

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

HERPESVÍRUS FELINO TIPO 1 E SUAS REPERCUSSÕES SOBRE A CÓRNEA

Iasmine Biz Mottin

PORTO ALEGRE

2012/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

HERPESVÍRUS FELINO TIPO 1 E SUAS REPERCUSSÕES SOBRE A CÓRNEA

Autor: Iasmine Biz Mottin

Trabalho apresentado
como requisito parcial
para graduação em
Medicina Veterinária

Orientador: João Antonio Tadeu Pigatto

Coorientadora: Paula Stieven Hünning

PORTO ALEGRE

2012/1

Catálogo na fonte
Preparada pela Biblioteca da Faculdade de
Veterinária da UFRGS

RESUMO

As afecções oculares associadas à presença do Herpesvírus Felino tipo 1 (HVF-1) são comumente encontradas na clínica de felinos. O HVF-1 é um α -herpesvírus que infecta o trato respiratório superior dos gatos domésticos, produzindo uma doença conhecida como Rinotraqueíte Viral Felina. Este vírus se caracteriza por permanecer latente no hospedeiro após a resolução dos sintomas. A principal forma de transmissão do vírus é a partir das secreções nasais, oculares e orais dos felinos infectados. Os sinais clínicos podem manifestar-se entre quatro e sete dias após o estímulo desencadeante, e persistir por mais uma ou duas semanas. Após o período de incubação, a infecção primária em filhotes geralmente desenvolve a doença no trato respiratório superior, lesões oculares, febre, letargia, inapetência, espirros, tosse, secreções nasal e ocular. As lesões oculares incluem conjuntivite, ceratites, ceratoconjuntivite proliferativa (eosinofílica), ceratoconjuntivite seca, sequestro corneal, oftalmia neonatal, simbléfaro e uveíte. O diagnóstico geralmente pode ser feito a partir dos sinais clínicos na infecção primária do HVF-1 em filhotes de felinos. Porém, se for necessário o uso de diagnóstico laboratorial, o isolamento viral a partir de *swab* da orofaringe e da conjuntiva é o mais recomendado (*Gold Standard*). Dentre as medidas de prevenção e controle, a melhor maneira de se controlar a doença é a vacinação. Este trabalho objetiva realizar uma revisão bibliográfica sobre as repercussões do Herpesvírus Felino tipo 1 sobre a córnea de felinos, abordando a etiopatogenia, os sinais clínicos, o diagnóstico e o tratamento.

Palavras-chave: Rinotraqueíte Viral Felina, lesões oculares, gatos.

ABSTRACT

The ocular diseases associated with the presence of Feline Herpesvirus type 1 (FHV-1) are commonly found in the cat clinic. The FVH-1 is an α -herpesvirus that infects the upper respiratory tract of cats, producing a condition known as Feline Viral Rhinotracheitis. This is characterized by viruses remain latent in the host after resolution of symptoms. The main way of transmission is from nasal, eye and mouth secretions of infected cats. Clinical signs may manifest itself between four and seven days after the triggering stimulus, and persists for another week or two. After the incubation period, the primary infection in puppies usually develop the disease in the upper respiratory tract, eye injuries, fever, lethargy, loss of appetite, sneezing, coughing, runny nose and eyes. Ocular lesions include conjunctivitis, keratitis, keratoconjunctivitis proliferative (eosinophilic), keratoconjunctivitis sicca, corneal sequestration, neonatal ophthalmia, uveitis and symblepharon. The diagnosis can usually be made from clinical signs of infection in primary FHV-1 in the offspring of cats. But if necessary the use of laboratory diagnosis, virus isolation from swabs of the oropharynx and conjunctiva is the most recommended (Gold Standard). Among the measures for prevention and control, the best way to control the disease is vaccination. This paper aims to review literature on the effects of feline herpesvirus type 1 on the cornea of cats, focusing on the pathogenesis, clinical signs, diagnosis and treatment.

Keywords: Feline Viral Rhinotracheitis, eye lesions, cats.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Imagem de um felino jovem com sinais clínicos de conjuntivite aguda. Notar intensa quemose, hiperemia conjuntival e prova da fluoresceína negativa..... 17
- Figura 2** - Imagem de uma úlcera de córnea dendrítica corada com fluoresceína em um felino acometido por herpesvírus..... 20
- Figura 3** - Imagem de um felino com úlcera de córnea dendrítica corada com fluoresceína e evidenciada sob filtro azul de cobalto..... 21
- Figura 4** - Imagem de um felino com ceratoconjuntivite proliferativa. Notar presença de opacidade e neovascularização de córnea com formações nodulares de coloração branca (seta) no canto temporal do bulbo do olho esquerdo..... 23
- Figura 5** - Imagem da fita do Teste Lacrimal de Schirmer inserida no fórnix conjuntival do terço médio da pálpebra inferior do bulbo do olho direito de um felino..... 26
- Figura 6** - Imagem de um felino, da raça Siamês, com entrópio na pálpebra inferior do olho direito. Notar presença de pelos em contato com a córnea e sequestro de coloração marrom claro (seta)..... 27
- Figura 7** - Imagem de um felino, da raça Persa, apresentando sequestro corneal. Notar placa de coloração preta com formato elíptico na região central da córnea e neovascularização..... 28
- Figura 8** - Imagem do transoperatório de ceratectomia lamelar anterior de um felino com sequestro de córnea. Observar o uso de bisturi específico para ceratectomia lamelar..... 30
- Figura 9** - Imagem de um felino, da raça Persa, com lente de contato terapêutica no bulbo do olho direito após a ceratectomia lamelar anterior..... 30
- Figura 10** - Imagem pós-operatória da transposição corneoconjuntival após a ceratectomia lamelar anterior em um felino. Notar região central da córnea com transparência devido deslizamento corneal sobre o defeito provocado pela ceratectomia lamelar anterior..... 31
- Figura 11** - Imagem de um felino filhote apresentando oftalmia neonatal. Notar presença de intensa secreção mucopurulenta..... 32

- Figura 12** - Imagem de um felino jovem com simbléfaro. Notar a adesão da conjuntiva do bulbo do olho esquerdo na córnea gerando opacidade corneal..... 34
- Figura 13** - Imagem de em um felino com uveíte anterior. Notar presença de *rubeosis iridis* (seta verde), precipitado cerático (seta vermelha) e leve hiperemia conjuntival (seta branca)..... 35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	HERPESVÍRUS E SUAS CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS.....	9
3	HERPESVÍRUS FELINO TIPO 1 E SUAS CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS.....	12
3.1	Patogenia e epidemiologia.....	13
3.2	Sinais clínicos.....	15
3.2.1	Conjuntivite.....	16
3.2.2	Ceratite ulcerativa.....	19
3.2.3	Ceratoconjuntivite proliferativa.....	22
3.2.4	Ceratoconjuntivite seca.....	25
3.2.5	Sequestro corneal.....	26
3.2.6	Oftalmia neonatal.....	31
3.2.7	Simbléfaro.....	33
3.2.8	Uveíte anterior.....	35
3.3	Diagnóstico.....	36
3.4	Controle e profilaxia.....	37
4	CONCLUSÃO.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a oftalmologia é uma importante especialização da Medicina Veterinária, devido a enorme prevalência de afecções oculares nas espécies domésticas e silvestres. A procura por serviço especializado está cada vez maior, para isso, o profissional capacitado deve realizar o diagnóstico precoce e o tratamento mais adequado para cada paciente.

As lesões oculares associadas à presença do Herpesvírus Felino tipo 1 (HVF-1) constituem um dos principais problemas oftálmicos encontrados na clínica de felinos. O HVF-1 é o agente mais frequente nas conjuntivites e nas ceratites dos gatos domésticos, sendo a causa infecciosa mais estudada na espécie (HERRERA, 2008).

A dispersão generalizada do HVF-1 entre a população felina garante a exposição contínua de filhotes e adultos. Outra característica é a sua capacidade de promover infecção latente que pode ser reativada em situações mais tardias da vida (STILES, 2000).

As doenças do trato respiratório dos felinos são comuns em abrigos e gatis, e seguem ocorrendo mesmo com o amplo uso de vacinas contra os principais agentes envolvidos: o HVF-1, o Calicivírus felino e bactérias como a *Chlamydia felis* e a *Bordetella bronchiseptica*. A infecção por esses agentes resulta em sinais clínicos similares do complexo respiratório. Além das afecções oculares, o quadro clínico apresenta uma tríade de sinais, a qual é descrita pela secreção ocular, secreção nasal e espirros. Alguns estudos demonstram que 80 a 90% dos casos de doença do trato respiratório superior dos felinos são causados pelo HVF-1 e/ou pelo Calicivírus felino (FRANCO; ROEHE, 2007; MARQUES et al., 2008).

Objetiva-se realizar uma revisão bibliográfica sobre as repercussões do Herpesvírus Felino tipo 1 sobre a córnea de felinos, abordando a etiopatogenia, os sinais clínicos, o diagnóstico e o tratamento.

2 HERPESVÍRUS E SUAS CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS

A palavra *herpes* origina-se do vocábulo grego *herpein*, que significa rastejar ou rastejamento. Esta expressão está relacionada com as primeiras observações das lesões causadas por vírus desta família, lesões que pareciam “rastejar” na superfície da pele das pessoas acometidas (FRANCO; ROHE, 2007).

Os membros da família *Herpesviridae* são historicamente baseados na arquitetura do seu vírion. Tipicamente o núcleo apresenta DNA linear de cadeia dupla, variando de 124-230 kb de comprimento (PELLET; ROIZMAN, 2007). O genoma parece estar compactado em uma forma toróide ou de fuso e possui as extremidades livres (FRANCO; ROHE, 2007).

Uma das suas principais características é o poder de estabelecer infecções latentes. Essa propriedade está relacionada com a capacidade desse vírus se adaptar aos hospedeiros de forma a mantê-los vivos e, periodicamente, utilizá-los para se disseminar para novos hospedeiros. Na infecção latente, o genoma viral permanece inativo em células neuronais do hospedeiro, sem produzir progênie viral infecciosa. A expressão gênica é ausente ou muito restrita nesta situação. A ausência de replicação viral resulta na absoluta falta de sinais clínicos, caracterizando uma infecção totalmente subclínica e de difícil detecção (FRANCO; ROHE, 2007).

Além disso, os herpesvírus especificam uma grande variedade de enzimas envolvidas no metabolismo de ácidos nucleicos, na síntese do DNA e no processamento das proteínas, embora a matriz exata das enzimas possa variar de um herpesvírus para outro. A síntese do DNA viral e do capsídeo ocorrem no núcleo, porém o processamento final do vírion acontece no citoplasma. Toda essa produção das partes virais resulta na destruição da célula infectada (PELLET; ROIZMAN, 2007).

Outra característica atribuída ao herpesvírus é a sua acentuada mudança na virulência conforme a espécie infectada. O *Herpesvírus simiae*, por exemplo, causa úlceras herpéticas típicas na mucosa oral dos macacos que curam espontaneamente, no entanto o mesmo vírus quando infecta os humanos resulta em encefalite que pode levar a morte. Sendo esta uma importante zoonose (WILNER, 1969).

A classificação da família *Herpesviridae* se alterou conforme o passar dos anos. Wilner (1969) propôs uma separação em três grupos distintos. O Grupo A é caracterizado por ser um vírus ativo prontamente liberado a partir de células infectadas, representado pelos *Herpesvírus humano*, *Herpesvírus simiae*, *Herpesvírus felino* entre outros. No Grupo B

estariam os herpesvírus fortemente associados às células, como por exemplo, *Varicella-Zoster*, *Cytomegalovírus* e *Herpesvírus canino*. Já o terceiro grupo seria composto pelos possíveis outros herpesvírus, como *Iguana vírus* e vírus da febre catarral maligna.

Atualmente, a família Herpesviridae é separada em três subfamílias: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* e *Gammaherpesvirinae*, sendo que cada uma delas apresenta características peculiares em relação à sequência do DNA, similaridades na estrutura e organização genômica e relação antigênica. Na **Tabela 1** citam-se os vírus com importância na Medicina Veterinária pertencentes à família Herpesvírus. Porém, existem Herpesvírus que não se encontram classificados em nenhuma dessas subfamílias, como é o caso do SuHV-2 (Citomegalovírus de suínos) (FRANCO; ROHE, 2007; PELLET; ROIZMAN, 2007).

A subfamília *Alphaherpesvirinae* apresenta uma gama variável de hospedeiros, apresentam um ciclo replicativo relativamente curto (<24 horas), destroem rapidamente as células de cultivo e estabelecem infecções latentes primariamente em neurônios dos gânglios sensoriais e autonômicos. Essa subfamília contém os gêneros: *Simplexvirus*, *Varicellovirus*, *Mardivirus* e *Iltovirus* (FRANCO; ROHE, 2007).

Já a subfamília *Betaherpesvirinae* possui um número de hospedeiros restrito, ciclo replicativo longo, pois a infecção progride lentamente em cultivos celulares. A citomegalia é o resultado das células infectadas por esse vírus e a infecção natural resulta na produção de animais portadores. O vírus pode ficar latente em tecidos glandulares, linforreticulares, renais e outros. Essa subfamília é dividida nos gêneros: *Cytomegalovirus*, *Muromegalovirus* e *Roseolovirus* (FRANCO; ROHE, 2007).

A classificação no *Gammaherpesvirinae* se caracteriza por apresentar uma variedade restrita de hospedeiros, infecções latentes principalmente em células linfoblastóides e esses vírus possuem potencial oncogênico adaptados aos linfócitos B ou T. A infecção latente se observa em tecidos linfóides. Essa subfamília contém três gêneros: *Lymphocryptovirus*, *Rhadinovirus* e *Ictalurovirus* (FRANCO; ROHE, 2007).

Tabela 1 – Herpesvírus de importância na Medicina Veterinária.

Subfamília	Gênero	Espécie	Enfermidade	
Alphaherpesvirinae	Varicellovirus	Herpesvírus bovino tipo 1	Rinotraqueíte infecçiosa bovina	
		Herpesvírus bovino tipo 2	Mamilite herpética bovina	
		Herpesvírus bovino tipo 5	Encefalite herpética bovina	
		Herpesvírus canino tipo 1	Infecção herpética em cães	
	Simplexvirus	Herpesvírus caprino tipo 1	Infecção herpética em caprinos	
		Herpesvírus equino tipo 1	Aborto herpético equino	
		Herpesvírus equino tipo 3	Exantema coital equino	
		Herpesvírus equino tipo 4	Rinopneumonite viral equina	
		Herpesvírus felino tipo 1	Rinotraqueíte viral dos felinos	
		Herpesvírus suíno tipo 1	Doença de Aujeszky ou Pseudorraiva	
		Mardivirus	Herpesvírus galídeo 2	Doença de Marek
		Iltovirus	Herpesvírus galídeo tipo 1	Laringotraqueíte viral infecçiosa
			Herpesvírus alcelaphine tipo 1	Febre catarral maligna
Gammaherpesvirinae	Herpesvírus bovino tipo 4	Sinais respiratórios e aborto		
	Herpesvírus ovino tipo 2	Febre catarral maligna ovina		
	Herpesvírus ovino tipo 1	Adenomatose pulmonar		
Vírus não-classificados	Herpesvírus suíno tipo 2	Citomegalovírus de suínos		

Fonte: FRANCO; ROHE, 2007, p. 437.

3 HERPESVÍRUS FELINO TIPO 1 E SUAS CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS

O HVF-1 é um α -herpesvírus que infecta o trato respiratório superior dos gatos domésticos, estimulando uma doença conhecida como Rinotraqueíte Viral Felina (FRANCO; ROHE, 2007). Além dos felinos domésticos, HVF-1 também infecta outros membros da família Felinidae (GELATT, 2003; GASKELL et al., 2006).

O agente foi descrito pela primeira vez por Crandell e Maurer em 1958, sendo a Rinotraqueíte Viral Felina também denominada de Infecção do Trato Respiratório Superior Felina e popularmente conhecida como a “Gripe do Gato”, dada a semelhança dos sinais clínicos (MARQUES et al., 2008).

Esse vírus é relacionado geneticamente e antigenicamente com *Herpesvírus canino tipo 1* e *Phocine herpesvírus 1* (PHV-1). Há proteção cruzada entre HVF-1 e PHV-1 já relatada (GASKELL et al., 2006). O HVF-1 assemelha-se em estrutura e patogenicidade ao Herpesvírus simples que acomete indivíduos da espécie humana. Ambos são constituintes da família *Herpesviridae* e da sub-família *alfa-herpesviridae*. As características das alfa-herpesviroses são ciclo reprodutivo de curta duração, rápida disseminação em cultura, eficiente destruição de células infectadas e latência, especialmente em gânglios sensoriais (ORÍÁ; LAUS, 2009)

Como outros herpesvírus, HVF-1 contém fita dupla de DNA e tem envelope lipídico glicoprotéico. Portanto, relativamente frágil no ambiente, sendo extremamente suscetível aos desinfetantes comuns. O HVF-1 pode permanecer viável por aproximadamente 18 horas no ambiente úmido (MAGGS, 2005; GASKELL et al., 2006). Nas soluções usadas na rotina da clínica de oftalmologia veterinária, como por exemplo, os colírios de fluoresceína e de anestésico, esse agente permanece viável por menos de uma hora (MAGGS, 2005). O HVF-1 é inativado pela formalina, em pH baixo (3,0) e em aquecimento de 50°C durante 30 minutos, ou seja, esse vírus é considerado muito sensível (MOHANTY; DUTTA, 1981).

O vírus da Rinotraqueíte Felina se multiplica rapidamente em culturas de células originárias de rins e pulmões de felinos, formando corpúsculos de inclusão intranuclear tipo A e células gigantes multinucleadas. O HVF-1 não cresce em culturas de células de outras espécies animais, nem em ovos embrionados de galinhas (MOHANTY; DUTTA, 1981).

Sua habilidade de replicação é limitada nas temperaturas de 37°C ou superiores, assim, o seu sítio de replicação primário é o epitélio superficial de menor temperatura, incluindo a conjuntiva, epitélio nasal e faringiano (STILES, 2000). Esse agente é

responsável por sinais clínicos sistêmicos e oftálmicos. O diagnóstico e o tratamento dessas manifestações podem ser difíceis, frustrantes e com custo elevado, além disso, recorrências são comuns em animais infectados (ANDREW, 2001).

3.1 Patogenia e epidemiologia

A infecção pelo HVF-1 é distribuída mundialmente. Anticorpos contra o agente podem ser detectados em mais de 70% dos gatos de criações ou abrigos. Nos felinos domésticos criados com pouco contato com outros animais, a prevalência é de aproximadamente 50%. No Brasil, a ocorrência da infecção e da doença têm sido relatadas em várias regiões. Sorologia positiva também já foi demonstrada em felinos selvagens criados em cativeiro, os quais também são susceptíveis ao vírus (FRANCO; ROHE, 2007).

A principal forma de transmissão do vírus é a partir das secreções nasais, oculares e orais dos felinos infectados, porém, os que possuem o vírus latente também podem transmitir e infectar os gatos susceptíveis, segundo GASKELL et al. (2006). Porém, de acordo com FRANCO; ROHE (2007) os animais que sobrevivem à infecção aguda desenvolvem a forma latente e só com a reativação do vírus é que seria possível a transmissão do agente para os outros animais. Sendo este um aspecto divergente entre as literaturas.

Não há evidências de que a transmissão possa acontecer no interior do útero materno para os filhotes. Experimentalmente, em fêmeas prenhas implantou-se o vírus intravaginal e observou-se o desenvolvimento de vaginite e de filhotes congenitamente acometidos pelo HVF-1. Já com a inoculação intravenosa verificou-se infecção transplacentária e aborto. Porém, na infecção natural pelo vírus não foi diagnosticado aborto, nem problemas reprodutivos segundo GASKELL et al. (2006). No entanto, de acordo com MOHANTY; DUTTA (1981), abortos podem ocorrer.

Não há outra espécie que sirva de reservatório ou hospedeiro além do gato (GASKELL et al., 2006). Os felinos portadores da infecção latente são os únicos reservatórios do HVF-1 e constituem a principal fonte de disseminação do agente em gatis e abrigos (FRANCO; ROHE, 2007).

Em algumas situações, principalmente em gatis, a transmissão indireta também pode ocorrer pela contaminação do recinto, de fômites e também pelo contato humano. Porém, por causa da característica do HVF-1, que a sua viabilidade fora do hospedeiro é

relativamente curta, o ambiente não é usualmente uma fonte de infecção a longo prazo. Aerossóis não se caracterizam como uma forma importante de disseminação, já que os felinos não aparentam produzir um aerossol infeccioso durante a sua respiração normal, porém os espirros podem lançar o agente a uma distância entre um e dois metros (MAGGS, 2005; GASKELL et al., 2006).

Embora animais de qualquer idade possam ser acometidos, a doença se manifesta de forma mais severa e com maior frequência em filhotes e em animais debilitados, sendo que o curso e a severidade da doença podem variar consideravelmente (MARQUES et al., 2008).

O período de incubação do vírus se dá entre dois e cinco dias (MOHANTY; DUTTA, 1981). Após a penetração pela via nasal, o vírus replica na fase aguda predominantemente nas células epiteliais do trato respiratório superior, e atinge a conjuntiva ocular, e então, ascende via axônios ou dendritos dos nervos sensoriais e autônomos para o estabelecimento da latência para o resto da vida do felino infectado. Esse transporte ocorre pelo fluxo axoplásmico retrógrado, através do qual os nucleocapsídeos atingem os corpos neuronais (STILES, 2000; MAGGS, 2005; FRANCO; ROHE, 2007). Os sítios de latência são os gânglios sensoriais e autônomos, dependendo do local de replicação primária do vírus. Assim, infecções respiratórias ou orais resultam em colonização dos neurônios sensoriais do gânglio do trigêmeo com o DNA viral. Já os gânglios sacrais são os sítios de predileção para a infecção latente que segue às infecções genitais. Além desses, alguns locais do sistema nervoso central e periférico, além de tonsilas e linfócitos circulantes, podem abrigar o DNA viral latente. A importância desses sítios adicionais para a manutenção e reativação da latência ainda são desconhecidos (FRANCO; ROHE, 2007).

O vírus fica indetectável às técnicas clássicas de diagnóstico durante essa fase latente (STILES, 2000). Isso ocorre, pois durante a maior parte do tempo, o genoma permanece inativo nos locais de latência, não ocorrendo produção e excreção do vírus (FRANCO; ROHE, 2007).

Intermitentemente, episódios de reativação viral do estado latente ocorrem com a difusão do vírus centripetamente ao longo dos axônios sensoriais em direção aos epitélios periféricos em alguns animais. Quando esses episódios de reativação estão associados com sinais clínicos nesses epitélios periféricos, o quadro é chamado de recrudescência (MAGGS, 2005). Os felinos podem apresentar a reativação viral sem demonstrar lesões clínicas ou apenas sinais mais brandos que na infecção aguda (FRANCO; ROHE, 2007). Aproximadamente 50% dos gatos infectados irão espontaneamente, ou em decorrência de alguma situação de estresse disseminar o vírus novamente. Essa estatística é baseada em um

estudo, no qual foram examinados, durante nove meses, 33 animais experimentalmente infectados com HVF-1 (STILES, 2000).

Entre os fatores estressantes que podem induzir a reativação viral, estão a administração de corticosteróides, a mudança de ambiente, doenças concomitantes, o parto e a lactação. Os sinais clínicos podem aparecer entre quatro e sete dias após o estímulo desencadeante, e persistir por mais uma ou duas semanas (STILES, 2000; ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008).

Enquanto a morbidade é alta, a mortalidade por HVF-1 tende a ser baixa. Os filhotes tendem a se recuperar em dez a 14 dias, enquanto que os animais com lesões severas podem desenvolver a doença de forma crônica. Embora rara filhotes podem desenvolver pneumonia viral ou bacteriana, ou se tornarem virêmicos, condições que os levariam à morte (STILES, 2000).

No entanto, a mortalidade é maior entre os filhotes de até seis meses de idade que não receberam colostro materno em quantidade e qualidade adequadas (STILES, 2000; FRANCO; ROHE, 2007). Esse fornece imunidade passiva para os filhotes, sendo que essa proteção pode durar entre cinco e oito semanas, porém não previne da infecção subclínica (STILES, 2000; ANDREW, 2001).

3.2 Sinais clínicos

Após o período de incubação de dois a cinco dias, a infecção primária em filhotes geralmente produz doença do trato respiratório superior, lesões oculares, febre, letargia, inapetência, espirros, tosse, secreção nasal e ocular. A severidade dos sinais clínicos varia conforme a exposição viral e a susceptibilidade individual. Ocasionalmente, o vírus invade os pulmões, ocasionando uma pneumonia viral e possibilitando uma invasão bacteriana secundária. Além desses órgãos, o vírus também pode ser isolado do cérebro, do fígado e do baço dos gatos. Filhotes com pneumonia viral têm maior risco de morrer (STILES, 2000; ANDREW, 2001).

As lesões macroscópicas incluem necrose dos epitélios da cavidade nasal, da faringe, da epiglote, da laringe, da traquéia e das tonsilas. Além disso, broncopneumonia, pneumonia intersticial, necrose focal, acúmulo de células inflamatórias e exsudato fibrinoso nos alvéolos também podem estar presentes. Microscopicamente podem ser visibilizadas inclusões intranucleares nas células epiteliais (FRANCO; ROHE, 2007).

Ulcerações orais podem ocorrer em decorrência ao HVF-1, contudo é relativamente incomum comparada com a infecção por Calicivírus felino, o qual é outra causa importante viral de doença nesta espécie (GASKELL et al., 2006).

O HVF-1 pode levar a uma variedade de manifestações oculares, com ou sem intercorrências clínicas sistêmicas. Várias lesões oculares têm sido relatadas em associação ao HVF-1. O complexo respiratório superior pode produzir formas diferentes de complicações oculares, que parecem ser dependentes da idade. Verifica-se conjuntivite, ceratites, ceratoconjuntivite proliferativa, ceratoconjuntivite seca, sequestro corneal, oftalmia neonatal, simbléfaro e blefarite (MARQUES et al., 2008).

O prognóstico pode ser favorável, dependendo da ocorrência de infecções secundárias e da imunidade do animal, já que a gravidade da sintomatologia clínica está diretamente relacionada à imunocompetência do hospedeiro (MARQUES et al., 2008).

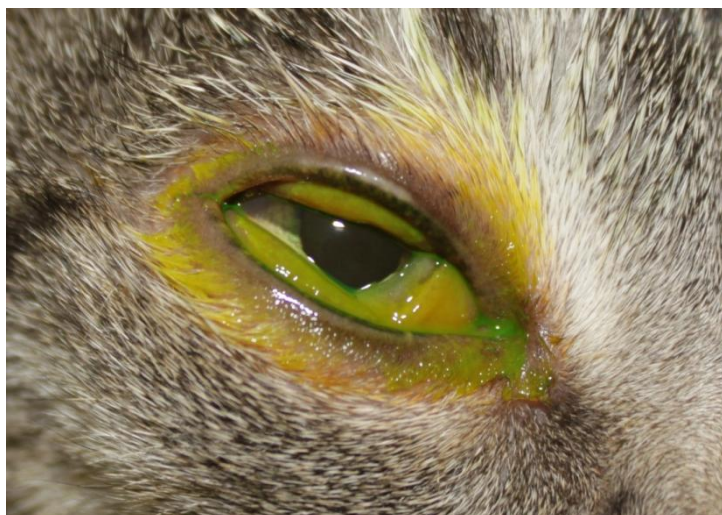
3.2.1 Conjuntivite

A conjuntivite é a doença oftálmica mais comum em gatos e, embora a causa exata possa ser de difícil determinação, acredita-se ser o HVF-1 o principal agente etiológico (MARQUES et al., 2008).

A idade média dos gatos afetados é inferior a três anos (MARQUES et al., 2008). Em filhotes de gatos, a principal manifestação ocular decorrente da infecção primária por HVF-1 consiste na conjuntivite (STILES, 2000). Animais que foram expostos ao HVF-1 quando jovens podem apresentar episódios recorrentes de conjuntivite durante a vida (MARQUES et al., 2008).

A conjuntivite resulta da infecção primária do herpesvírus juntamente com a replicação viral e infecção bacteriana secundária. Os sinais clínicos incluem hiperemia conjuntival, quemose, secreção ocular inicialmente serosa, que progride em alguns dias para mucóide ou mucopurulenta, e blefarospasmo. A quemose (**Figura 1**), que implica em edema da conjuntiva, pode ocorrer, porém em menor extensão do que é observado em conjuntivites bacterianas. Sendo assim, a hiperemia conjuntival é um sinal mais evidente do que a quemose. Alguns autores atribuem à secreção ocular característica de coloração marrom particular da conjuntivite herpética (STILES, 2000; ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008).

Figura 1 – Imagem de um felino jovem com sinais clínicos de conjuntivite aguda. Notar intensa quemose, hiperemia conjuntival e prova da fluoresceína negativa.



Fonte: Paula Stieven Hünning

O HVF-1 infecta a superfície epitelial do trato respiratório e da conjuntiva e replica-se e invade células adjacentes, causando necrose tecidual após quatro dias da infecção. O infiltrado de polimorfonucleares resulta na secreção nasal e ocular purulenta. Com isso, a descarga ocular purulenta não necessariamente implica em infecção bacteriana secundária, pois a infecção viral também induz a uma resposta neutrofílica local (STILES, 2000; ANDREW, 2001; MARQUES et al, 2008).

A conjuntiva pode se tornar ulcerada, assim como outras estruturas oculares, a exemplo da córnea (MARQUES et al., 2008). Essa manifestação da doença pode se dar de forma unilateral, porém é típico o envolvimento bilateral na infecção primária em questão de horas. Entretanto, nas recidivas, tendem a ser unilaterais (ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008).

O curso dos sinais clínicos varia de semanas até meses, e pode ocorrer recorrência (ANDREW, 2001).

A persistência da doença ocular não acompanhada de sintomatologia respiratória é explicada pela incapacidade do HVF-1 de estimular uma imunidade local efetiva. Dessa forma, sinais oculares e respiratórios são independentes (MARQUES et al., 2008).

Em casos mais severos de conjuntivite, nos quais o epitélio se torna necrótico, o simbléfaro pode ocorrer (STILES, 2000). Além disso, a imunodepressão pode resultar em casos crônicos ou em conjuntivites recorrentes (ANDREW, 2001).

A doença é autolimitante, com resolução em menos de duas semanas na maioria dos felinos sem sequelas oculares para os casos de infecção respiratória e ocular (ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008)

O tratamento da conjuntivite depende da gravidade do quadro clínico e se está, ou não, acompanhada de uma ceratite ulcerativa. Conjuntivite sem ulceração corneal pode ser tratada somente com antibióticos tópicos, profilaticamente, a exemplo da tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, ou gentamicina. É contra-indicado o uso de colírios e pomadas oftálmicas a base de corticosteróides caso ocorra ulceração corneal concomitante (MARQUES et al., 2008).

Células infectadas com HVF-1 *in vitro* requerem arginina para a replicação viral. Com isso, células privadas de arginina falham no desenvolvimento do efeito citopático associado a replicação viral. Isso é explicado pelo fato da L-lisina ser um aminoácido essencial que limita a replicação viral por competir com a arginina, evitando a sua incorporação dentro do genoma viral. A restrição de arginina não é recomendada, já que ela desempenha um papel importante no ciclo da ureia, ou seja, através da enzima arginase a arginina se transforma em ornitina, assim eliminando a amônia (STILES et al., 2002).

Segundo o estudo de STILES et al. (2002), gatos que receberam L-lisina oral precocemente na dosagem de 500 mg, a cada 12 horas, seis horas antes da infecção experimental, desenvolveram conjuntivite induzida por HVF-1 em graus menos severos do que os gatos que receberam placebo. Entretanto, o tempo para a resolução dos sinais clínicos não foi diferente entre os grupos. Além disso, esse estudo afirma que a dosagem de 1000 mg diária foi bem tolerada pelos felinos, já que a L-lisina em altas doses apresenta um gosto desagradável .

Terapeuticamente, as doses recomendadas de L-lisina oral são de 250 a 500 mg/animal/dia e acredita-se que as administrações prolongadas diminuem a possibilidade de recorrências (HERRERA, 2008).

Como antivirais tópicos se pode mencionar, em ordem de efetividade, a trifluorotimidina, a idoxuridina e o aciclovir. A administração tópica é feita a cada quatro ou seis horas, durante três a quatro semanas. Alguns destes agentes podem produzir irritação local, e neste caso deve ser suspensa sua administração. A respeito da utilização do interferon alfa 2b, reporta-se seu uso sistêmico e/ou tópico. Não existem dados que

padronizem as doses a serem empregadas, motivo pelo qual existe uma grande variabilidade destas. Para uso tópico tem sido descrita a utilização de 50 UI/mL (HERRERA, 2008).

Segundo o estudo de VAN DER MEULEN et al. (2005), o qual comparou a eficácia *in vitro* de seis antivirais contra o HVF-1, obteve-se que os mais potentes quanto a inibição da replicação viral nas células foram o ganciclovir, o 6-diaminopurine (PMEDAP) e o cidofovir. Por isso, o uso desses antivirais seria adequado para o tratamento da infecção por HVF-1. Porém, segundo o estudo *in vitro* de MAGGS (2004), determinou que a eficácia da idoxuridina e do ganciclovir foi de aproximadamente duas vezes superior do que a de cidofovir e penciclovir. Com isso, verifica-se que ainda são necessários estudos *in vivo* para a real determinação da potência desses antivirais contra o HVF-1.

Para o tratamento da conjuntivite pode ser necessária a combinação de tratamentos, já que em muitos casos são associadas a outros microrganismos. As recidivas podem ser comuns e o tratamento torna-se longo e com custo elevado (HERRERA, 2008; MARQUES et al., 2008).

3.2.2 Ceratite ulcerativa

O HVF-1 é o único agente viral documentado capaz de causar ceratite (ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008).

O vírus atinge as células epiteliais da córnea e, no processo de replicação, destrói as células infectadas, causando lise celular (MARQUES et al., 2008). As lesões corneais ocorrem em padrão bifásico aos três e 12 dias da infecção primária. Sendo o pico tardio consequência da liberação viral subsequente à lise do epitélio conjuntival (STILES 2000; ANDREW, 2001; ORIÁ; LAUS, 2009).

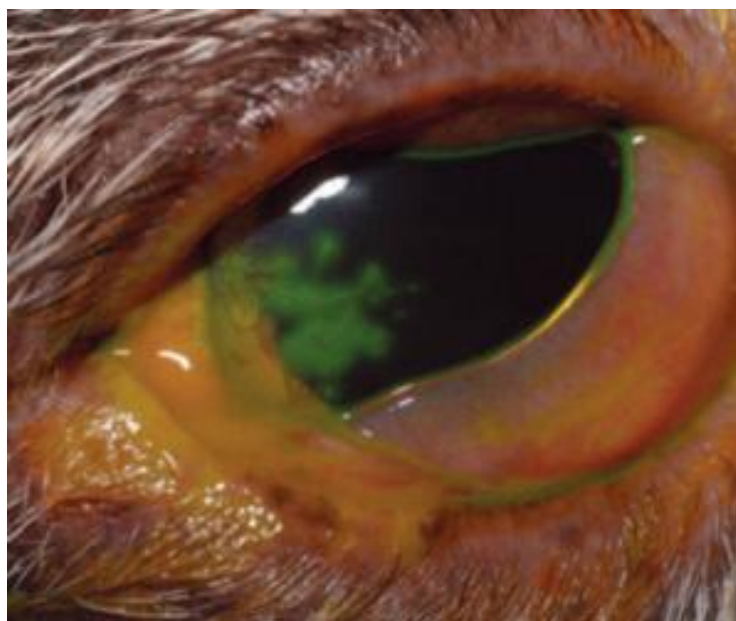
Embora a sua patogênese não seja totalmente elucidada, alterações histológicas acompanhadas de fibrose, degeneração de colágeno e células inflamatórias como linfócitos, plasmócitos e macrófagos são observadas em córneas de gatos com infecção crônica. Essa lesão é evidenciada pelo infiltrado inflamatório, pela opacidade estromal e edema corneal, usualmente acompanhados pela vascularização estromal profunda. Casos crônicos podem evoluir para a cegueira (STILES, 2000; ANDREW, 2001).

A completa visibilização da córnea pode ser dificultada pela quemose severa. As lesões decorrentes variam dependendo da cronicidade e da profundidade da infecção. O sinal clínico patognomônico da ceratite ulcerativa é a úlcera corneal dendrítica (**Figura 2 e 3**), a

qual pode ser visibilizada com a instilação de fluoresceína ou verde de lissamina entre três e seis dias da infecção. Essa lesão se caracteriza pela forma ramificada, sendo resultado do efeito citopático direto do vírus na camada basal de células basais do epitélio corneano. Caso essas ramificações se agreguem na superfície da córnea, a lesão se caracteriza pelo formato de “mapa”, portanto são chamadas de úlceras geográficas (STILES 2000; ANDREW, 2001; ORIÁ; LAUS, 2009).

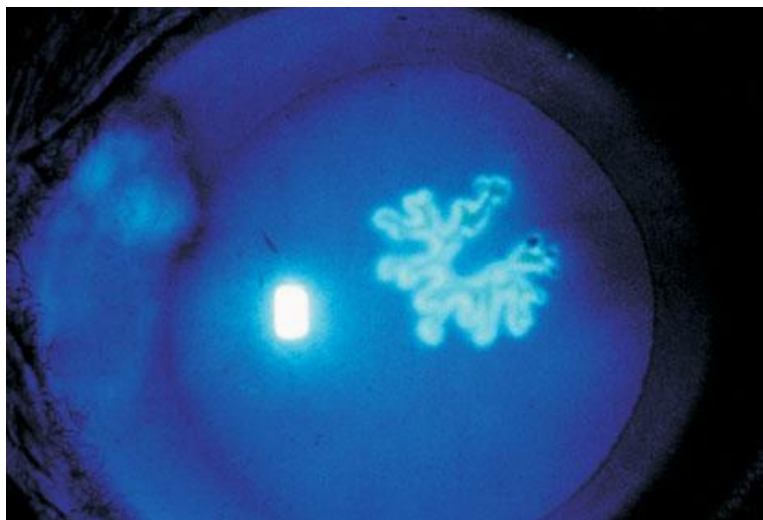
Além do sinal clínico patognomônico, observa-se também conjuntivite de grau leve a moderado, blefarospasmo e secreção ocular. A ceratite pode ser uni ou bilateral, e os sinais respiratórios ausentes (ANDREW, 2001).

Figura 2 – Imagem de uma úlcera de córnea dendrítica corada com fluoresceína em um felino acometido por herpesvírus.



Fonte: RIBEIRO, A. Infecção por herpesvírus. In: **Tudo Gato**, 5 dez. 2011. Disponível em: <<http://www.tudogato.com/2011/12/infeccao-por-herpesvirus-dia-de.html>>. Acesso em: 23 jun. 2012.

Figura 3 – Imagem de um felino com úlcera de córnea dendrítica corada com fluoresceína e evidenciada sob filtro azul de cobalto.



Fonte: GÓMEZ LEAL, A.; MUÑOZ RODRIGUES, P. **Úlcera dendrítica**. [2012?]. Disponível em: <<http://www.smo.org.mx/ulcera-dendrítica>>. Acesso em: 23 jun. 2012.

Ocasionalmente, essas úlceras progridem, provavelmente por causa da infecção bacteriana secundária, para a camada estromal da córnea, podendo resultar em perfurações oculares. A ceratite herpética estromal é menos comum, mas pode ocorrer. Esta é comumente desenvolvida se os felinos receberem corticosteroides tópicos ou subconjuntivais. Além disso, parece ser improvável o desenvolvimento do *melting* e da destruição do colágeno secundários ao HVF-1 (NASISSE et al., 1989; STILES, 2000; ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008).

Nestes casos crônicos, com envolvimento estromal, acredita-se que não seja resultado da ação direta do vírus sobre os ceratócitos, mas sim do evento imunomediado no qual participam os linfócitos T citotóxicos. Além disso, essas úlceras crônicas estimulam a resposta vascular na córnea (ORÍÁ; LAUS, 2009).

Úlceras corneanas e conjuntivite severa, especialmente com quemose, na qual a conjuntiva entra em contato com a córnea, aumentam as chances de desenvolver o simbléfaro na córnea lesada (STILES, 2000).

Embora a ceratite seja uma doença de felinos adultos, podem ser diagnosticadas em neonatos e jovens, sendo consequência a infecção primária da conjuntiva. Em adultos, a infecção primária e a reativação do vírus latente, são atribuídas a imunossupressão sistêmica,

ao estresse ambiental ou a administração exógena de corticosteróides e, geralmente, está associada a conjuntivite (ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008).

A resposta ao tratamento é incerta. A ceratite epitelial aguda possui boa resposta aos antivirais tópicos. Em muitos casos, a antibioticoterapia tópica é usada como um adjuvante profilático, sendo escolhido a partir de teste de sensibilidade antimicrobiana. No entanto, as úlceras estromais não tem um resultado tão positivo com os antivirais tópicos (MARQUES et al., 2008). Segundo o estudo de Vöglin et al. (2002), os ratos infectados experimentalmente com o Herpesvírus simplex obtiveram resultados positivos quando tratados com interleucina-10 (imunomodulador local) para a ceratite herpética estromal.

Algumas úlceras de córnea secundárias ao HVF-1 curam espontaneamente, enquanto que em outros casos se tornam indolentes apesar de serem tratadas com antivirais. Nestes casos, faz-se o desbridamento para a remoção do epitélio não aderido juntamente com as partículas virais. A ceratotomia em grade é contraindicada, já que esse procedimento pode predispor à formação do sequestro corneal. Após o debridamento, é recomendada a proteção da córnea com recobrimento de terceira pálpebra ou com o uso de lentes de contato terapêuticas específicas para felinos. Ainda, as membranas biológicas podem ser outra alternativa terapêutica (STILES, 2000; MARQUES et al., 2008).

Corticosteróides são contra-indicados, pois potencializam a ação das colagenases, especialmente nas ceratites herpéticas, estimulando a transição da ceratite epitelial para o estroma e supressão da resposta imunológica, favorecendo a disseminação das partículas virais (MARQUES et al., 2008; ORIÁ; LAUS, 2009).

3.2.3 Ceratoconjuntivite proliferativa

Antigamente chamada de ceratite eosinofílica, a ceratoconjuntivite proliferativa é uma afecção característica do gato, o qual apresenta uma lesão proliferativa de cor rosa, usualmente com manchas esbranquiçadas vascularizadas, que crescem desde o limbo temporal ou nasal (**Figura 4**), comprometendo a conjuntiva adjacente (HERRERA, 2008).

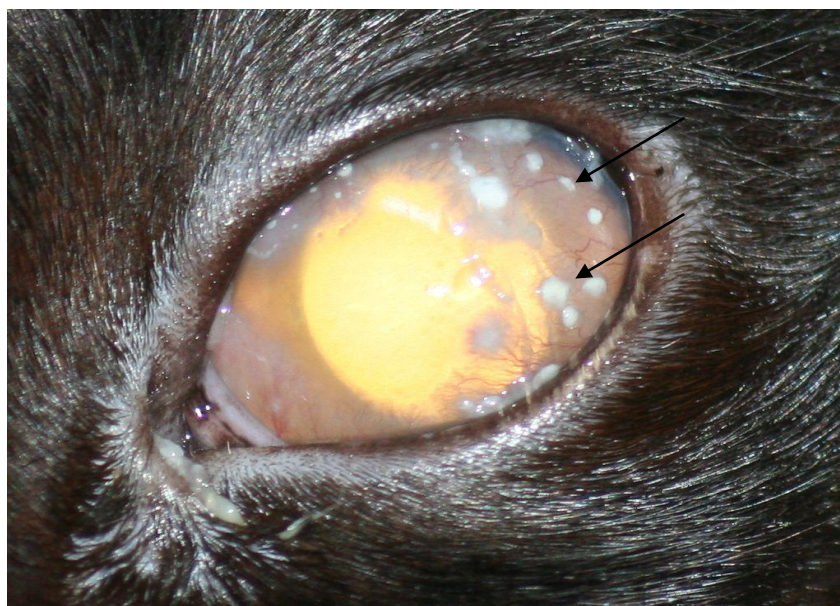
Essa afecção pode ocorrer em gatos e em equinos. Os felinos acometidos são jovens e adultos de meia-idade com quatro a nove anos. Geralmente, ocorre em gatos domésticos de pelo curto sem predileção sexual (TURNER, 2010).

A lesão é provavelmente causada por uma resposta imunológica mediada por um estímulo antigênico desconhecido (PEREIRA et al., 2009). O papel do HVF-1 ainda não foi

totalmente elucidado, porém já foi isolado o vírus de felinos que apresentavam ceratoconjuntivite proliferativa (ANDREW, 2001). No estudo feito por Nasisse et al. (1998), em que foi realizado testes de detecção (PCR) do HVF-1, encontrou-se entre os 59 felinos com ceratoconjuntivite proliferativa, 45 felinos positivos para esse agente. A partir desse resultado, afirma-se que deve-se considerar o HVF-1 como causa quando se pretende tratar o paciente.

O HVF-1 tem sido isolado por imunofluorescência indireta em 33,3% das amostras de gatos com ceratoconjuntivite proliferativa (MORGAN et al., 1996) e, em outro estudo com o exame PCR foi isolado em 76,3% das amostras (NASISSE et al., 1998). No Brasil, relata-se um caso na literatura de ceratoconjuntivite proliferativa, o qual afetou um felino fêmea, que apresentava histórico de desconforto ocular, ceratite ulcerativa e presença de placas esbranquiçadas acometendo várias regiões da córnea e da conjuntiva bulbar do olho esquerdo. Ilustrado na **Figura 4** (PEREIRA et al., 2009).

Figura 4 – Imagem de um felino com ceratoconjuntivite proliferativa. Notar presença de opacidade e neovascularização de córnea com formações nodulares de coloração branca (seta) no canto temporal do bulbo do olho esquerdo.



Fonte: PEREIRA et al., 2009

Quemose, edema e úlcera de córnea também podem ser observados em alguns casos (PEREIRA et al., 2009). A membrana nictitante pode ser afetada e, por extensão, a córnea.

Normalmente é unilateral, sendo observados casos bilaterais. A diminuição da produção lacrimal pode ocorrer em consequência à ceratoconjuntivite proliferativa, pois pode haver oclusão de causa inflamatória dos ductos lacrimais, sendo resolvida quando as lesões conjuntivais voltarem ao normal (MARQUES et al., 2008).

O diagnóstico é realizado a partir dos sinais clínicos e confirmado por exame citológico de raspado de córnea, os quais revelam uma infiltração granulomatosa com presença de linfócitos, células plasmáticas e variável quantidade de eosinófilos (HERRERA, 2008; PEREIRA et al., 2009).

O tratamento preconizado é a utilização tópica de corticosteróides a base de dexametasona a 0,1% ou de acetato de prednisolona a 1%, pois irão suprimir a reação inflamatória e conseqüentemente os sinais clínicos. A prednisolona oral é eficaz e pode ser usada para prevenir recorrência. O uso de corticosteróides pode piorar a infecção por HVF-1 tanto na fase ativa quanto na fase latente do vírus (ANDREW, 2001; HERRERA, 2008; MARQUES et al., 2008), além de piorar a cicatrização de uma úlcera de córnea concomitante. Nesses casos a ciclosporina A a 1% tópica é uma alternativa de tratamento. Porém, a ciclosporina pode causar desconforto ocular e por ser imunossupressora pode também reativar o vírus latente. A administração tópica de antivirais pode ser uma vantagem no tratamento de casos suspeitos de ceratite herpética (PEREIRA et al., 2009).

Além disso, recomenda-se o uso oral de acetato de magesrol na dose de 5 mg/dia, durante 5 dias, reduzindo 5 mg da dose, a cada 48 horas, durante uma semana. Ainda, pode-se manter uma dosagem semanal de 5 mg. O acetato de magesrol deve ser usado com cautela, já que pode induzir a diabetes mellitus, piometra, neoplasia mamária, mudanças comportamentais e polifagia (HERRERA, 2008; MARQUES et al., 2008; PEREIRA et al., 2009).

Em casos crônicos, a lesão pode se apresentar com intensa proliferação, por isso uma ceratectomia superficial pode ser necessária (PEREIRA et al., 2009).

Atualmente, o agente etiológico *Neochlamydia hartmannellae* está sendo relacionado com essa lesão, portanto, já há estudos avaliando a eficácia tópica e sistêmica de tetraciclina ou doxiciclina (MARQUES et al., 2008; OHYA et al, 2008).

3.2.4 Ceratoconjuntivite seca

A ceratoconjuntivite seca em gatos é pouco frequente, portanto a infecção herpética deve ser considerada quando essa afecção está presente (MARQUES et al., 2008). É desconhecido o dano promovido pelo epiteliotropismo do HVF-1 sobre o tecido secretório glandular. Porém, sugere-se que o vírus estimularia uma adenite lacrimal primária e redução da produção aquosa da lágrima ou cogita-se que ocorra uma obstrução dos túbulos de drenagem secundária à inflamação dos tecidos adjacentes ou ao acúmulo de debris celulares (STILES, 2000; ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008; ORIÁ; LAUS, 2009).

Os sinais clínicos geralmente aparecem subitamente e incluem blefarospasmo, hiperemia conjuntival, aparência ressecada da córnea, opacificação corneal discreta e difusa decorrente de hiperplasia epitelial e secreção ocular mucóide. Nos felinos não se observa comumente alterações corneais intensas como neovascularização, fibrose, pigmentação ou secreção ocular mucosa, comparativamente com os cães (MARQUES et al., 2008; ORIÁ; LAUS, 2009).

A maioria dos gatos apresenta uma ceratoconjuntivite seca transitória, com aumento da produção lacrimal após resolução da doença viral ativa no momento. Ainda, uma pequena porcentagem dos gatos permanece com a produção lacrimal baixa (STILES, 2000).

O diagnóstico é baseado nos sinais clínicos e no Teste Lacrimal de Schirmer, o qual quantifica a produção da porção aquosa da lágrima por meio de fita de papel milimetrada durante 1 minuto (**Figura 5**). A ceratoconjuntivite seca é definida quando o valor do Teste Lacrimal de Schirmer se apresenta menor do que cinco mm/min. O filme lacrimal pode ser melhor observado com o auxílio de uma Lâmpada de Fenda, ou seja, o exame da biomicroscopia revela um filme lacrimal delgado e com aparência granular (ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008; ORIÁ; LAUS, 2009).

O tratamento pode incluir a administração tópica de colírios ou géis de lacrimomiméticos, como o Ácido Poliacrílico 0,2%, tão frequentes quanto necessário para a manutenção da lubrificação da superfície ocular. A pilocarpina oral 0,25% pode ser administrada com comida, porém precauções devem ser tomadas para evitar efeitos parassimpatomiméticos sistêmicos por toxicidade à droga. Todavia, o tratamento de escolha é a ciclosporina A tópica a 0,2% associada à terapia antiviral. A ciclosporina A é o tratamento de eleição em cães, porém a eficiência desse fármaco ainda não foi comprovada em felinos e por ser um imunomodulador pode causar imunossupressão local e favorecer a

ativação da infecção latente (ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008; ORIÁ; LAUS, 2009).

A transposição do ducto parotídeo no gato tem sido descrito, porém é utilizado apenas nos casos em que o tratamento tópico é impraticável ou sem sucesso (GELATT, 2003).

Figura 5 – Imagem da fita do Teste Lacrimal de Schirmer inserida no fórnix conjuntival do terço médio da pálpebra inferior do bulbo do olho direito de um felino.



Fonte: Paula Stieven Hünning

3.2.5 Sequestro corneal

Segundo HERRERA (2008), o sequestro corneal foi primeiramente descrito por Verwer em 1965. Essa afecção também é denominada como córnea negra, ceratite necrosante, degeneração focal do epitélio corneal ou mumificação corneal (MORGAN, 1994; ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008).

A causa dessa lesão não está bem definida. No entanto, o HVF-1 tem sido associado a essa lesão corneana. Além disso, outras causas são sugeridas como o trauma ocular que resultou em úlcera de córnea, o entrópico (**Figura 6**), a triquíase, a úlcera indolente e a ceratoconjuntivite seca, que são lesões crônicas, além da exposição à produtos químicos cáusticos (MORGAN, 1994; ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008). Outro fator predisponente a essa lesão é o uso de corticosteróides tópicos ou subconjuntivais (STILES,

2000), além disso, a alta concentração de catecolaminas na lágrima de felinos pode ter um papel no desenvolvimento dessa enfermidade (HERRERA, 2008). Os cultivos feitos em alguns casos clínicos isolaram microrganismos como *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Moraxella*, *Aerobacter* ou fungos, mas em todos os casos esses agentes foram considerados oportunistas (HERRERA, 2008).

Figura 6 – Imagem de um felino da raça Siamês com entrópio na pálpebra inferior do olho direito. Notar presença de pelos em contato com a córnea e sequestro de coloração marrom claro (seta).



Fonte: Paula Stieven Hünning

Os sinais clínicos são patognômicos, pois se acumula pigmento de cor marrom ou preto, de forma circular ou ovalada na região central ou paracentral da córnea. Isso decorre da degeneração do colágeno (**Figura 7**). A primeira evidência é a coloração âmbar ou marrom no estroma exposto. Então, a córnea sofre um processo necrótico e se forma, com a evolução do processo, uma placa densa de coloração preta. Essa afecção frequentemente envolve um único olho, porém pode ocorrer bilateralmente (MORGAN, 1994; STILES, 2000; HERRERA, 2008; MARQUES et al., 2008).

O sequestro é composto por um estroma dessecado e degenerado. Histologicamente, caracteriza-se pela presença de necroses nas lâminas estromais e a cor escura da placa se deve a dessecação, mais do que a presença de melanina e hemossiderina. Não se observa

células inflamatórias ou fibroblastos associados à placa. Porém, uma zona inflamatória caracterizada por intensa vascularização e presença de células gigantes, macrófagos, linfócitos e células plasmáticas circundam a placa. Outros sinais incluem úlceras próximas a área da placa evidenciadas pela prova da fluoresceína, neovascularização e edema de córnea, lacrimejamento, fotofobia e protusão da membrana nictitante. O entrópio espástico pode estar presente, porém essa alteração só trará mais irritação por causa do contato dos pelos da pálpebra na superfície corneal (MORGAN, 1994; STILES, 2000; HERRERA, 2008; MARQUES et al., 2008).

Figura 7 – Imagem de um felino, da raça Persa, apresentando sequestro corneal. Notar placa de coloração preta com formato elíptico na região central da córnea e neovascularização.



Fonte: Professor João Antonio Tadeu Pigatto

A manifestação do sequestro corneal é comum entre os felinos, podendo se apresentar em todas as raças, porém os Persas, os Himalaias e os Burmeses são mais afetados. Essas raças são mais prevalentes por serem braquicefálicas, ou seja, seus bulbos dos olhos se encontram mais proeminentes e com isso, mais susceptíveis a ceratite de exposição e a traumas (MORGAN, 1994; ANDREW, 2001; FEATHERSTONE; SANSOM; 2004; MARQUES et al., 2008).

Não foi descrito maior prevalência associada ao sexo ou à idade, segundo Herrera (2008). Porém, segundo o estudo do Morgan (1994), observou-se que 52,4% (22/42) dos felinos afetados apresentaram até quatro anos de idade quando foram diagnosticados. Neste

trabalhou verificou-se a menor idade relatada de um felino acometido, com apenas seis meses de idade. Esse fato pode ser explicado pela presença de agenesia palpebral, um fator predisponente congênito, ou ter ocorrido a infecção por HVF-1 em uma fase muito precoce da vida dele, segundo Morgan (1994).

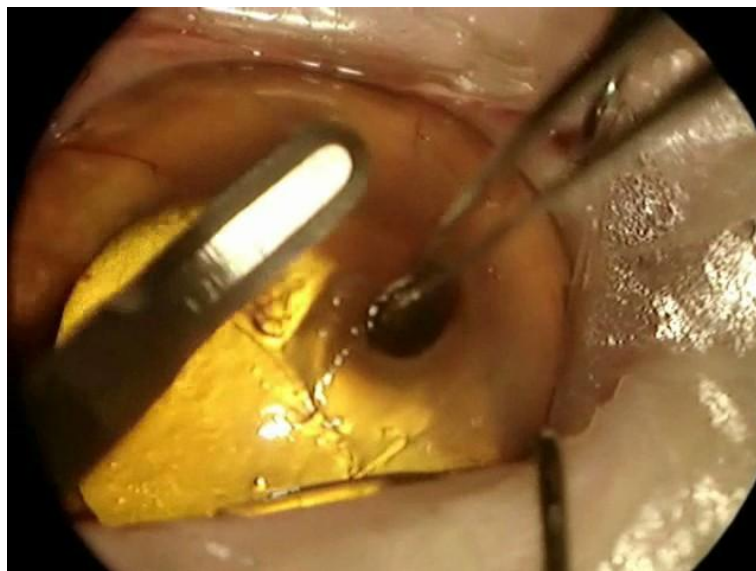
A presença de doenças concomitantes suporta a hipótese de que o sequestro inicia-se por uma irritação da córnea e com lesão tecidual subsequente. Felinos com úlcera de córnea indolente sem o tratamento adequado desenvolvem um grande risco de apresentar sequestro corneal no estroma exposto (STILES, 2000; MARQUES et al., 2008). No estudo retrospectivo do Morgan (1994), 66,6% dos felinos afetados apresentavam, antes de desenvolver o sequestro de córnea, úlcera de córnea e/ou algum processo irritativo corneal.

A partir do estudo do Stiles et al. (1997), observou-se que dos 28 casos de felinos com sequestro corneal diagnosticados, apenas cinco apresentaram-se positivos a detecção do vírus por PCR. Já no estudo do Nasisse et al. (1998), verificou-se a presença em 86 córneas de felinos com HVF-1 dentre os 156 testados com sequestro corneal. Além disso, nesse estudo do Nasisse et al. (1998), a prevalência dos felinos braquicefálicos foi menor do que o esperado.

O tratamento depende do estágio de evolução do sequestro corneal. O tratamento com antivirais tópicos deve ser empregado quando há suspeita de envolvimento do HVF-1 (ANDREW, 2001; HERRERA; 2008). Segundo Featherstone; Sansom (2004), interferon alfa 2b na dosagem de 3000 UI/mL, a cada 6 horas tem um potencial benéfico no tratamento do sequestro corneal.

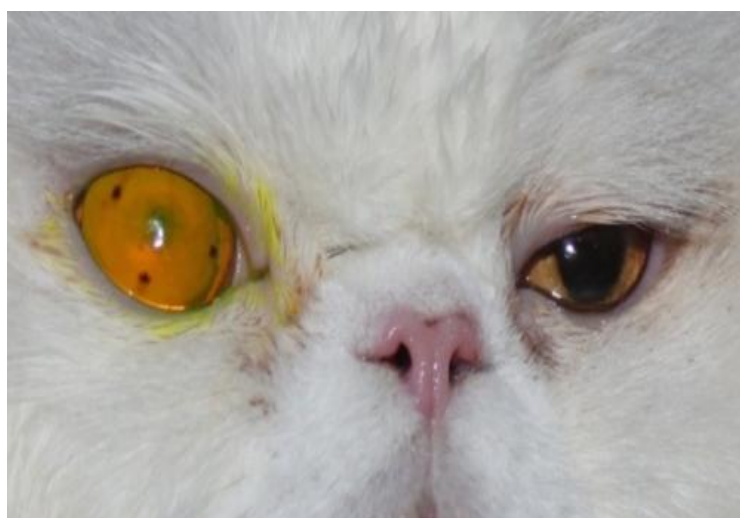
A técnica da ceratectomia lamelar anterior (**Figura 8**) tem como objetivo a retirada da placa enegrecida presente sobre a córnea. Associada a ela outro procedimento para proteger a córnea e auxiliar na cicatrização deve ser realizado. Nas lesões superficiais, emprega-se o recobrimento com a terceira pálpebra fixado no fórnix conjuntival superior. Para lesões profundas, o recobrimento conjuntival pediculado ou a transposição corneconjuntival podem ser realizados. Ainda, o uso das membranas biológicas e lentes de contato terapêuticas específicas para felinos (**Figura 9**) tornam-se alternativas terapêuticas após a remoção do sequestro. Quando o pedículo conjuntival é utilizado, diminui-se a recorrência do sequestro corneal se comparado com a técnica da ceratectomia lamelar anterior (GIMENEZ; FARIÑA, 1998).

Figura 8 – Imagem do transoperatório de ceratectomia lamelar anterior de um felino com sequestro de córnea. Observar o uso de bisturi específico para ceratectomia lamelar.



Fonte: Paula Stieven Hünning

Figura 9 – Imagem de um felino, da raça Persa, com lente de contato terapêutica no bulbo do olho direito após a ceratectomia lamelar anterior.

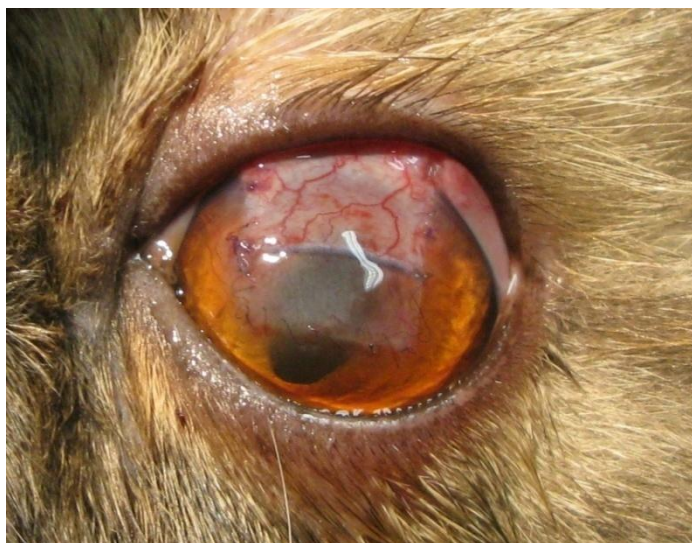


Fonte: Paula Stieven Hünning

A transposição corneconjuntival (**Figura 10**) é adequada quando a ceratectomia lamelar tenha sido de média a grande profundidade. Realiza-se a transposição de um pedículo de córnea saudável, superior a lesão, juntamente com a conjuntiva bulbar deslizando-o até o local da ceratectomia lamelar anterior. A principal vantagem desse procedimento é o menor desenvolvimento de cicatriz no eixo visual (ANDREW et al., 2001)

Quando não realizado o tratamento, a placa pode cair espontaneamente, mas geralmente recidiva ou pode ocorrer perfuração ocular (ANDREW, 2001; HERRERA, 2008; MARQUES et al., 2008). No estudo do Morgan (1994), após a ceratectomia lamelar anterior de 80 bulbos dos olhos, houve recorrência em 16 olhos.

Figura 10 – Imagem pós-operatória da transposição corneconjuntival após a ceratectomia lamelar anterior em um felino. Notar região central da córnea com transparência devido deslizamento corneal sobre o defeito provocado pela ceratectomia lamelar anterior.



Fonte: **OFTALMOLOGIA**: Sequestro da córnea. [2012?]. Disponível em: <<http://www.clivetmatosinhos.com/conteudos.aspx?id=24>>. Acesso em: 23 jun. 2012.

3.2.6 Oftalmia neonatal

Normalmente, as pálpebras dos filhotes de gatos permanecem fechadas nos primeiros dez a 14 dias de vida para o completo desenvolvimento dos tecidos oculares (ANDREW,

2001). Anquilobléfaro é a anormalidade que ocorre em filhotes neonatos, nos quais ocorre atraso ou incompleta abertura das pálpebras (PRATS et al, 2005; BICHARD; SHERDING, 2008).

A oftalmia neonatal (**Figura 11**) acomete filhotes entre uma a quatro semanas de idade, e toda a ninhada tende a estar afetada. A infecção provém do trato genital da mãe e geralmente a porta de entrada no filhote é a pequena abertura presente no canto medial. Essa afecção geralmente se apresenta bilateralmente e ocorre concomitantemente aos sinais clínicos do trato respiratório superior (ANDREW, 2001; PRATS et al, 2005; MARQUES et al., 2008; ORIÁ; LAUS, 2009).

Figura 11 – Imagem de um felino filhote apresentando oftalmia neonatal. Notar presença de intensa secreção mucopurulenta.



Fonte: WALDE et al., 1998.

Caso ocorra infecção por HVF-1 antes da abertura palpebral, o quadro clínico se apresenta com conjuntivite, edema conjuntival, presença de secreção serosa que pode evoluir para mucopurulenta com infecção bacteriana secundária e distensão das pálpebras pelo acúmulo de debris inflamatórios no saco conjuntival. Essa condição predispõe a um posterior simbléfaro (ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008; ORIÁ; LAUS, 2009).

Outros sinais característicos incluem ceratite que pode resultar em perfuração ocular, além de quemose intensa, de hiperemia conjuntival e de prolapso parcial da membrana nictitante (ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008).

Desse modo, para evitar a perfuração ocular, uma abertura precoce das pálpebras deve ser realizada. Para isso se faz uma massagem delicada nas pálpebras para abrir a fenda palpebral. Algumas vezes é necessária uma abertura cirúrgica atraumática, com auxílio de uma tesoura, pinças e/ou lâmina de bisturi. Para remover as secreções é necessário irrigar e lavar a área subpalpebral com iodopovidona e aplicar antimicrobianos tópicos de amplo espectro a cada oito ou seis horas (PRATS et al, 2005; BICHARD; SCHERING, 2008).

Caso a abertura palpebral seja necessária prematuramente, deve-se proteger a córnea contra o ressecamento com o uso de lágrimas artificiais, quatro a seis vezes por dia, e em alguns casos a tarsorrafia parcial temporária. Este tratamento é necessário, porque a produção lacrimal e o reflexo de piscar podem ainda estar inadequados nesta etapa da vida (GELATT, 2003; BICHARD; SCHERING, 2008).

3.2.7 Simbléfaro

A condição de simbléfaro significa a adesão de alguma porção da conjuntiva palpebral, bulbar ou da membrana nictitante a ela mesma ou à córnea (**Figura 12**). Essa afecção é rara em cães. A causa ainda não está totalmente elucidada, porém há autores que admitam que a maioria dos casos decorra de inflamação conjuntival grave, geralmente com características sugestivas de infecção por HVF-1. A exposição da substância própria da conjuntiva e do estroma corneano ocorre em consequência da inflamação intensa conjuntival que resulta em perda do epitélio corneal. Com essas duas estruturas expostas, o estroma corneal e a substância própria da conjuntiva aderem-se resultando no simbléfaro (ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008; ORIÁ; LAUS, 2009).

A formação de simbléfaro extenso dificulta a sua correção e a visão do felino. As aderências conjuntivais sobre a puncta nasolacrimal ou a constrição do sistema nasolacrimal geram epífora crônica mesmo após a resolução da conjuntivite. Além disso, a redução da mobilidade do globo ocular e da terceira pálpebra resultantes das adesões predispõe a úlceras de córnea (MARQUES et al., 2008; TURNER, 2010).

Essa enfermidade é comum entre os filhotes de felinos que apresentam história compatível com a infecção do HVF-1 (ANDREW, 2001).

Figura 12 – Imagem de um felino jovem com simbléfaro. Notar a adesão da conjuntiva do bulbo do olho esquerdo na córnea gerando opacidade corneal.



Fonte: Paula Stieven Hünning

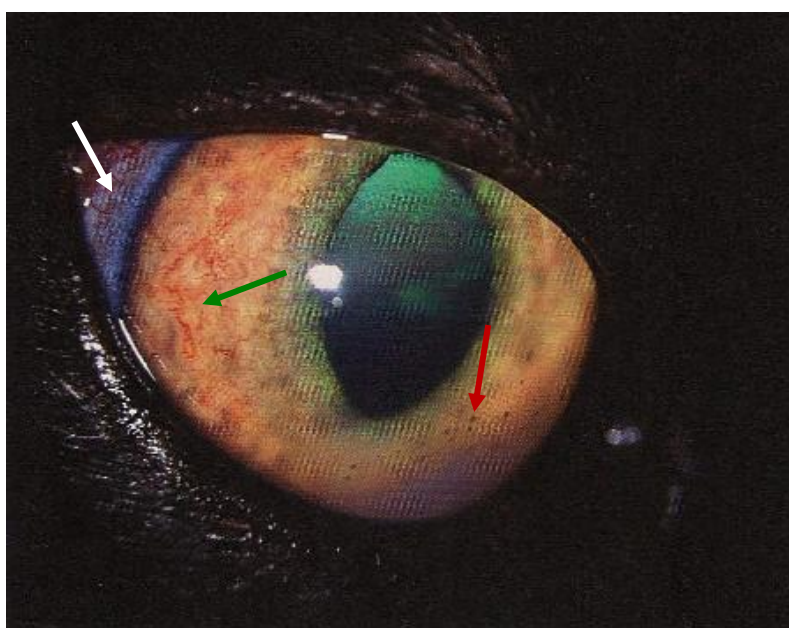
A instituição do tratamento dependerá da extensão das lesões. Este consiste na remoção do tecido aderido, porém esse procedimento pode predispor a mais aderências. Cirurgicamente, podem-se combinar diferentes procedimentos, como a ceratectomia lamelar anterior e o enxerto de membrana biológica. Tópicamente, o tratamento pode ser realizado com algumas opções terapêuticas incluindo a mitomicina (agente antifibrótico), a radiação beta e a ciclosporina A (ANDREW, 2001; ORIÁ; LAUS, 2009).

Segundo Barros et al. (2005), membranas biológicas tem sido uma alternativa cirúrgica para reparar defeitos da superfície ocular para várias condições na córnea e na esclera. A membrana amniótica consiste de um epitélio, membrana basal e estroma que facilitam a migração de células epiteliais. Além disso, reforça a adesão das células epiteliais basais, promove a diferenciação epitelial, reduz a apoptose das células epiteliais, diminui a atividade anti-protease e minimiza a cicatriz corneana. Em seu estudo, realizou-se a ressecção do tecido aderente presente no bulbo do olho de um felino com simbléfaro, e protegeu-se a superfície corneana com membrana amniótica canina congelada. No pós-operatório, utilizou-se colírio de antimicrobiano a base de tobramicina 0,3%, a cada seis horas e colírio de anti-inflamatório a base de diclofenaco de sódio a 0,1%, a cada oito horas. Após 30 dias da cirurgia, notava-se apenas um leucoma corneal central e o simbléfaro resolvido.

3.2.8 Uveíte anterior

O HVF-1 tem sido sugerido como causa para a uveíte anterior (**Figura 13**) em gatos (STILES, 2000).

Figura 13 - Imagem de em um felino com uveíte anterior. Notar presença de *rubeosis iridis* (seta verde), precipitado cerático (seta vermelha) e leve hiperemia conjuntival (seta branca).



Fonte: TURNER, 2010.

Segundo o estudo do Maggs et al. (1999), com a detecção de DNA no humor aquoso usando a técnica de PCR, obteve-se como resultado 11 felinos positivos dentre os 73 gatos com uveíte por *Toxoplasma gondii* ou por origem idiopática. Além disso, a produção de anticorpos específicos para HVF-1 foi significativa em 12 gatos dentre os 44 gatos com uveíte idiopática. Esses achados sugerem que o vírus estimula ou é consequência da uveíte, podendo exarcebar os casos de processo inflamatório de origem desconhecida. Sabe-se que o Herpesvírus simplex em humanos é uma das causas de uveíte (STILES, 2000; ANDREW, 2001).

O tratamento à base de anti-inflamatórios deve ser iniciada de modo imediato após o diagnóstico de uveíte, independentemente da etiologia. Conforme a causa da uveíte, a

terapia deve ser adequada. Em casos de uveíte anterior de intensidade leve à moderada, preconiza-se apenas o tratamento tópico, porém em uveítes anteriores de intensidade grave pode-se fazer necessária associação com tratamento sistêmico.

A terapia tópica pode ser composta por anti-inflamatórios esteroidais (AIE), anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ou ambos, já que apresentam efeito sinérgico quando usados conjuntamente. A maior contraindicação ao uso de AIE tópico ou subconjuntival é a presença concomitante de ceratite ulcerativa. Os AINES tópicos também causam retardo na cicatrização corneal, porém, diferentemente dos AIE, não potencializam a atividade das colagenases, portanto são indicadas em casos de uveíte com presença de ceratite ulcerativa (TEIXEIRA et al., 2009).

Dentre os fármacos AIE que podem ser utilizados consta os colírios de acetato de prednisolona a 1% e de dexametasona a 0,1%, a cada quatro a seis horas. Quanto aos AINES têm-se os colírios de flurbiprofeno a 0,03%, de diclofenaco sódico a 0,1%, de ceterolaco de trometamina a 0,5% e de suprofen a 1%, instilados a cada quatro horas. Concomitante a terapia sistêmica é realizada à base de prednisolona, na dosagem de 0,5 a 2 mg/kg/dia, seguida de redução gradativa, visando minimizar os efeitos decorrentes da supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal em casos de terapias muito prolongadas (TEIXEIRA et al., 2009).

A atropina a 1% na forma de colírio ou pomada pode ser usada para reduzir a possibilidade de formação de sinéquias posteriores, para estabilizar a barreira hematoaquosa e para aliviar a dor associada ao espasmo ciliar (TURNER, 2010). Porém, devido ao gosto amargo dessa droga, os felinos podem apresentar salivação intensa após a administração. A administração na forma de pomada pode reduzir este efeito sialogogo. Além disso, podem apresentar irritação local com quemose, hiperemia conjuntival, epífora e raramente efeitos sistêmicos. Seu uso é feito a cada 12 ou oito horas, por até cinco dias (VIANA et al, 2006).

3.3 Diagnóstico

Nos filhotes de felinos, o diagnóstico geralmente pode ser feito a partir dos sinais clínicos na infecção primária do HVF-1. Porém, se for necessário o uso de diagnóstico laboratorial, o isolamento viral a partir de *swab* da orofaringe e da conjuntiva é o mais recomendado (*Gold Standard*). As amostras que não puderem ir imediatamente para o laboratório, deverão ficar refrigeradas a 4°C para prevenir a perda de título viral. A

imunofluorescência a partir de raspado nasal ou faringeal ou conjuntival também é indicada, visto o grande número de partículas virais presentes na infecção primária, acrescido dos sinais clínicos. Realiza-se o raspado nestes locais pela predileção do vírus por células superficiais do epitélio nasal. Diagnostica-se pela citologia as inclusões intranucleares herpesvirais (STILES, 2000; ANDREW, 2001; MARQUES et al., 2008).

O diagnóstico mais difícil se dá em felinos adultos, os quais apresentam lesões oculares recorrentes ou cronicamente. Nesses casos uma pequena quantidade de partículas virais é eliminada, assim os testes de isolamento viral e imunofluorescência não são preconizados. Testes sorológicos (ELISA e soro neutralização) não mostram boa eficiência, pois o amplo uso de vacina induz ao resultado positivo no teste. PCR tem sido usado, pois tem se mostrado mais sensível do que o isolamento viral e a imunofluorescência para diagnóstico dos casos crônicos ou recorrentes, já que detecta regiões específicas do genoma viral. O PCR positivo demonstra que o felino foi infectado em algum momento pelo HVF-1, porém não prova que a infecção viral ativa esteja ocorrendo (STILES, 2000; ANDREW, 2001; GASKELL et al., 2006).

Desse modo, frequentemente os clínicos devem fazer um diagnóstico presuntivo do herpesvírus baseado na anamnese e nos sinais clínicos, como: doença respiratória superior prévia, espirros esporádicos ou crônicos, doença ocular anterior e presença de úlcera de córnea dendrítica. Dentre os diagnósticos diferenciais deve-se considerar *Chlamydia felis*, *Mycoplasma*, Calicivírus e Reovírus (STILES, 2000; MARQUES et al., 2008).

A interpretação da relevância da detecção viral por isolamento ou por PCR pode ser problemática. Caso o paciente esteja apresentando sinais clínicos compatíveis com a Rinotraqueíte Viral Felina, a amostra positiva pode sustentar o diagnóstico. No entanto, praticamente todos os felinos recuperados se tornam latentes e intermitentemente excretam vírus nas secreções, assim o resultado positivo pode não estar relacionado com os sinais clínicos apresentados, e sim em decorrência de estresse ou outro processo (GASKELL et al., 2006).

3.4 Controle e Profilaxia

O controle e a profilaxia devem ser realizados mediante vacinação e manejo adequado dos felinos. Sabe-se que a infecção por HVF-1 é altamente prevalente, facilmente transmissível e que a doença pode se apresentar de maneira severa, por isso a vacinação de

todos os felinos é preconizada. A frequência da vacinação depende do risco que cada área apresenta (GASKELL et al., 2008).

A vacinação para herpesvírus parece ter efeito na contenção de surtos de doença ocular. O uso de vacina viva modificada pode induzir sinais clínicos em alguns felinos. A vacina intranasal viva modificada induz rapidamente o começo da proteção em dois a quatro dias, quando comparada com a vacina injetável, mas existe um pequeno risco de produzir doença respiratória contagiosa. A instilação da vacina no saco conjuntival desenvolve uma grande probabilidade de ocasionar doença ocular (STILES, 2000).

Dessa forma, no Brasil a única forma de prevenção atualmente são as vacinas de vírus vivo atenuados, as quais conferem imunidade adequada diante de protocolos de imunização estabelecidos. Sugere-se a primovacinação contra HVF-1 com nove a dez semanas de vida, com repetição da dose entre a 12^o e 14^o semanas de vida e reforço a cada três anos pelo resto da vida (BICHARD; SCHERING, 2008).

No entanto, sabe-se que a vacinação não necessariamente evita a infecção, e provavelmente tem pouco efeito no gato que já está infectado ou é um carreador latente do HVF-1 (GELATT, 2003).

4 CONCLUSÃO

A infecção por Herpesvírus Felino tipo 1 é comumente encontrada em felinos não vacinados. Os principais felinos acometidos são os que residem em abrigos ou gatis, onde o contato entre eles é próximo. Além disso, a mortalidade é maior em gatos de até seis meses de idade. Uma das principais características desse vírus é a sua capacidade de latência no hospedeiro. Característica essa que ajuda a manter reservatórios entre os felinos. Esse vírus se manifesta por sinais clínicos sistêmicos e/ou oculares. A conjuntivite e a ceratite são as duas lesões oculares mais comumente encontradas nos felinos. Sabendo-se das limitações do diagnóstico laboratorial, o diagnóstico também se baseia na história e nos achados clínicos. Por parte dos profissionais da oftalmologia veterinária faz-se necessário o diagnóstico rápido e preciso para que a terapia adequada possa ser instituída o mais breve possível. Para isso é imprescindível treinamento e estudo na área. Dentre as medidas de prevenção e controle, a vacinação é a melhor alternativa.

REFERÊNCIAS

- ANDREW, S. E. Ocular manifestations of feline herpesvirus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, New York, v. 3, p. 9-16, Jan. 2001.
- ANDREW, S. E.; TOU, S.; BROOKS, D. E. Corneoconjunctival transposition for the treatment of feline corneal sequestra: a retrospective study of 17 cases (1990-1998). **Veterinary Ophthalmology**, Osney Mead, v. 4, n. 2, p. 107-111, 2001.
- BARROS, P. S. M.; SAFATLE, A. M. V.; GODOY, C. A.; SOUZA, M. S. B.; BARROS, L. F. M.; BROOKS, D. E. Amniotic membrane transplantation for the reconstruction of the ocular surface in three cases. **Veterinary Ophthalmology**, Osney Mead, v. 8, n. 3, p. 189-192, 2005.
- BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. 2048 p.
- FEATHERSTONE, H. J.; SANSOM, J. Feline corneal sequestra: a review of 64 cases (80 eyes) from 1993 to 2000. **Veterinary Ophthalmology**, Osney Mead, v. 7, n. 4, p. 213-227, 2004.
- FRANCO, A. C.; ROHE, P. M. Herpesviridae. In: FLORES, E. F. **Virologia veterinária**. Santa Maria: Editora UFSM, 2007. p. 435-447.
- GASKELL, R.; DAWSON, S.; RADFORD, A.; THIRY, E. Feline herpesvirus. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 38, p. 337-354, dez. 2006.
- GELLAT, K. N. **Manual de oftalmologia veterinária**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2003. 594 p.
- GIMENEZ, M. T. P.; FARIÑA, I. M. Lamellar keratoplasty for treatment of feline corneal sequestrum. **Veterinary Ophthalmology**, Osney Mead, v. 1, p. 163-166, 1998.
- HERRERA, D. Oftalmologia no gato. In: _____. **Clínica em animais de companhia**. 1. ed. São Paulo: MedVet Livros, 2008, seção 3, p. 237-263
- MAGGS, D. J.; LAPPIN, M. R.; NASSISE, M. P. Detection of feline herpesvirus-specific antibodies and DNA in aqueous humor from cats with or without uveitis. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 60, p. 932-936, 1999.
- MAGGS, D. J. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of feline herpesvirus type 1. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 94-101, May 2005.
- MARQUES, A. R.; GALERA, P. D.; RIBEIRO, C. R. Alterações oculares causadas por herpesvirus felino: revisão de literatura. **Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária: pequenos animais e animais de estimação**, Brasília, v. 6, n. 17, p. 92-100, 2008.

MOHANTY, S. B.; DUTTA, S. K. Part II: viruses of animal – feline viruses. In: _____. **Veterinary virology**, Philadelphia: Lea & Febiger, 1981. cap. 13, p. 227-229.

MORGAN, R. V. Feline corneal sequestration: a retrospective study of 42 cases (1987-1991). **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 30, n. 1, p. 24-28, 1994.

MORGAN, R. V.; ABRAMS, K. L.; KERN, T. J. Feline eosinophilic keratitis: a retrospective study of 54 cases (1989-1994). **Veterinary and Comparative Ophthalmology**, v. 6, n. 2, p. 131-134, 1996.

NASISSE, M. P. et al. Experimental Ocular herpesvirus infection in the cat. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, Philadelphia, v. 30, n. 8, p. 1758-1768, 1989.

NASISSE, M., P. et al. J. Detection of feline herpesvirus 1 DNA in corneas of cats with eosinophilic keratitis or corneal sequestration. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 59, n. 7, p. 856-858, 1998.

OHYA, K. et al. *Chamidophila felis* CF0218 is a novel TMH family protein with potencial as a diagnostic antigen for diagnosis of *C. felis* infection. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, v. 15, n. 10, p. 1606-1615, 2008.

ORIÁ, A. P.; LAUS, J. L. Tópicos em oftalmologia dos felinos. In: LAUS, J. L. **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e em gatos**, São Paulo: Roca, 2009, v. 1, cap. 9, p. 191-224.

PELLET, P. E.; ROIZMAN, B. The family: herpesviridae a brief introduction. In: KNIPE, D. M., HOWLEY, P. M. **Fields virology**, Philadelphia: LWW, 2007, v. 2, cap. 66, p. 2479-2499.

PEREIRA, F. Q. et al. Ceratite eosinofílica felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 37, n. 4, p. 393-396, 2009.

PRATS, A. et al. **Neonatologia e pediatria canina e felina**, São Paulo: Editora Interbook, 2005. 469 p.

STILES, J. et al. Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpesvirus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 58, p. 338-342, 1997.

STILES, J. Feline herpesvirus. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 30, n. 5, p. 1001-1013, 2000.

STILES, J. et al. Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 63, n. 1, p. 99-103, 2002.

TEIXEIRA, A. L.; BARROS, L. F. M.; BARROS, P. S. M. Afecções da túnica vascular. In: LAUS, J. L. **Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009, v. 1, cap. 5, p. 97-110.

TURNER, S. M. **Oftalmologia em pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 370 p.

VIANA, F. A. B. et al. **Fundamentos de terapêutica veterinária**. Belo Horizonte: FEPMVZ, 2006, v. 1, 286 p.

VÖGTLIN, A. et al. Quantification of feline herpesvirus-1 DNA in ocular samples of clinically diseased cats by real time TaqMan PCR. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 40, n. 2, p. 519-523, 2002.

WALDE, I.; SCHÄFFER, E. H.; KÖSTLIN, R. G. **Atlas de clínica oftalmológica do cão e do gato**. São Paulo: Manole, 1998. 360 p.

WILNER, B. I. **A classification of the major groups of human and other animal viruses**. 4. ed. Minneapolis: Burgess, 1969. 250 p.