação aos animais saudáveis. Em outro estudo realizado por Schmidt e Ekersall (2015) a haptoglobina apresentou seus níveis séricos elevados em animais infectados por *Leishmania infantum*, *Mycoplasma haemofelis*, *Escherichia coli*, *Bordetella bronchiseptica* e *Leptospira interrogans*.

Tabela 2 – Valores de ceruloplasmina, haptoglobina e proteína C-reativa nos cães portadores de CCS e nos saudáveis (grupo de controle).

Identificação	Ceruloplasmina (mg/dL)	Haptoglobina (mg/dL)	PCR (mg/dL)
1	Não reativo	39,70238	0
2	Não reativo	84,04762	0,07
3	Não reativo	82,85714	0,01
4	Não reativo	112,619	0,24
5	Não reativo	106,369	0,07
6	Não reativo	69,46429	0,01
7	Não reativo	123,0357	0,11

8	Não reativo	93,57143	0,09
9	Não reativo	70,05952	0,05
10	Não reativo	120,9524	0,05
11	Não reativo	155,48	0,05
12	Não reativo	178,69	0,02
13	Não reativo	169,17	0,02
14	Não reativo	251,01	0,05
15	Não reativo	227,8	0,03
Controle 1	Não reativo	79,42	0,03
Controle 2	Não reativo	24,80	0,04
Controle 3	Não reativo	57,81	0,04
Controle 4	Não reativo	21,50	0,03

Correlacionando os valores do teste lacrimal de Schirmer com os níveis séricos de haptoglobina (Tabela 3) obteve-se correlação muito forte, diferença significativa ($P < 0,05$) e intervalo de confiança de 99%, demonstrando que a haptoglobina pode ser utilizada como marcador de inflamação das glândulas lacrimais, conjuntivas e córnea, já que são as estruturas afetadas em animais com CCS, independentemente da causa. Estes resultados corroboram com os encontrados por Pertovaara et al. (2009), que ao avaliarem pacientes humanos com xerofthalmia e xerostomia portadores ou não da Síndrome de Sjogren, obtiveram um aumento moderado das concentrações séricas de Soro Amiloide A e PCR destes pacientes.

Por serem proteínas séricas que se expressam por diversas causas, como a inflamação (RUBIO; SCHMITD, 2014), os níveis de PFAs podem ter sido aumentados por conta da inflamação nas glândulas lacrimais. Necessitaria de exames mais aprofundados, como a histopatologia das glândulas lacrimais, para se entender o quão relacionado estão as PFAs.

Tabela 3 – Correlação entre valores obtidos na dosagem sérica de haptoglobina e Teste Lacrimal de Schirmer (TLS) nos cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca atendidos na CMPA/HV/UFCG.

Identificação	Haptoglobina (mg/dL)	Média do TLS entre os dois olhos
		(mm/min)
1	39,70238	10
2	84,04762	10,5
3	82,85714	4,5
4	112,619	7
5	106,369	7,5
6	69,46429	9
7	123,0357	0
8	93,57143	0

9	70,05952	10
10	120,9524	8,5
11	155,48	4,5
12	178,69	12,5
13	169,17	13
14	251,01	0
15	227,8	6

Correlacionando os níveis séricos de haptoglobina juntamente ao eritrograma dos animais do GL (Tabela 4), obteve-se uma correlação estatística muito forte com diferença significativa ($P < 0,05$) e intervalo de confiança de 99%, entre os valores elevados de haptoglobina e a ocorrência de anemia (100%). Esse achado mostra que essa PFA pode se expressar e indicar uma anemia em animais portadores de CCS associado a leishmaniose. Stockhan e Scott (2011) citam a anemia normocítica normocrômica encontrada em associação com o aumento sérico de PFA's como sendo uma anemia de origem inflamatória. A diminuição dos valores de hemácias (Hem), hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) são achados comumente encontrados em animais portadores de leishmaniose, como cita Ikeda-Garcia et al. (2008) que ao avaliarem hematologicamente 7 cães naturalmente infectados por *Leishmania chagasi*, encontraram depleção dos valores de hemácias, hemoglobina e hematócrito em 4 animais (57,1%). Na leishmaniose visceral canina, os cães podem ter anemia decorrente tanto pela diminuição da eritropoiese quanto por hemorragias, lise de hemácias ou diminuição eritrocitária por produção de auto-anticorpos que levam ao sequestro esplênico (CIARAMELLA; CORONA, 2003). Estes resultados também foram encontrados por Braz et al. (2015) que ao avaliarem 153 cães com LVC, 107 (69,9%) apresentaram anemia.

Tabela 4 – Correlação entre os valores obtidos no eritrograma com os níveis séricos de haptoglobina de cães com CCS diagnosticados com leishmaniose (GL).

Identificação	Hem ($\times 10^3 \mu\text{g}$)	Hb (g/dL)	Ht %	VCM (fL)	CHCM (g/dL)	Plaq. (μg)	Hpto (mg/dL)
GL/1	3,6	8,2	24,2	67,2	33,9	70000	84,05
GL/2	2,73	5,5	17,7	64,9	31	57000	106,37
GL/3	4,02	8,5	25	62,2	34	289000	93,57
GL/4	4,10	8,9	26,6	64,9	33,5	180000	70,06
GL/5	1,74	4,2	11	67,8	35,6	150000	169,17
GL/6	1,4	3,1	9	64,13	34,4	190000	227,80
Referências	5,5 - 8,5	12,0 - 18,0	37 - 55	60 - 77	32 - 36	200000 - 500000	

Mesmo o teste estatístico não tendo demonstrado correlação entre os níveis de plaquetas dos animais desse grupo com a haptoglobina, é notória a presença de trombocitopenia, que variam de discreta a intensa, em 5 dos 6 animais (83,3%). Esse achado também é identificado em animais com leishmaniose, e geralmente é decorrente da vasculite por deposição de imunocomplexos (BUSH, 2004), podendo também ser causado por um distúrbio de trombocitopoiese ou aumento da destruição plaquetária (CIARAMELLA et al., 2005).

No eritrograma dos animais do GE (Tabela 5) obteve-se correlação estatística forte ($P < 0,05$) com intervalo de confiança de 99% somente quando avaliada haptoglobina com as plaquetas, onde foi observado uma trombocitopenia nos animais com os níveis séricos de haptoglobina aumentados. Sabe-se que a trombocitopenia é um achado consistente nos animais com erliquiose na fase aguda, no entanto alguns mecanismos são propostos para explicar esse achado, como aplasia da medula óssea, diminuição da meia-vida circulante das plaquetas, surgimento de anticorpos antiplaquetários, efeito direto sobre as plaquetas ou vasculite gerando agregação plaquetária (KUEHN; GAUNT, 1985; WANER et al., 1997). Levando em conta que a haptoglobina eleva seus níveis séricos em animais com presença de inflamação (RUBIO; SCHMITD, 2014), a trombocitopenia encontrada nos animais deste grupo pode ter como causa a inflamação dos vasos sanguíneos. Resultado semelhante foi encontrado por Mendonça et al., (2005) que ao realizarem hemograma em 109 cães com erliquiose, observou trombocitopenia em 87,15% desses animais.

Tabela 5 - Correlação entre os valores obtidos no eritrograma com a haptoglobina de cães com CCS diagnosticados com erliquiose (GE)

Identificação	Hem ($\times 10^3 \mu\text{g}$)	Hb (g/dL)	Ht %	VCM (fL)	CHCM (g/dL)	Plaq. (μg)	Hpt (mg/dL)
GE/1	3,6	8,2	24,2	67,2	33,9	70000	84,05
GE/2	7,37	18,7	51,3	69,6	36,5	150000	82,86
GE/3	5,39	10,2	34	63,07	30	52000	69,46
GE/4	4,1	8,9	26,6	64,9	33,5	180000	70,06
GE/5	5,5	11,2	36	65,45	31,11	98000	120,95
GE/6	4,71	9,1	27	57,3	33,7	341000	155,48
GE/7	5,44	11,6	35,3	64,9	32,9	299000	178,69
Referências	5,5 - 8,5	12,0 - 18,0	37 - 55	60 - 77	32 - 36	200000 - 500000	

Não houve correlação estatística ($P > 0,05$) da haptoglobina com o leucograma dos animais do GL (Tabela 6), no entanto é notório que alguns animais apresentaram eosinopenia

(66,7%), monocitopenia (66,7%) e linfopenia (83,3%). Marcello (2009) observou linfopenia em mais da metade dos animais (55,2%) sororeativos para *Leishmania* sp., mas teve a eosinopenia e a monocitopenia como achados ocasionais. A linfopenia foi um achado comumente encontrado por Ikeda-Garcia et al. (2008) nos animais sororeativos para *Leishmania chagasi*. Segundo Bush (2004), a linfopenia apresentada pelos animais com leishmaniose pode ser devido o confinamento temporário de linfócitos no baço e linfonodos, durante o tempo que estão respondendo ao agente infeccioso ou então pela destruição causada pelos parasitas. A eosinopenia é um achado incomum nos animais com leishmaniose, já que normalmente é observada em infecções agudas (LOPES; BIONDO; SANTOS, 2007), que não era o caso dos cães do GL. A monocitopenia não tem importância na interpretação de exames laboratoriais e por muitas vezes não é identificado devido aos seus baixos níveis no sangue (KERR, 2003).

Tabela 6 – Valores encontrados no leucograma de cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca pertencentes ao GL (cães portadores de leishmaniose).

Identificação	LT (µg)	Bast. (µg)	Seg. (µg)	Eos. (µg)	Bas. (µg)	Mon. (µg)	Linf. (µg)
GL/1	7800	0	6786	78	0	78	858
GL/2	4440	44	3374	44	0	133	844
GL/3	23710	2371	15174	474	0	948	4742
GL/4	4120	0	3214	82	0	41	783
GL/5	8200	0	7298	0	0	0	902
GL/6	10100	0	8888	303	0	202	707
Referências	6000 - 17000	0 - 300	3000 - 11500	100 - 1250	Raros	150 - 1350	1000 - 4800

Também não houve correlação estatística entre o leucograma (Tabela 7) e a haptoglobina nos animais do GE ($P > 0,05$). Porém foram observadas linfopenia (71,4%), monocitopenia (71,4%), eosinopenia (71,4%) e em menor percentual leucocitose por neutrofilia (28,6%) e leucopenia (28,6%). Valores diferentes foram encontrados por Mendonça et al. (2005), que observaram linfopenia (22,09%), eosinopenia (64,22%), neutrofilia com desvio à esquerda (50,46%) e leucopenia (24,77%). Essa discrepância pode se dar pelo fato do número dos animais avaliados nesse estudo ter sido menor, diferentemente do estudo citado. Os achados de linfopenia, monocitopenia e eosinopenia são explicados da mesma forma que os animais do GL.

Tabela 7 – Valores encontrados no leucograma de cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca pertencentes ao GE (cães portadores de erliquiose).

Identificação	LT (µg)	Bast. (µg)	Seg. (µg)	Eos. (µg)	Bas. (µg)	Mon. (µg)	Linf. (µg)
GE/1	7800	0	6786	78	0	78	858
GE/2	20900	0	20064	209	0	0	627
GE/3	30950	0	26927	0	0	929	3095
GE/4	4120	0	3214	82	0	41	783
GE/5	16450	823	14805	0	0	165	658
GE/6	1100	0	946	0	0	0	154
GE/7	12.830	0	9879	642	0	128	2181
Referências	6000 - 17000	0 - 300	3000 - 11500	100 - 1250	Raros	150 - 1350	1000 - 4800

Não houve correlação estatística ($P > 0,05$) entre haptoglobina e os valores bioquímicos dos dois grupos. No entanto, todos os animais do GL apresentaram hipoalbuminemia, hiperproteinemia e hiperglobulinemia (Tabela 8). Os valores de albumina e globulina sérica desse estudo diferem dos encontrados por Mattos Jr. et al. (2004), que observaram valores de albumina e globulina dentro dos limites de referência, mas mesmo assim os animais possuíam uma hiperproteinemia, que também foi encontrada no presente estudo. Valores semelhantes foram encontrados por Marcello (2009), que ao avaliar 71 cães sororeativos para *Leishmania sp.* observaram hiperproteinemia em 49 (50%), hipoalbuminemia em 50 (70,4%) e hiperglobulinemia em 52 (73,2%). Almeida et al. (2005), avaliando dois grupos de cães, um portador de leishmaniose visceral canina diagnosticado por citologia de medula óssea e outro com cães sintomáticos positivos na RIFI, observaram intensa hiperproteinemia, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia nos dois grupos. A hiperproteinemia associada a hiperglobulinemia é atribuída à gamopatia policlonal que ocorre em decorrência de uma intensa resposta imune humoral ocasionada pela LVC, o que leva a uma grande produção de vários anticorpos (FONT, 1996; MEYER; HARVEY, 2004). Já a hipoalbuminemia associada a hiperglobulinemia pode ser acarretada por uma inibição na produção de albumina pelo fígado, mediada pela liberação de citocinas inflamatórias, sendo a albumina considerada uma PFA negativa (KANEKO, 1997).

Avaliando individualmente os animais pertencentes ao GE, também foi observada hipoalbuminemia em 3 animais (42,9%), hiperproteinemia em 5 (71,4%) e hiperglobulinemia em 4 (57,1%) (Tabela 9). Em um estudo realizado por Costa (2014) foi observado a presença de hipoalbuminemia e hiperproteinemia em 5 cães (62,5%) infectados

por *Ehrlichia canis*. Em outro estudo realizado na região centro-oeste do Brasil, a hipoalbuminemia e a hiperglobulinemia foi um achado bastante frequente em cães infectados por *Ehrlichia canis* (SOUSA et al., 2010). Souza et al. (2012) citam que a hipoalbuminemia e a hiperglobulinemia auxiliam no diagnóstico da erliquiose, principalmente quando associadas a trombocitopenia. A causa para essas alterações bioquímicas são as mesmas discutidas anteriormente.

Tabela 8 – Dosagens séricas de Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (FA), Albumina, Creatinina, Proteínas Totais (PT) e Globulina de cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca e Leishmaniose Visceral Canina (GL).

Identificação	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Creatinina (mg/dL)	PT (g/dL)	Globulina (g/dL)
GL/1	87.3	104.8	1,45	0.7	10,9	9,45
GL/2	30.1	82.9	1,7	0.4	9,3	7,6
GL/3	96.1	90.9	1,61	0.4	8,2	6,59
GL/4	59.7	83.9	1,3	0.3	9	7,7
GL/5	82.4	248.3	0,91	0.8	11,5	10,59
GL/6	38.0	43.5	1,35	2.2	8,9	7,55
Referências	21 - 102	20 - 156	2.6 - 3.3	0.5 - 1.5	5.4 - 7.1	2,7-4,4

Tabela 9 – Dosagens séricas de Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (FA), Albumina, Creatinina, Proteínas Totais (PT) e Globulina de cães portadores de Ceratoconjuntivite Seca e Erliquiose (GE).

Identificação	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Creatinina (mg/dL)	PT (g/dL)	Globulina (g/dL)
GE/1	87.3	104.8	1,45	0.7	10,9	9,45
GE/2	27.4	47.0	3,4	0.6	7,2	3,8
GE/3	46.7	53.5	2,39	0.9	8	5,61
GE/4	59.7	83.9	1,3	0.3	9	7,7
GE/5	17.2	158.7	2,61	0.5	6,4	3,79
GE/6	27.9	209.6	2,81	2.3	6,5	3,69
GE/7	67.3	31.1	2,77	0.6	8,8	6,03
Referências	21 - 102	20 - 156	2.6 - 3.3	0.5 - 1.5	5.4 - 7.1	2,7-4,4

5 CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos é possível concluir que a proteína de fase aguda mais indicada para auxiliar no diagnóstico de ceratoconjuntivite seca é a haptoglobina, sendo considerada confiável para indicar anemia em cães portadores de leishmaniose e trombocitopenia em cães com erliquiose.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. A. O. et al. Clinical and serological aspects of visceral leishmaniasis in Northeast Brazilian dogs naturally infected with *Leishmania chagasi*. **Veterinary parasitology**, v. 127, p. 227-232, 2005.
- ANGÉLICO, G. T. et al. Transplante de glândulas salivares menores no tratamento da ceratoconjuntivite seca em cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 63, n. 5, p.1087-1092, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352011000500007&script=sci_arttext>. Acesso em 20 out. 2012.
- ANZILIERO, D. et al. Determinação dos níveis séricos de proteína c-reativa (crp) em cães com alterações dos parâmetros hematológicos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 14, n. 2, p.265-272, 27 jun. 2013. Universidade Federal de Goiás.
- BRAZ, P. H. et al. Perfil hematológico de cães naturalmente infectados por *Leishmania* spp. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 9, n. 1, p.87-90, 2015.
- BUSH, B. M. **Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais**. São Paulo. Roca, p.376, 2004.
- CERÓN, J. J.; ECKERSALL, P. D.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. **Veterinary Clinical Pathology**, Múrcia, v. 24, n. 2, p.85-99, jun. 2005.
- CIARAMELLA, P.; CORONA, M. Canine Leishmaniasis: clinical and diagnostic aspects. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 25, p. 358-368, 2003.
- CIARAMELLA, P. et al. Altered platelet aggregation and coagulation disorders related to clinical findings in 30 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **The Veterinary Journal**, v. 169, n. 3, p. 465-467, 2005.
- COLITZ, C. M. H. Doenças do sistema lacrimal. In: BIRCHARD, S. J., SHERDING, R. G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008, cap. 139, p. 1416-1421.
- COSTA, M. P. **Avaliação hematológica de sangue e medula óssea e bioquímica sérica de cães infectados naturalmente por hemoparasitas**. 2014. 82 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.
- CRISPIN, S. The lacrimal system. In: PETERSEN-JONES, S.; CRISPIN, S. (Eds.). **BSAVA manual of small animal ophthalmology**. 2 ed. England: BSAVA, 2002, cap. 6, p. 105-123.
- CUNHA, O. **Manual de Oftalmologia Veterinária**. Palotina; UFPR, 2008. Curso de Medicina Veterinária – Oftalmologia clínica veterinária, Universidade Federal do Paraná, Palotina, 2008.
- DEFANTE JUNIOR, A. **Ceratoconjuntivite Seca Em Cães**. 2006. Monografia (Pós- Graduação) - Universidade Castelo Branco, Campo Grande, 2006. Disponível em: <<http://qualittas.com.br/uploads/documentos/Ceratoconjutivite%20Seca%20em%20Caes%20-%20Antonio%20Defante%20Junior.PDF>>. Acesso em 25 fev. 2016.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. 4.ed. Tradução: OLIVEIRA, R. S. *et al.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ECKERSALL, P.D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **The Veterinary Journal**, v. 185, p.23-27, 2010.

FONT, A. Consider leishmaniasis in differential for monoclonal gammopathies in dogs (letter). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 208, p. 184, 1996.

FREITAS, L. V. R. P. **Ceratoconjuntivite seca em cães**. 2009. 56 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009. Disponível em: <[http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/22928/000737560.pdf?...>. Acesso em: 20 jan. 2016.](http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/22928/000737560.pdf?...)

FULGÊNCIO, G. O. **Prevalência de oftalmopatias em cães naturalmente infectados com leishmania (leishmania) Chagasi no município de belo horizonte – estudo Clínico e histopatológico**. 2006. 48 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

GALERA, P. D.; LAUS, J. L.; ORIÁ, A. P. Afecções da túnica fibrosa. In: LAUS, J. L. **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2007, p. 69-96.

GELATT, K. N. Doenças e cirurgia dos sistemas lacrimal e nasolacrimal do cão. In: GELATT, K. N. **Manual de oftalmologia veterinária**. São Paulo: Manole, 2003, cap. 4, P. 73-94.

GELATT, K. N. Effect of lacrimal punctual occlusion on tear production and tear fluorescein dilution in normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 9, n. 1, 2006, p. 23-27, 2006.

HERRERA, D. Afecções da córnea, In: HERRERA, D. **Oftalmologia clínica em animais de companhia**. Tradução: Juan Pablo Duque Ortiz. São Paulo: MedVet, 2008. p.111-140.

IKEDA-GARCIA, F. A. et al. Hematological evaluation of dogs naturally infected by Leishmania (Leishmania) chagasi submitted to treatment with meglumine antimoniate. **Brazilian Journal Of Veterinary Research And Animal Science**, São Paulo, v. 45, n. 1, p.68-74, 2008.

KANEKO, J. J. Serum proteins and the dysproteinemias. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.;

BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5. ed. New York: Academic Press, 1997. 932p., p. 117-138.

KERR, M.G. **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003. p. 61-80.

KLEINER, J. A. **Transposição do ducto parotídeo em cães**. 2003. Disponível em: <http://www.vetweb.com.br/newgaleria/gallery/admin/rest/arquivos_agenda/TRANSPOSIÇÃO DO DUCTO PAROTÍDEO.pdf>. Acesso em: 08 jan. 2016.

KLENNER, S.; BAUER, N.; MORITZ, A. Evaluation of three automated human immunoturbidimetric assays for the detection of C-reactive protein in dogs. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 22, p.544–552, 2010.

KOGIKA, M. M. et al. Determinação sérica de haptoglobina, ceruloplasmina e alfa-glicoproteína ácida em cães com gastrenterite hemorrágica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 3, p.513-517, 2003.

KUEHN, N. F.; GAUNT, S. D. Clinical and hematological findings in canine ehrlichiosis. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 186, n. 4, p. 355-358, 1985.

LAUS, J. L. **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2007. 230 p.
LOPES, S. T.A.; BIONDO, A. W.; SANTOS, A. P. **Manual de patologia clínica veterinária**. 3. ed. Santa Maria: Ufsm, 2007.

MARCELLO, G. C. G. **Avaliação das proteínas de fase aguda haptoglobina, ceruloplasmina e proteína c reativa em cães (Canis familiaris) naturalmente infectados por membros da família Anaplasmataceae do município de Maricá - RJ**. 2013. 82 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Clínica e Reprodução Animal, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2013. Disponível em: <<http://www.uff.br/clinicaveterinaria/teses/D33.pdf>>. Acesso em: 5 mar. 2016.

MARCELLO, G. C. G. **Hemograma, proteinograma e determinação das atividades séricas da haptoglobina e da ceruloplasmina em cães (Canis familiaris) sorreatores para Leishmania sp. da região metropolitana do Rio de Janeiro - RJ**. 2009. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2009.

MARTÍNEZ-SUBIELA, S. et al. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. **The Veterinary Record**, v. 150, p. 241-244, 2002.

MARTINEZ-SUBIELA, S.; CERÓN, J. J. Evaluation of acute phase protein indexes in dogs with leishmaniasis at diagnosis, during and after short-term treatment. **Vet. Med.**, Czech, v. 50, n. 1, p.39-46, jan. 2005. Disponível em: <<http://vri.cz/docs/vetmed/50-1-39.pdf>>. Acesso em: 9 mar. 2016.

MATHEIS, F. L. et al. Canine neurogenic Keratoconjunctivitis sicca: 11 cases (2006-2010). **Veterinary Ophthalmology**, v. 15, n. 4, p.288-290, 2012.

MATTOS JUNIOR, D.G. et al. Aspectos clínicos e de laboratório de cães soropositivos para leishmaniose. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 56, n. 1, p.119-122, 2004.

MENDONÇA, C. A. et al. Erliquiose canina: alterações hematológicas em cães domésticos naturalmente infectados. **Bioscience Journal**, v. 21, n. 1, p.167-174, 2005.

MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. Plasma proteins In: MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. **Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis**. 3. ed. Missouri: Saunders Elsevier Inc., 2004. 351., p. 156-168.

MOORE, C. P. et al. Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 42, n. 3, 2001, p. 653-659.

MOTTA, D. A. *et al.* Comparação entre dois protocolos de tratamento de ceratoconjuntivite seca experimentalmente induzida em coelhos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, São Paulo, v. 66, n. 1, p.47-54, jan. 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v66n1/v66n1a08.pdf>>. Acesso em: 05 fev. 2016.

MUNHOZ, T. D. *et al.* Determinação da proteína c-reativa na infecção experimental por Ehrlichia canis (amostra Jaboticabal) e após o tratamento com cloridrato de doxiciclina em cães. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 15, n. 2, p.65-79, dez. 2009.

- MURATA, H.; SHIMADA, N.; YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. **The Veterinary Journal**, Amsterdã, v. 168, n. 1, p.28-40, jul. 2004.
- OFRI, R. *et al.* Clinical evaluation of pimecrolimus eye drops for treatment of canine keratoconjunctivitis sicca: a comparison with cyclosporine A. **The Veterinary Journal**, V.179, p.70-76, 2009.
- PANICKER, V. P.; GOPALAKRISHNAN, A.; GEORGE, S. Acute phase proteins of veterinary importance - review. **World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences**, Mannuthy, v. 3, n. 9, p.188-195, jul. 2014.
- PERTOVAARA, M. *et al.* Serum Amyloid A and C-Reactive Protein Concentrations Are Differently Associated with Markers of Autoimmunity in Patients with Primary Sjogren's Syndrome. **The Journal Of Rheumatology**, v. 36, n. 11, p.2487-2490, 2009.
- PIGATTO, J. A. T. *et al.* Ceratoconjuntivite seca em cães – revisão de literatura. **Veterinária em Foco**, Canoas, v. 5, n. 2, p.191-200, jun. 2008. Disponível em: <<http://revistas.bvs-vet.org.br/vetfoco/article/view/27947>>. Acesso em: 04 fev. 2016.
- PIPPI, N. L.; GONÇALVES, G. F. Anatomofisiologia Ocular. In: LAUS, José Luiz. **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2007. p. 1-10.
- RUBIO, C. P.; SCHMIDT, E. M. S. Proteínas de fase aguda em cães: possíveis aplicações em cirurgia. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 21, n. 4, p.492-502, dez. 2014.
- SANCHEZ, R. F *et al.* Canine keratoconjunctivitis sicca: disease trends in a review of 229 cases. **Journal Of Small Animal Practice**, v. 48, n. 4, p.211-217, 2007.
- SCHMIDT, E. M. S.; ECKERSALL, P. D. Acute Phase Proteins as Markers of Infectious Diseases in small Animals / Proteini Akutne Faze Kao Markeri Infektivnih Bolesti Malih Životinja. **Acta Veterinaria**, v. 65, n. 2, p.149-161, 2015.
- SGRIGNOLI, M. R. **Comparação do uso do tacrolimus 0,03% colírio dissolvido em óleo de amêndoa e de semente de linhaça no tratamento de ceratoconjuntivite seca experimental em coelhos**. 2011. 64 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, 2011. Disponível em: <http://tede.unoeste.br/tede/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=299>. Acesso em: 05 fev. 2016.
- SLATTER, D. **Fundamentos de oftalmologia veterinária**. 3. ed. Tradução: Carla de Freitas Campos *et al.* São Paulo: Roca, 2005. 686 p.
- SOUSA, V.R.F. *et al.* Avaliação clínica e molecular de cães com erliquiose. **Ciência Rural**, v. 40, n.6, p. 1309-1313, 2010.
- SOUZA, D. M. B. *et al.* Erliquiose transmitida aos cães pelo carrapato marrom (*Rhipicephalus sanguineus*). **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 15, n. 1/2/3, p.21-31, 2012.
- STOCKHAM, S.L, SCOTT. M.A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
- TURNER, S. M. Sistema lacrimal. In: TURNER, S. M. **Oftalmologia em pequenos animais**. Tradução: Carla de Freitas Campos *et al.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 91-118.

ULUTAS, B.URAL, K.; ULUTAS, P. A. Acute Phase Response with Special Reference to C-Reactive Protein in Dogs Acute Phase Response with Special Reference to C-Reactive Protein in Dogs with Generalized Demodicosis with Generalized Demodicosis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 39, n. 3, p.1-5, 2011.

WANER, T. et al. Characterization of the subclinical phase of canine ehrlichiosis in experimentally infected beagle dogs. **Veterinary Parasitology**, n. 69, p. 307-317, 1997.

YAMAMOTO et al. Changes in serum c-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. **Veterinary Research Communication**, v. 17, p. 85-93, 1993.