

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

SEQUESTRO DE CÓRNEA:

REVISÃO DE LITERATURA E ESTUDO RETROSPECTIVO (2007 – 2018)

Renata Lima Baptista

Graduanda em Medicina Veterinária

PORTO ALEGRE

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

SEQUESTRO DE CÓRNEA:

REVISÃO DE LITERATURA E ESTUDO RETROSPECTIVO (2007 – 2018)

Autor: Renata Lima Baptista

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto

PORTO ALEGRE

2019

Renata Lima Baptista

**SEQUESTRO DE CÓRNEA: REVISÃO DE LITERATURA E ESTUDO
RETROSPECTIVO (2007-2018)**

Aprovado em

APROVADO POR:

Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto

Orientador e Presidente da Comissão

Profª. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa

Membro da Comissão

Prof. Dr. Carlos Afonso de Castro Beck

Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, meus maiores exemplos de caráter, amor e união, que sempre estiveram presentes e que sempre foram compreensivos com minhas falhas e ausência. Em especial, agradeço meus pais pelo amor e apoio incondicional em todas minhas decisões e que são meus maiores exemplos de ética, esforço e estudo, sem perder a humanidade e empatia.

Também agradeço meu namorado Emmerich pela compreensão, apoio e companheirismo. Obrigada por sempre estar presente nos momentos felizes e por me ajudar nos momentos difíceis. Seu apoio e incentivo foram essenciais na realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Professor Pigatto, por sempre me incentivar a estudar, buscar conhecimento e também por compartilhar suas experiências nesta especialidade tão fascinante que é a Oftalmologia Veterinária.

Aos queridos colegas do Serviço de Oftalmologia Veterinária, essenciais nesta jornada acadêmica. Agradeço especialmente aos amigos Paula, Eric e Kendra, que caminharam junto comigo nesta trajetória e trouxeram leveza nos momentos mais difíceis. Sou muito grata por poder compartilhar o amor pela oftalmologia com amigos tão queridos e que quero levar para toda a vida. Obrigada às mestrandas do Serviço, Géssica, Ângela, Marcela e Michelle pelos ensinamentos diários, pela paciência e pelo exemplo de profissionais que são para mim.

Às queridas amigas que esta faculdade me deu Cláudia, Luisa e Amanda, minhas companheiras de noites de estudo, de trabalhos em grupo e, principalmente, da vida.

À minha amiga Júlia, obrigada pelo exemplo de mulher, amiga e jornalista que és. Tenho muito orgulho do nosso crescimento profissional e pessoal e sou muito grata por podermos compartilhar essa jornada.

Obrigada a todos os médicos veterinários que me ensinaram esta linda profissão. Em especial, agradeço ao meu avô, Cacau, a pessoa mais generosa e o médico veterinário mais dedicado que eu conheci. Obrigada por continuar me guiando e sendo meu maior exemplo.

RESUMO

O sequestro de córnea é uma afecção comumente encontrada em gatos, principalmente de raças braquicefálicas tais como Persas e Himalaios. Apesar de ser considerada uma doença exclusiva de felinos, existem relatos em equinos e em um canino. Também conhecido como necrose corneana ou *cornea nigra* ou mumificação corneana, apresenta-se como uma lesão escurecida, localizada na maior parte das vezes nas regiões centrais e paracentrais da córnea. Esta lesão é patognomônica e geralmente manifesta-se unilateralmente, atingindo, na maior parte das vezes, a porção média do estroma, podendo atingir camadas mais profundas e até mesmo causar perfuração ocular. Dentre as possíveis causas ou fatores agravantes encontram-se o entrópio, alterações do filme lacrimal, afecções ciliares e infecção por herpesvirus felino. Com o presente estudo objetiva-se revisar principalmente a etiopatogenia, o diagnóstico e o tratamento do sequestro de córnea em felinos. No período entre janeiro de 2007 e dezembro de 2018 foram atendidos 738 felinos, sendo que 91 animais foram diagnosticados com sequestro de córnea, totalizando 12,3% dos casos. Foram diagnosticados casos de sequestro em animais com idade entre sete meses a 14 anos de idade. Animais com idade entre um e oito anos de idade totalizaram 78,1% dos casos. Os animais das raças Persa e Himalaia totalizaram 82% dos casos atendidos com sequestro de córnea. Dos gatos atendidos com sequestro, 53,8% eram fêmeas (49 animais) e 46,2% eram machos (42 animais), não sendo possível indicar predisposição de gênero. O sequestro de córnea é uma importante afecção dos olhos de felinos de diferentes idades, e seu tratamento precoce e adequado evita complicações como a dor e a perfuração ocular.

Palavras-chave: Sequestro corneal. Córnea. Felinos.

ABSTRACT

Corneal sequestration is a condition commonly found in cats, especially brachycephalic breeds such as Persians and Himalayas. Although it is considered an exclusive disease of felines, there are reports in horses and in a canine. Also known as corneal necrosis or cornea nigra or corneal mummification, it presents as a darkened lesion, most often located in the central and paracentral regions of the cornea. This lesion is pathognomonic and usually manifests unilaterally, reaching, in most cases, the middle portion of the stroma, being able to reach deeper layers and even cause ocular perforation. Among the possible causes or aggravating factors are entropion, tear film abnormalities, ciliary affections and feline herpesvirus infection. The present study aims to review mainly the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of corneal sequestration in felines. In the period between January 2007 and December 2018, 738 felines were evaluated, and 91 animals were diagnosed with corneal sequestration, totaling 12.3% of the cases. Cases of abduction were diagnosed in animals aged between seven months and 14 years of age. Animals aged between one and eight years of age accounted for 78.1% of cases. The animals of the Persian and Himalayan races totaled 82% of the cases attended with corneal sequestration. Of the cats treated with sequestration, 53.8% were females (49 animals) and 46.2% were males (42 animals), and it was not possible to indicate sexual predisposition. Corneal sequestration is an important affection of feline eyes of different ages, and its early and appropriate treatment avoids complications such as pain and ocular perforation.

Key words: Corneal sequestration. Cornea. Feline.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** Corte histológico da córnea de um felino: A: epitélio; B: estroma; C: membrana de Descemet; D: endotélio 15
- Figura 2** Felino da raça Persa com lesões de sequestro de córnea em ambos os olhos.....16
- Figura 3** Imagem representativa dos nervos estromais corneanos de um gato. As setas indicam os troncos principais dos nervos estromais próximos ao limbo.....19
- Figura 4** Entróprio primário em felino SRD 21
- Figura 5** Diagrama demonstrando o curso celular da necrose e apoptose.....25
- Figura 6** Corte histopatológico com presença de sequestro de córnea (em marrom) rodeado por tecido de granulação.....27
- Figura 7** Sequestro de córnea em felino da raça Himalaia com presença de edema de córnea e intensa neovascularização..... 29
- Figura 8** Sequestro de córnea com periferias coradas com corante de fluoresceína.....31
- Figura 9** Extração cirúrgica por ceratectomia lamelar de sequestro de córnea.....34
- Figura 10** Pós operatório de inúmeras semanas de *flap* pediculado. Notar extensa cicatrização no eixo visual e vascularização.....35
- Figura 11** A: Pós operatório imediato de transposição corneconjuntival após ceratectomia lamelar anterior. B: Seis semanas após a cirurgia, com reestabelecimento da transparência da córnea36
- Figura 12** Pós operatório de enxerto de membrana amniótica equina. A: pós operatório imediato B: após 30 dias, com presença de tecido de granulação e neovascularização C: após 120 dias, com regressão dos vasos corneais e reestabelecimento da transparência.....37
- Figura 13** A: Membrana amniótica humana posicionada após ceratectomia lamelar anterior B: Quatro meses após a cirurgia, com transparência da córnea reestabelecida.....37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Quadro 1 – Número de cães e gatos atendidos no Hospital de Clínicas da UFRGS com afecções oculares no período de 2007 a 2018.....	41
Quadro 2 Número de atendimentos novos de felinos com afecções oculares realizados anualmente no Hospital de Clínicas da UFRGS.....	42
Quadro 3 Distribuição anual dos casos de sequestro de córnea.....	42
Quadro 4 Raças dos animais acometidos com sequestro de córnea.....	43
Quadro 5 Idade dos pacientes acometidos com sequestro de córnea.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

μm – micrômetros

FeLV- Vírus da Leucemia Felina

FHV-1 – Herpesvírus Felino 1

HCV – Hospital de Clínicas Veterinárias

K – Potássio

MEV– Microscopia Eletrônica de Varredura

mL - microlitros

mm - milímetros

MMP – metaloproteinases matriciais

Na - Sódio

PCR – Reação em cadeia de Polimerase

PIO – pressão intraocular

RER – retículo endoplasmático rugoso

SOV – Serviço de Oftalmologia Veterinária

SRD – sem raça definida

TRFL – tempo de ruptura do filme lacrimal

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UI – Unidades Internacionais

α – alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. FISILOGIA DA CÓRNEA	13
2.1 Particularidades da córnea de felinos	15
2.2. Cicatrização da córnea	17
3. ETIOLOGIA	19
3.1. Predisposição racial	19
3.2. Herpesvírus felino	20
3.3. Entrópio	21
3.4. Afecções dos cílios	21
3.5. Alterações do filme lacrimal.....	22
3.6. Outros.....	23
4. PATOGENIA	24
5. HISTOLOGIA E ULTRAESTRUTURA.....	27
6. SINAIS CLÍNICOS	29
7. DIAGNÓSTICO	31
8. TERAPÊUTICA	33
8.1. Clínica	33
8.2. Cirúrgica	34
8.3. Terapias complementares	37
9. SEQUESTRO DE CÓRNEA EM OUTRAS ESPÉCIES	40
10. ESTUDO RETROSPECTIVO SOV	41
10.1 Resultados	41
10.2. Discussão.....	44
11. CONCLUSÃO:	45
12. REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

O sequestro de córnea é uma afecção comumente encontrada em gatos. Foi descrita pela primeira vez em 1964 (ROBERTS, 1964). Apesar de ser classificada como exclusiva de felinos, existem relatos de casos em equinos (MCLELLAN & ARCHER, 2000) e em um cão (BOUHANNA, LISCÖET & RAYMOND-LETRON, 2008). Também conhecido como necrose corneana felina, *cornea nigra* ou mumificação corneana, esta condição caracteriza-se pela presença de uma placa de cor escurecida (marrom, preta ou âmbar) normalmente localizada na região central ou paracentral da córnea (GELATT, 2007). A lesão é patognomônica e geralmente atinge a região média do estroma, podendo acometer regiões mais profundas, atingindo até a membrana de Descemet e, mais raramente, causar perfuração ocular (GALERA *et al.*, 2008).

Apesar de surgir geralmente como uma lesão unilateral, pode estar presente em ambos os olhos em animais de raças predispostas (DALLA *et al.*, 2007). Dois tipos de sequestro foram descritos: o primeiro pode ter como apresentação uma lesão mal delimitada, pouco escurecida e sem comprometimento epitelial e sem outros sinais clínicos ou com sinais clínicos brandos. O segundo tipo apresenta-se como lesão de cor bastante escurecida e bem delimitada, com envolvimento epitelial e sinais clínicos como desconforto ocular. Quanto à sua superfície, pode ser lisa ou rugosa (MOORE, 2005). A evolução do sequestro tende a ser lenta, entretanto pode ocorrer em até duas semanas (MARTIN, 2010).

Os sinais clínicos comumente encontrados associados ao sequestro de córnea são blefarospasmo, epífora, quemose, desconforto ocular, neovascularização e edema corneal (GELATT, 2007; MOORE, 2005). Menos comumente os animais podem apresentar mineralização do estroma corneal necrótico (CULLEN *et al.*, 2005).

O diagnóstico é feito pela observação da lesão patognomônica na córnea do paciente, mas é de extrema importância a realização de um exame oftálmico completo, a fim de poder estabelecer possíveis causas ou fatores agravantes, tais como o entrópio, alterações do filme lacrimal e infecções (CRISPIN, 2002). Além destes fatores, infecção por herpesvirus felino (FHV-1) e ulcerações crônicas podem ser predisponentes para a ocorrência de sequestro (FEATHERSTONE & SANSOM, 2004; MORGAN, 1994; STARTUP, 1988) As raças Persa e a Himalaia são mais comumente acometidas e, nestas raças pode ocorrer como doença estromal primária, sem comprometimento epitelial ou infecção herpética (GELATT, 2007).

O tratamento normalmente preconizado é a ceratectomia lamelar anterior associada com colírio antibiótico, antiinflamatório não esteroideal e midriático. Fatores como desconforto ocular, extensão e profundidade da lesão devem ser levados em conta na eleição do tratamento, entretanto não há consenso em relação à melhor opção (BARACHETTI, GIUDUCE, & MORTELLARO, 2010). Dentre as opções de tratamento conservador para pacientes sem desconforto ocular estão colírios antibióticos, lágrimas artificiais, utilização de lentes de contato, monitoração e utilização de colar elizabetano (DALLA *et al.*, 2007; FEATHERSTONE & SANSOM, 2004). Ao eleger um tratamento clínico conservador, deve-se levar em conta que a recuperação muitas vezes é insatisfatória e pode ser muito lenta e as taxas de recidiva são mais altas (ANDREW *et al.*, 2001). O tratamento clínico está contra indicado, pois o desprendimento do sequestro pode ser associado com perfuração ocular e muitas vezes tornando o prognóstico desfavorável do ponto de vista de recuperação da visão.

Associada a ceratectomia lamelar existem algumas alternativas que devem ser empregadas com intuito de reforçar o local da lesão e permitir uma melhor transparência da córnea. Entre elas encontram-se o enxerto de conjuntiva, a transposição coreneoconjuntival, e membranas biológicas (DULAURENT *et al.*, 2014; TOWNSEND *et al.*, 2008). Com o emprego destas técnicas a recuperação é mais rápida e proporciona-se maior conforto ao paciente (MOORE, 2005). Em associação ao tratamento cirúrgico, são preconizados colírios com antibiótico e antiinflamatório não esteroideal (GELATT, 2007).

Sempre que possível a causa primária deverá ser investigada e tratada a fim de diminuir a chance de recidivas. Nos casos onde entrópio está presente emprega-se um procedimento corretivo valendo-se da técnica de Hotz-Celsius e de suas modificações (WHITE *et al.*, 2012). Nos animais com diagnóstico presuntivo ou laboratorial de FHV-1, pode-se empregar terapia antiviral a fim de diminuir os casos de ulcerações e a recidiva do sequestro (ORÍÁ *et al.*, 2001). O prognóstico para a resolução do sequestro de córnea tende a ser favorável quando é empregado tratamento adequado e há cooperação de tutores e do animal no tratamento farmacológico e pós cirúrgico (GALERA *et al.*, 2008).

Com o presente estudo objetiva-se revisar principalmente a etiopatogenia, o diagnóstico e o tratamento do sequestro de córnea em felinos. Além disso, incluir os dados referentes ao estudo retrospectivo realizado com os pacientes atendidos junto ao do Serviço de Oftalmologia Veterinária da UFRGS no período de 2007 a 2018.

2. FISILOGIA DA CÓRNEA

A córnea é a estrutura transparente e anterior da túnica fibrosa do olho. Tem como funções proteger e apoiar as estruturas intraoculares, realizar a refração e a transmissão da luz. A córnea é uma estrutura avascular e fibrosa (GELATT, 2007). Ela constitui cerca de um quarto da túnica fibrosa e possui um abaulamento para frente (DYCE, SACK & WENSING, 2010). Apresenta formato elíptico, sendo mais alongada horizontalmente que verticalmente, entretanto, esta diferença é muito pequena no cão e no gato, que aparentam ter a córnea em formato redondo. Seu diâmetro e espessura variam de acordo com a espécie, raça e características individuais.

A transparência da córnea é responsável pela transmissão da luz para o interior do olho e depende de inúmeros aspectos para ser mantida adequadamente, sendo eles: ausência de vasos sanguíneos, superfície epitelial não queratinizada mantida por um filme lacrimal pré-corneal, ausência de pigmentos e tamanho e organização das fibrilas de colágeno estromais. A nutrição da córnea é realizada por um processo de diálise de vasos perilimbares e uma pequena parte por humor aquoso e pelas lágrimas (HELPER, 1989; SLATTER, 2005). Nos carnívoros domésticos, a córnea é dividida em quatro camadas distintas (Figura 1): epitélio, estroma, camada de Descemet e endotélio (MAGGS *et al.*, 2008).

Alguns autores consideram o filme lacrimal como uma camada da córnea, mesmo que esta não seja histologicamente visível (SLATTER, 2005). Ele é composto por três camadas com diferentes composições e recobre a córnea e a conjuntiva. As glândulas tarsais e de Zeiss, presentes ao longo da margem palpebral, são responsáveis pela produção dos fosfolipídeos oleosos que compõem a camada superficial externa. Sua função é reduzir a evaporação da camada aquosa e aumentar a tensão superficial. A segunda camada é formada basicamente por água oriunda das glândulas lacrimais e da terceira pálpebra. Esta camada aquosa tem como funções lubrificar a passagem das pálpebras sobre a córnea, remover bactérias e outras substâncias estranhas do saco conjuntival e é responsável por manter a superfície corneana lisa, o que é necessário para uma boa eficiência óptica. Além disso, é fonte de substâncias antibacterianas e age como meio de passagem do oxigênio. A camada interna mucoide é responsável por fazer a ligação entre a córnea e a camada aquosa do filme lacrimal e é constituída por glicoproteínas derivadas de células caliciformes.

O epitélio anterior é uma camada estratificada, composta por cinco a sete camadas celulares e tem, em média, 60 μm (GELATT, 2005). É composto por células epiteliais basais,

células aladas e células superficiais escamosas e pode ser considerado uma continuação da conjuntiva bulbar (HELPER, 1989; SLATTER, 2005). Nele está localizada a maior parte das terminações nervosas relativas à percepção de dor (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008). As aves e grande parte dos primatas ainda possuem a membrana de Bowman, considerada a membrana basal do epitélio. Esta membrana localiza-se entre o epitélio e o estroma (KERN & COLITZ, 2013).

O estroma é a camada de maior espessura da córnea, representando 90% de sua espessura total (GELATT, 2007). Suas funções incluem manter a integridade, rigidez e curvatura da córnea (MAGGS *et al.*, 2008). É composto por fibrilas de colágeno, queratócitos, linfócitos, macrófagos e neutrófilos, todos envolvidos numa matriz de glicosaminoglicanos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008). O adequado espaçamento das lamelas de fibrilas de colágeno garante a adequada transparência da córnea. O estroma é altamente hidrofílico, e, quando ocorre uma exposição desta camada devido a uma lesão, ocorre absorção de água, levando a edema e perda da transparência corneal (HELPER, 1989).

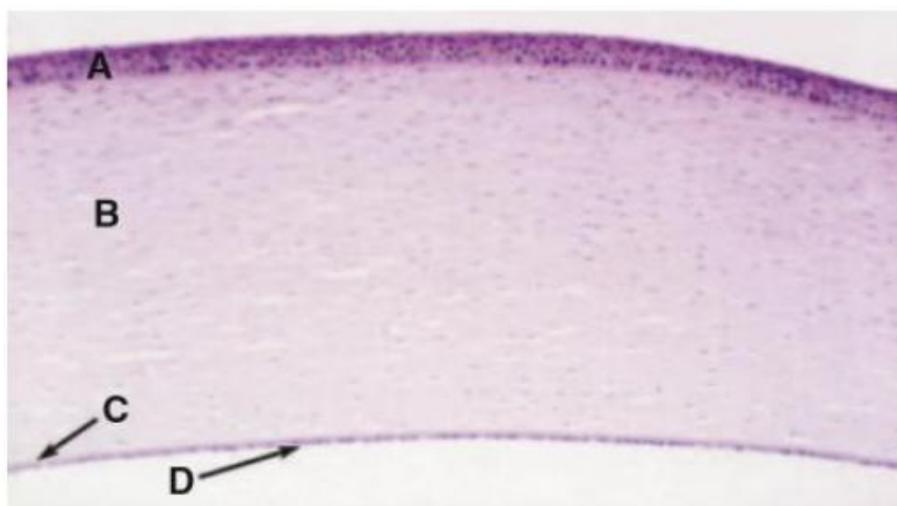
A membrana de Descemet é, na realidade, a membrana basal do endotélio. É uma camada acelular, que faz uma barreira dentro da córnea (GELATT, 2007). Tem espessura aumentada em idosos, uma vez que é secretada pelo endotélio durante toda a vida. Localiza-se anteriormente ao endotélio e posteriormente ao estroma da córnea. É altamente elástica e transparente, e, se rompida, curva-se formando um rolo em direção à câmara anterior. Em humanos, existe uma camada de apenas 15µm de espessura localizada entre a membrana de Descemet e o endotélio, chamada de camada de Dua. Apesar de extremamente delgada, a camada de Dua é impermeável ao ar e possui grande resistência. Esta camada ainda não foi encontrada em nenhum animal doméstico (DUA *et al.*, 2013).

O endotélio é uma única camada de células e localiza-se posteriormente à membrana de Descemet, revestindo a câmara anterior. A abundante presença de mitocôndrias, retículos endoplasmáticos lisos e rugosos e uma variedade de vesículas indicam que o endotélio é metabolicamente ativo (GELATT, 2007). Apresenta padrão celular principalmente hexagonal e, possui baixíssima taxa de replicação. Por este motivo, a densidade celular do endotélio tende a diminuir com o avanço da idade, podendo causar uma descompensação da córnea, levando à perda da visão (GELATT, 2007). Nesta camada é realizada a maior parte do metabolismo da córnea, sendo esta camada responsável pela manutenção do estado de deturgência através de um mecanismo dependente de energia, baseado em bombas de Na⁺K⁺, presente em grandes quantidades tanto no endotélio quanto no epitélio (LAUS E ORIA, 1999). Experimentalmente, quando o epitélio foi retirado, houve um aumento de 200% da

espessura da córnea em 24 horas, já quando o endotélio foi retirado, houve um aumento de 500%. Estes aumentos ocorreram devido ao influxo de água para o estroma e provam que o endotélio é o maior responsável pela deturgência da córnea.

A córnea é ricamente provida de terminações nervosas, principalmente de receptores de dor. Esta característica auxilia da manutenção da transparência da córnea, evitando injúrias (GELATT, 2007). Sua inervação é realizada por nervos ciliares longos, derivados da divisão óptica do nervo trigêmeo (MAWAS, 1951). Os receptores de dor estão presentes em grande quantidade na porção superficial da córnea. Já os receptores de pressão estão localizados em grande número no estroma da córnea. Este fato pode explicar o fato de que na maior parte das vezes uma lesão no endotélio causa mais desconforto do que uma lesão estromal (GELATT, 2007).

Figura 1: Corte histológico da córnea de um felino: (A) epitélio; (B) estroma; (C) membrana de Descemet; (D) endotélio.



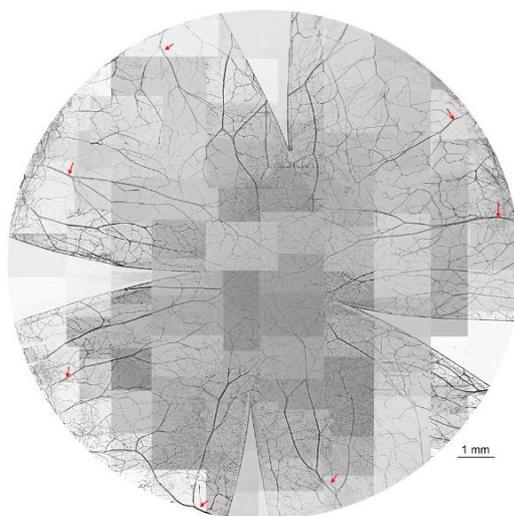
Fonte: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, 2008

2.1 Particularidades da córnea de felinos

A córnea dos felinos amadurece durante os primeiro e até segundo anos de vida, mudando sua espessura e curvatura (MOODIE *et al.*, 2001). Durante o crescimento, a espessura da córnea varia, sendo ela às nove semanas de 0,38mm, às 16 semanas de 0,55mm, e às 67 semanas de 0,57mm (GELATT, 2007). No gato adulto, a espessura da córnea na região central varia de 0,8 a 1,0 mm e na região periférica ela fica em torno de 0,4 a 0,6mm (GELATT, 2007)

O recente estudo de He, Pham & Bazan (2019) mapeou toda a arquitetura nervosa da córnea de dois gatos sem raça definida saudáveis, que se mostrou semelhante a inervação da córnea humana e do camundongo. Em média, $21,5 \pm 2,1$ nervos estromais espessos entram na córnea ao redor do limbo, onde se dividem em vários ramos indo até o estroma anterior. Alguns ramos se ligam, mas a maioria penetra na membrana basal da periferia para originar feixes que correm centripetamente e se fundem para formar uma estrutura semelhante a um redemoinho (vortex) no centro (Figura 2). Esses cordões nervosos enviam muitos terminais finos que inervam as células epiteliais. Tanto a densidade nervosa quanto o número terminais nervosos foram maiores no centro do que na periferia da córnea.

Figura 2: Imagem representativa dos nervos estromais corneanos de um gato. As setas indicam os troncos principais dos nervos estromais próximos ao limbo



Fonte: He, Pham & Bazan, 2019

Alguns estudos demonstram que há variação na sensibilidade da córnea entre raças braquicefálicas e gatos sem raça definida (BLOCKER & VAN DER WOERDT, 2001; WAGNER *et al.*, 2003). No estudo de Blocker & Van der Woerdt (2001), o limiar médio do toque da córnea (g/mm^2) na região central foi de aproximadamente 1,7 para gatos sem raça definida e de 4 para braquicefálicos (Persa e Himala). Já na região periférica, os valores foram de 5 e 6,2 respectivamente. Estes valores indicam uma menor sensibilidade corneana nos gatos braquicefálicos em relação aos mesocefálicos. O estudo de Wagner (2003), que realizou aestiometria, apresentou resultados similares em relação à menor sensibilidade corneana de

gatos braquicefálicos. Neste mesmo estudo, gatos com sequestro de córnea na região central apresentaram valores ainda mais diminuídos. A densidade e distribuição dos nervos corneais foram avaliadas por microscopia confocal em cães, gatos braquicefálicos e mesocefálicos. A densidade de fibras nervosas é maior em gatos mesocefálicos que em cães, e maior em gatos mesocefálicos que em gatos braquicefálicos (KARFANIK *et al.*, 2008). Estes estudos podem explicar porque a maior incidência de doenças corneais como o sequestro se dá em gatos braquicefálicos, tais como os persas e himalaios.

A córnea dos felinos é potencialmente um bom abrigo para vírus patogênicos, mesmo quando está visualmente e clinicamente saudável. Alguns estudos encontraram os vírus FeLV e FHV-1 em córneas saudáveis (STILES *et al.*, 1997; TOWNSEND *et al.*, 2004 ; STILES & POGRANICHNIY, 2008) e, sendo assim, conclui-se é arriscado realizar doação de córnea de um gato para outro.

A flora bacteriana corneal e escleral é menor em gatos do que em outras espécies domésticas (ESPINOLA & LILENBAUM, 1996; SHEWEN, POVEY & WILSON, 1980). Os principais organismos isolados em gatos saudáveis incluem *Staphylococcus epidermidis* e *Mycoplasma* spp. A flora fúngica também é diminuída em gatos em relação a outras espécies domésticas (SAMUELSON, ANDERSON & GWIN, 1984).

2.2. Cicatrização da córnea

De um modo geral, a córnea tem uma grande capacidade de regeneração, entretanto, depende de diferentes mecanismos de cada uma das camadas da córnea. (CRISPIN, 2002; MAGGS, 2008). Existem dois principais mecanismos de regeneração: a migração celular e a mitose (GELATT, 2007). O epitélio tem uma grande capacidade de regeneração e sua renovação celular ocorre de 7 a 10 dias. Entretanto, a adesão celular pode levar até algumas semanas para ser realizada, e, neste período, o epitélio fica semipermeável à fluoresceína.

Lesões que afetam o estroma têm uma recuperação mais demorada, devido ao estado metabólico inativo desta camada. Primeiramente, há infiltração de neutrófilos provenientes do estroma, do humor aquoso e do filme lacrimal (MAGGS *et al.*, 2008). Os queratócitos tornam-se fibroblastos ativados e passam a produzir novas fibrilas de colágeno. Este processo de produção pode demorar semanas ou até meses. Finalmente, macrófagos removem os detritos celulares (MAGGS *et al.*, 2008). Frequentemente há a formação de neovasos no estroma, ocorrendo maior infiltração celular e, conseqüentemente, maior presença tecido de

granulação preenchendo as lesões mais profundas, tornando a cicatriz mais densa. (GELATT & GELATT, 2011).

Devido à elasticidade da membrana de Descemet, ela resiste à grande parte das agressões. Entretanto, quando há uma laceração, seus bordos retraem e há a formação de um tampão de fibrina. A regeneração ocorre pela tumefação e aumento de tamanho de células endoteliais, que restabelecem uma nova membrana basal (CRISPIN, 2005). Quando ocorre migração de células do epitélio conjuntival, a cicatrização é mais complicada e demorada (KERN,1990).

O endotélio corneal dos carnívoros domésticos, principalmente o do gato, tem baixa capacidade regenerativa (MARTIN, 2010). Esta limitação deve-se ao fato de que a regeneração ocorre apenas por migração e hipertrofia, e não por mitose celular, como ocorre em coelhos (RAPHAEL *et al.*, 2010). A densidade celular do endotélio varia conforme a idade do animal, e, assim como ocorre em cães, os gatos apresentam menor densidade celular com o avançar da idade (FRANZEN *et al.*, 2010). Em caninos, a maioria das células apresenta seis lados (68%), seguidos por cinco lados (17%), sete (11%), quatro (2%) e oito (2%) (PIGATTO *et al.*, 2008). Quando ocorre dano severo ao endotélio, sempre resultará em opacidade permanente e, conseqüentemente, redução ou perda da visão.

Úlceras profundas estão associadas à neovascularização, inflamações crônicas e tecidos cicatriciais extensos, podendo ou não estar associadas à infecção bacterianas (NASISSE, 1985). A neovascularização é uma das alterações mais comuns nas alterações corneanas, e pode estar presente em lesões profundas e superficiais. Quando ocorre a cicatrização da lesão e não há mais estímulo para esta neovascularização, o fornecimento sanguíneo é cessado e os vasos regridem de tamanho, formando linhas acinzentadas na córnea, os chamados “vasos fantasmas” (MAGGS, 2008).

3. ETIOLOGIA

A etiologia do sequestro de córnea ainda não está totalmente elucidada, entretanto, alguns fatores são predisponentes para a ocorrência da lesão (CULLEN *et al.*, 2005). De uma maneira geral, qualquer alteração que provoque irritação ou lesão corneal crônica aumenta a suscetibilidade para a formação de sequestro (MOORE, 2005). Dentre os fatores predisponentes, encontram-se o herpesvírus felino, alterações do filme lacrimal e alterações anatômicas como entrópio e alterações dos cílios. Além disso, algumas raças parecem ser predispostas geneticamente à ocorrência de sequestro, uma vez que podem apresentar lesões sem demais alterações.

3.1. Predisposição racial

Raças braquicefálicas como Persa e Himalaia têm predisposição para o desenvolvimento de sequestro de córnea (DALLA *et al.*, 2007). Sua conformação anatômica provoca uma maior exposição do bulbo ocular, podendo levar a lagofthalmia e desenvolvimento de entrópio medial (Figura 3). Estas raças apresentam uma menor sensibilidade corneal, (BLOCKER & VAN DER WOERDT, 2001; WAGNER *et al.*, 2003), bem como uma maior tendência a anormalidades quantitativas e qualitativas no filme lacrimal (CULLEN *et al.*, 2005 ; FEATHERSTONE, FRANKLIN & SANSOM, 2004). Estas características tornam os animais braquicefálicos mais suscetíveis a úlceras corneais e ceratites crônicas, potencializando o risco de desenvolvimento de sequestro corneal (BLOCKER & VAN DER WOERDT, 2001).

Figura 3 : Felino da raça Persa com lesões de sequestro de córnea em ambos os olhos.



Fonte: Prof. Dr. João A. T. Pigatto, 2017

Animais das raças Siamês e Birmanês estão igualmente predispostos ao desenvolvimento de sequestro de córnea (DALLA *et al.*, 2007). A predisposição racial, sendo de raças braquicefálicas ou não, levou à hipótese de envolvimento genética. Foi sugerido que o sequestro de córnea seja uma distrofia corneal hereditária transmitida através de um gene recessivo (ORÍÁ *et al.*, 2001).

3.2. Herpesvírus felino

O FHV-1 é um vírus DNA pertencente à subfamília *Alphaherpesvirinae* (TOWNSEND *et al.*, 2013), e é o agente etiológico que mais frequentemente causa alterações oculares em gatos (STILES, 2014). O vírus se instala também no trato respiratório dos felinos domésticos, causando uma doença conhecida como rinotraqueíte. Pode permanecer latente no organismo, manifestando-se em momentos de estresse e imunossupressão do animal acometido. A via de transmissão principal é feita por secreções orais, nasais e oculares dos animais infectados. As principais manifestações oculares são conjuntivite, ceratites, ceratoconjuntivite proliferativa (eosinofílica), ceratoconjuntivite seca, sequestro corneal, oftalmia neonatal, simbléfaro e uveíte.

O papel do herpesvírus felino (FHV-1) na patogênese da sequestro corneano não tfoi estabelecido. Nassis e colaboradores (1998) levantaram a hipótese de que sequestros são uma sequela específica da infecção por queratócitos FHV-1 e da regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias. No entanto, Stiles e colaboradores(2014) descobriram que o FHV-1 parecia ter apenas um papel em raças predispostas, em comparação com outros fatores como lagoftalmo. Entretanto, lesões de sequestro de córnea podem desenvolver-se secundariamente à lesões crônicas corneanas por FHV-1. Apesar do mecanismo exato de formação do sequestro ainda não estar totalmente elucidado, gatos com úlceras que não cicatrizam por várias semanas estão mais propensos a desenvolver sequestro.

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

3.3. Entrópio

O entrópio é a principal afecção das pálpebras em felinos e tem predileção por raças braquicefálicas (Figura 4). Ocorre em menor proporção que em cães, e, na maior parte dos casos, tem apresentação medial (GELATT, 2015). O entrópio primário é muito raro em felinos, ao contrário dos caninos, mas pode ocorrer. O entrópio secundário é o tipo mais comum, podendo ocorrer em animais geriátricos com perda de gordura e massa muscular periorcular ou em olhos microftálmicos. O entrópio cicatricial, que ocorre após traumas, inflamações ou cirurgias, é descrito como o mais comum dos felinos. Por último, o entrópio espástico é uma reação à dor causada por lesões corneais. Este tipo de entrópio pode ser tanto causa quanto consequência do sequestro de córnea.

As lesões de sequestro de córnea normalmente estão localizadas na região central da córnea, mas nos casos de entrópio e de outras afecções de cílios, ele pode se localizar na região periférica da córnea, próximo ao defeito palpebral ou ciliar. A técnica de Hotz Celsus adaptada é uma boa opção de tratamento para o entrópio felino. Recentemente, o estudo de McDonald e Knollinger (2019) mostrou bons resultados com a aplicação subdermal de ácido hialurônico para a correção de diferentes tipos de entrópio em felinos, mas deve-se considerar o risco da ocorrência de sarcoma de aplicação nesta espécie.

Figura 4 :Entrópio primário em felino SRD



Fonte: Gelatt, 2013

3.4. Afecções dos cílios

Bem como o entropio, as afecções dos cílios podem causar lesões devido ao trauma contínuo. Estas lesões traumáticas cônicas podem levar a formação de sequestro de córnea. A ocorrência destas alterações ciliares é muito rara em gatos, mas existem relatos de cílio ectópico em um gato Siamês (HACKER, 1989) e de distiquíase em um animal sem raça definida (REINSTEIN, GROSS & KOMAROMY, 2011).

3.5. Alterações do filme lacrimal

Alguns estudos relacionaram o sequestro de córnea com deficiências qualitativas e quantitativas do filme lacrimal. A deficiência qualitativa por diminuição da porção lipídica e mucosa foi associada a lesões de sequestro de córnea por Cullen, Njaa e Grahn (1999). A menor quantidade de gordura na lágrima causa uma evaporação excessiva da lágrima, resultando em ressecamento da córnea, tornando-a mais propensa a lesões ulcerativas (FEATHERSTONE *et al.*, 2004). A diminuição da quantidade de mucina na lágrima, produzida pelas células caliciformes, diminui a estabilidade do filme lacrimal (CULLEN *et al.*, 1999).

É possível avaliar alterações das porções lipídicas e mucosas da lágrima pelo Tempo de Ruptura do Filme lacrimal (TRFL). Segundo Herrera (2008), o TRFL é o tempo em que filme lacrimal pré-corneano apresenta pontos de ressecamento logo após a instilação de fluoresceína. Em gatos, o tempo normal de rompimento do filme lacrimal é de 12 a 21 segundos (CULLEN *et al.*, 2005), e, quando há alterações do filme lacrimal, este tempo é diminuído.

A atrofia das células caliciformes, que causa deficiência da porção mucosa da lágrima foi demonstrada não como fator predisponente para o sequestro de córnea, e sim como consequência do mesmo. Neste estudo de Grahn, Sisler e Storey (2005), foram avaliados gatos saudáveis e com sequestro de córnea, e não houve diferenças significativas nos tempos de ruptura do filme lacrimal e no número de células caliciformes nos olhos com sequestros de córnea e naqueles sem sequestro. Concluiu-se que a patogênese do sequestro corneano felino não parece estar ligada primariamente ao número anormal de células caliciformes, anormalidades qualitativas do filme lacrimal e tempo acelerado de quebra do filme lacrimal.

3.6. Outros

Foi proposto o envolvimento de *Toxoplasma gondii* e *Chlamydophila felis* no desenvolvimento de sequestro de córnea, entretanto nenhum estudo conseguiu estabelecer uma associação conclusiva desta bactéria e protozoário com o sequestro de córnea (CULLEN *et al.*, 2005). Terapias como a ceratotomia em grade, a ceratotomia puntiforme e a aplicação tópica de corticoesteróides estão desaconselhadas para os felinos, uma vez que foram identificadas como causas iatrogênicas de sequestro corneal (LACROIX, VAN DER WOERDT & OLIVERO, 2011).

4. PATOGENIA

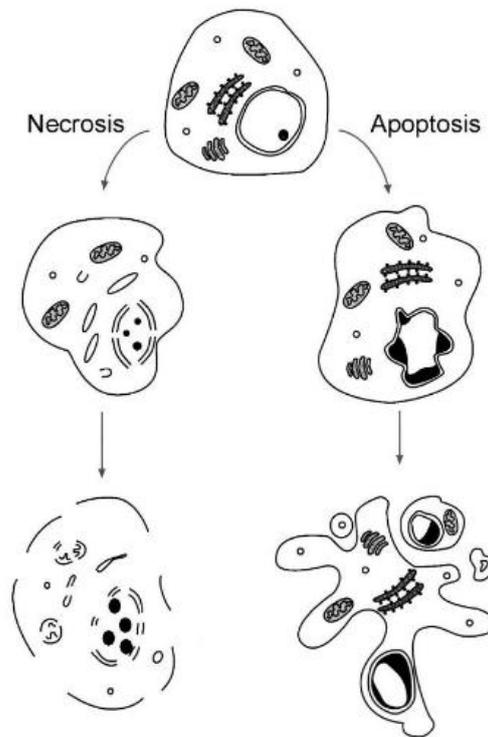
A patogenia do sequestro de córnea ainda não está bem definida, mas assume-se que seja uma cicatrização inadequada de uma lesão epitelial ou estromal causada por exposição, alteração anatômica ou infecção, provocando degeneração de colágeno, necrose de estroma e acumulação de pigmento (GALERA *et al.*, 2008; TOWNSEND *et al.*, 2008). Observa-se uma degradação excessiva da membrana basal devido a uma atividade enzimática elevada nestas córneas afetadas (CULLEN *et al.*, 2005).

A regulação da inflamação regeneração e remodelação tecidual da córnea são realizadas pelas metaloproteinases matriciais (MMPs) (PETZNICK *et al.*, 2013). Na córnea saudável, elas estão em equilíbrio com seus respectivos inibidores, entretanto, em diversas alterações corneais, não há balanço entre os MMPs e seus inibidores, apresentando uma atividade proteolítica (OLIVIER *et al.*, 2007). Este processo pode estar envolvido, uma vez que os achados histopatológicos do sequestro de córnea são compatíveis com necrose de coagulação do estroma corneal, caracterizada pela manutenção dos limites das células necróticas (GALERA *et al.*, 2008; MOORE *et al.*, 2005). O tecido necrosado sofre lise e é então fagocitado neste tipo de necrose.

Outra proposta para o processo patogênico é a apoptose, uma vez que são observados queratócitos apoptóticos através da microscopia eletrônica (CULLEN *et al.*, 2005). A apoptose é uma forma de morte celular autoinduzida e provocada por um processo patológico, mais especificamente, por infecção viral (MYERS & MCGAVIN, 2007). Este processo é uma consequência de mediadores liberados após infecção viral por FHV-1, limitando a extensão da infecção e lesão do estroma pela migração de células inflamatórias (CULLEN *et al.*, 2005).

As células sofrem necrose quando estão suficientemente feridas ou debilitadas devido, por exemplo, a trauma ou irritação por uma substância química (Figura 5). Na necrose, todas as estruturas membranosas se decompõem e o conteúdo da célula, seu núcleo e outras organelas são liberados no espaço extracelular, muitas vezes incitando uma reação inflamatória. Os restos celulares são fagocitados por neutrófilos, macrófagos e outros glóbulos brancos que são atraídos para o local. Na apoptose, a desintegração das células é mais controlada à medida que as organelas se fragmentam em estruturas ligadas à membrana de tamanho variável, e a própria célula se decompõe em corpos apoptóticos, que são fragmentos celulares cercados pela membrana plasmática remanescente. Os fagócitos eliminam os corpos apoptóticos. Desta forma, o conteúdo da célula não é exposto ao espaço extracelular e uma resposta inflamatória não é incitada (HÄNNINEN, 2014).

Figura 5: Diagrama demonstrando o curso celular da necrose e apoptose



Fonte: Modificado de Heino & Vuento, 2002

A origem do pigmento do sequestro corneal é discutida em várias teorias. Dentre elas estão a teoria da origem do pigmento na dessecção do estroma degenerado, no filme lacrimal, nas glândulas de Meibômio, na presença de partículas de melanina e de ferro na lesão (FEATHERSTONE e al., 2004; MOORE *et al.*, 2005; EJIMA *et al.*, 1993). Entretanto, através de microscopia eletrônica a hipótese da presença de melanina no sequestro foi refutada, mas foram encontrados depósitos irregulares e densos entre as fibras degeneradas de colágeno, compatíveis com mineralização. No mecanismo da mineralização, está envolvido o depósito de cálcio devido à inflamação, necrose do estroma corneal e liberação de colagenases (CULLEN *et al.*, 2005).

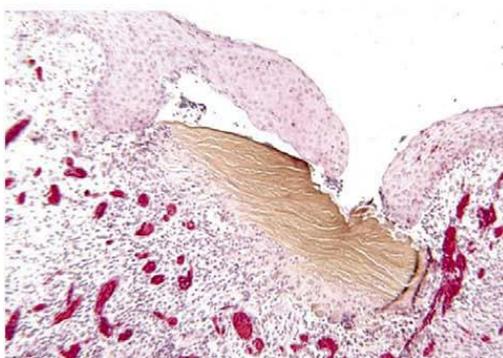
A porfirina, composto formador de radicais livres e lesões oxidativas, foi proposta como possível origem do sequestro corneal. Este composto provoca uma pigmentação escurecida no filme lacrimal de ratos e é produzido nas glândulas lacrimais e de Harder nestes animais. Algumas raças de gatos, como Persa e Himalaio apresentam uma pigmentação natural do filme lacrimal, logo, criou-se a teoria de que esta substância poderia estar envolvida no

patogenia do sequestro. Entretanto, um estudo com espectrofluometria refutou esta hipótese (NEWKIRK, HENDRIX & KELLER, 2011). Neste estudo, foram analisadas córneas, glândulas lacrimais e glândulas da terceira pálpebra de gatos de diferentes raças, incluindo Persa, Burmês e Himalaio. Como controle, foi utilizado a glândula de Harder de um hamster. Após análise das amostras, foi constatado que não havia porfirina em nenhuma córnea ou glândula felina (NEWKIRK, HENDRIX & KELLER, 2011)

5. HISTOLOGIA E ULTRAESTRUTURA

O achado histopatológico característico no sequestro de córnea é a necrose de coagulação do estroma corneal (PENTLARGE, 1996). Também são encontrados aspectos inflamatórios e de degeneração de colágeno (GALERA *et al.*, 2008). O sequestro em si consiste em lamelas estromais necróticas sem fibroblastos nem células inflamatórias (Figura 6). Em sua periferia são encontrados colágenos e fibroblastos degenerados e células inflamatórias entre as lamelas (GALERA *et al.*, 2008). Em estágios mais avançados da doença, há maior proliferação de células inflamatórias nos bordos. Linfócitos e plasmócitos são os principais tipos encontrados, mas também macrófagos e neutrófilos podem estar presentes (MOORE, 2005).

Figura 6: Corte histopatológico com presença de sequestro de córnea (em marrom) rodeado por tecido de granulação.



Fonte: Veterinary Ocular Pathology – Dubielzig, 2010

Em análises com exame de PCR de fragmentos de sequestro, foi encontrado *Toxoplasma gondii* e FHV-1. Em alguns destes pacientes, o *T. gondii* foi encontrado apenas nas amostras corneais, não sendo identificado nas amostras sanguíneas (CULLEN, *et al.*, 2005). Não foram encontrados *Chlamydomphila felis* nem *Mycoplasma spp.* neste estudo. Segundo Cullen e colaboradores (2005) e Hanninen (2014), a ultraestrutura do sequestro de córnea revela quantidades significativas de uma substância amorfa e densa com membranas basais do epitélio intactas na periferia, com a sobreposição de ulceração e fibrilas de colágeno pouco aderidas. Entre estas fibrilas desarranjadas, encontram-se queratócitos necróticos. Em todas as análises, a morfologia destes queratócitos, que apresenta vsm cromatina alomerada em sua periferia e citoplasma diminuído, indica a ocorrência de apoptose, bem como a

presença de fagócitos. Nas análises com microscopia óptica e MEV, foram encontrados diversos níveis de inflamação, incluindo neutrófilos, linfócitos e macrófagos peri e intralesionais. Em contrapartida, as análises em córneas saudáveis encontraram células do epitélio basal alinhadas e adjacentes a uma fina camada acelular, semelhante à membrana de Bowman, com fibrilas de colágeno alinhadas e firmemente aderidas e em diferentes orientações. Queratócitos apresentam-se alongados e com núcleo de formato irregular.

Tanto necrose quanto apoptose são sugeridas como processos patogênicos do sequestro de córnea, independentemente da presença de DNA de agentes infecciosos nas lesões. A diferença entre estas duas vias de morte celular pode ser distinguida na análise MEV. As células apoptóticas demonstram aglomeração e marginação da cromatina, encolhimento do citoplasma e quebra em fragmentos ligados à membrana. As membranas são quebradas em necrose, então os fragmentos celulares não são tão perceptíveis. A observação de muitos fagócitos indicando uma resposta inflamatória em uma região com células desintegradas pode confirmar um processo necrótico (CULLEN *et al.*, 2005). No estudo de Hänninen (2014), coincidindo com os achados de Cullen *et al.* (2005), a morfologia do espécime de controle demonstrou queratócitos alongados com núcleos de formato irregular e RER abundante indicando uma ação secretora. A amostra de sequestro moderado mostrou deterioração da maioria dos queratócitos.

A distinção entre apoptose e necrose dessas células foi inconclusiva, mas vários achados sugerem que a apoptose ocorreu nessas células. Uma estrutura membranosa parecia envolver os vários fragmentos de uma célula desintegrada, e nenhum sinal de reação inflamatória a esses fragmentos foi observado. As lamelas estromais também se deterioraram em grande parte e muito pouco da estrutura estritamente regular pôde ser observada. Isso pode ser devido a danos mecânicos ou à incapacidade dos queratócitos.

A análise com MEV da amostra de sequestro severo exibiu lamelas e epitélio aderido regularmente organizado. No entanto, o epitélio apareceu mais fino que o epitélio do espécime de controle. Todas as camadas de células epiteliais foram achatadas e não poligonais ou colunares. As membranas plasmáticas estavam sinuosas, mas não tão intensamente quanto no espécime de controle. Esta análise mostrou queratócitos de formato razoavelmente regular, assim como no grupo controle. A forma dos núcleos de queratócitos era também semelhante ao observado na amostra de controle.

SINAIS CLÍNICOS

O sequestro de córnea caracteriza-se por uma lesão invariavelmente pigmentada, mas sua coloração varia dentro de uma grande gama que inclui tonalidades claras de âmbar até preto bem definido (FEATHERSTONE & SANSOM 2004). Esta lesão é patognômica e pode variar de tamanho e podendo ser bem delimitada ou ter área mal definida (CRISPIN, 2002). Apresenta-se de forma unilateral na maior parte dos casos, mas em raças predispostas pode ter apresentação bilateral. Seu formato é oval, ocupando a região central ou paracentral da córnea, entretanto, se o sequestro tem uma alteração palpebral como fator predisponente (por exemplo, distiquíase ou entrópio), a lesão pode desenvolver-se na periferia da córnea (KNECHT *et al.* 1966, GELATT, 1971).

Sinais clínicos oculares secundários podem ocorrer principalmente associados à cronicidade da lesão (Figura 7). O mais comum desses sinais é a ulceração nos bordos do sequestro (MOORE, 2005; GALERA *et al.*, 2008). Associada à ulceração refere-se desconforto ocular podendo manifestar-se como exposição da terceira pálpebra, blefarospasmo ou fotofobia (ORÍÁ *et al.*, 2001).

Figura 7 : Sequestro de córnea em felino da raça Himalaia com presença de edema de córnea e intensa neovascularização.



Fonte: Prof. Dr. João A. T. Pigatto, 2017.

Outros sinais clínicos comumente encontrados são conjuntivite, quemose, neovascularização e secreção ocular aumentada (MAGGS *et al.*, 2008). Esta secreção frequentemente apresenta a mesma coloração do sequestro, podendo ser observada nos anexos

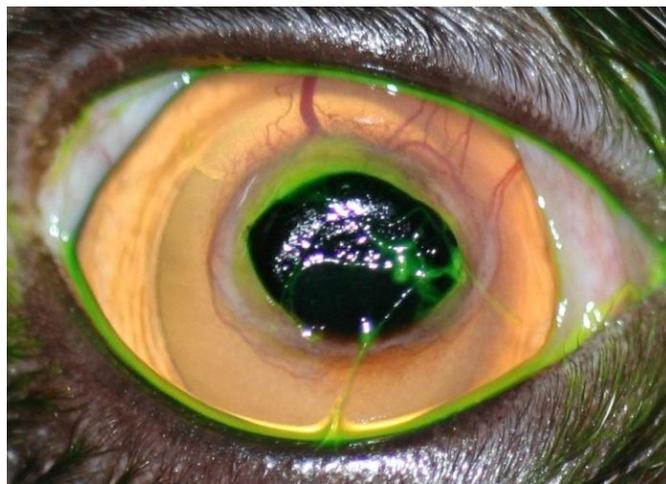
perioculares e também na própria secreção (FEATHERSTONE & SANSOM, 2004). O envolvimento de estruturas intraoculares é uma alteração menos comum de ocorrer (DALLA *et al.*, 2007), bem como a mineralização do estroma e a perfuração ocular (CULLEN *et al.*, 2005).

6. DIAGNÓSTICO

A presença da placa e a pigmentação são achados patognomônicos do sequestro de córnea e, sendo assim, o diagnóstico pode ser feito pelo exame por observação direta (MARTIN, 2010). Entretanto, para determinar as possíveis causas da lesão, deve-se realizar um exame oftálmico completo. Neste exame, deve-se observar a presença de alterações palpebrais tais como o entrópio e crescimento anômalo de cílios, como cílios ectópicos ou distiquíase, principalmente se a lesão encontra-se na periferia da córnea. Testes para a detecção de anormalidades do filme lacrimal podem ajudar no diagnóstico e no tratamento do sequestro de córnea, a fim de evitar recidivas. A detecção do FHV-1 pode ser realizada por PCR ou detecção viral de esfregaço da mucosa oral ou ocular também pode ser incluída nos exames diagnósticos, uma vez que é uma das principais causas do sequestro de córnea.

O sequestro corneal não cora com corante fluoresceína sódica, mas comumente sua periferia pode corar, indicando úlcera periférica (GALERA *et al.*, 2008). A lesão não cora devido ao fato de não possuir matriz estromal íntegra (Figura 8). No estudo de Moreira (2005), 41,9% dos pacientes tiveram um resultado positivo nos bordos da lesão ao teste de fluoresceína. Entretanto, o sequestro pode corar com corante rosa bengal a 0,5%, devido à presença de células degeneradas em sua superfície (ADREW *et al.*, 2001).

Figura 8 : Sequestro de córnea com periferias coradas com corante de fluoresceína.



Fonte: Prof. Dr. João A. T. Pigatto, 2017

No estudo de Moreira (2005), 7% dos animais acometidos com sequestro apresentavam valores diminuídos no teste lacrimal de Schirmer, podendo ser indicativo de alteração no filme lacrimal, e esta ser a causa predisponente da lesão (CULLEN *et al.*, 1999;

DALLA *et al.*, 2007). Neste mesmo estudo, 9,3% dos pacientes apresentavam a PIO diminuída e 4,7% apresentavam aumento. Apesar de raramente as estruturas intraoculares serem acometidas, uma ceratite profunda pode causar uveíte anterior, levando a alterações na pressão intraocular (CRISPIN, 2005).

7. TERAPÊUTICA

O tratamento do sequestro corneal felino visa recuperar ao máximo a integridade e a transparência da córnea (DULAURENT *et al.*, 2014). Pode-se optar por um tratamento conservador clínico ou por uma abordagem cirúrgica. Entretanto, o tratamento clínico é contraindicado em quase todos os casos, tendo em vista a recuperação lenta e dolorosa e a possibilidade de agravamento da lesão, podendo levar a perfuração ocular (DALLA, 2007; ORIA *et al.*, 2001). Independentemente do tratamento escolhido para o sequestro de córnea, deve-se buscar a possível causa desta lesão, e, quando possível, como nos casos de entrópio e FHV-1, tratá-la também.

A escolha do tratamento adequado deve levar em conta o desconforto do paciente, a extensão e profundidade da lesão, a cronicidade da mesma (FEATHERSTONE & SAMSON, 2004). Se o animal apresentar sinais de dor e desconforto e/ou a lesão for profunda e extensa, podendo levar a complicações, é recomendado que um tratamento cirúrgico seja o eleito (FEATHERSTONE & SANSOM, 2004).

8.1. Clínica

A abordagem unicamente clínica medicamentosa pode ser considerada nos casos em que o paciente não apresenta desconforto ocular e que o sequestro não é profundo e não irá trazer complicações futuras ao paciente (FEATHERSTONE & SANSOM, 2004). Alguns oftalmologistas estabelecem um período de uma a duas semanas de tratamento clínico antes de decidir por uma abordagem cirúrgica (ORÍÁ *et al.*, 2001). Entretanto, este período é controverso, uma vez que o sequestro pode demorar muitas semanas para desprender-se voluntariamente, podendo haver complicações como a perfuração ocular com este desprendimento, além das altas taxas de recidiva ocorridas quando este tratamento é empregado. Ao eleger um tratamento clínico conservador, deve-se levar em conta que a recuperação muitas vezes é insatisfatória e pode ser muito lenta e as taxas de recidiva são mais altas (ANDREW *et al.*, 2001).

No protocolo a ser empregado encontram-se lubrificantes lacrimais e antibióticos de largo espectro, além da possível utilização de lentes de contato gelatinosas e colar elizabetano a fim de evitar arranhaduras e lacerações (DALLA *et al.*, 2007). A terapia mucinomimética tópica com hialuronato de sódio ou gel carbomer quatro vezes ao dia mostrou-se benéfica no

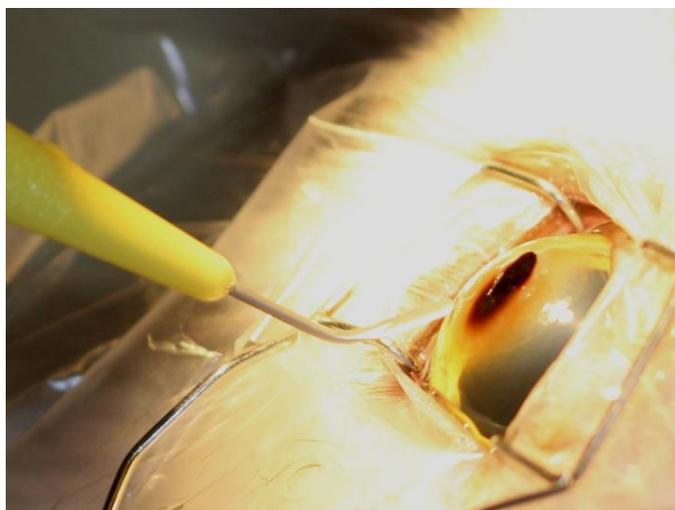
tratamento de injúrias corneais em felinos, incluindo o sequestro (CULLEN, NJAA & GRAHN, 1999). O uso tópico de interferon- α 2b humano (1000 UI/mL) quatro vezes ao dia também se mostrou benéfico no tratamento das afecções corneanas felinas, além de remover os pigmentos dos olhos com sequestro.

8.2. Cirúrgica

A terapia cirúrgica é a mais empregada para o tratamento do sequestro de córnea, uma vez que diminui o desconforto do paciente mais rapidamente, diminui as chances de recidiva e, quando realizado precocemente, evita o agravamento da lesão e sua progressão para camadas mais profundas da córnea (MOORE, 2005). A técnica cirúrgica de eleição para a retirada do sequestro é a ceratectomia lamelar anterior (Figura 9), podendo ser associada a recobrimentos conjuntivais, transposição corneconjuntival ou corneoescleral, enxertos de membranas autólogas, heterólogas ou sintéticas, utilização de lentes de contato terapêuticas e adesivos sintéticos (GALERA, LAUS & ORIÁ, 2007; SLATTER, 2005).

Com a ceratectomia superficial ou lamelar o epitélio corneal e uma porção variável do estroma anterior são removidos dependendo da profundidade da lesão (GELATT & GELATT, 2011). Se a ceratectomia se limitar ao terço anterior da córnea, esta pode ser tratada pós-cirurgicamente como uma úlcera corneal. Caso contrário, deverá ser realizada um procedimento cirúrgico associado para fornecer suporte a córnea (GELATT & GELATT, 2011).

Figura 9: Remoção cirúrgica por ceratectomia lamelar anterior de sequestro de córnea



Fonte: Prof. Dr. João A. T. Pigatto (2017)

Adicionalmente à retirada cirúrgica do sequestro pela técnica anteriormente descrita, pode-se lançar mão de recobrimento conjuntival, transposição corneconjuntival ou de membrana biológica ou sintética, a fim de dar sustentação para a córnea e auxiliar em sua cicatrização principalmente quando a lesão estende-se até a porção mais profunda do estroma. Estes recobrimentos são especialmente recomendados nos casos de lesões profundas e quando forem feitas incisões mais penetrantes para sua retirada (GALERA, LAUS, ORIÁ, 2007; MOORE, 2005).

Os recobrimentos conjuntivais mais utilizados após a ceratectomia lamelar é o *flap* pediculado, que foi relatado com sucesso no estudo de Blogg e colaboradores (1989). Esta técnica é recomendada no reparo de úlceras que atinjam até 30% da extensão da superfície ocular, úlceras profundas, descemetoceloses e, também, para perfurações oculares, podendo também ser utilizada para dar sustentação corneal pós ceratectomia (GALERA *et al.*, 2009). O pedículo é criado a partir da rotação de uma porção da conjuntiva bulbar para a superfície corneal. Devido à presença da membrana nictitante na zona medial geralmente utiliza-se a porção lateral da conjuntiva bulbar. As desvantagens do emprego destas técnicas consistem na sua dificuldade, na necessidade de microscópio cirúrgico e instrumental adequado e na possibilidade de permanecer uma cicatriz no eixo visual do paciente (Figura 10), uma vez que os sequestros de córnea geralmente localizam-se nas regiões centrais e paracentrais da córnea.

Figura 10: Pós operatório de inúmeras semanas de *flap* pediculado. Notar extensa cicatrização no eixo visual e vascularização.



Fonte: Gellat, 2015

Outra possibilidade de procedimento para propiciar suporte corneal pós ceratectomia lamelar é a transposição corneconjuntival. Esta técnica envolve a transposição de uma porção de córnea saudável e a conjuntiva bulbar anexada, sendo depois suturada ao local da ceratectomia (ANDREW *et al.*, 2001). A cicatriz remanescente desta técnica tende a ser menor que a de um *flap* pediculado, e apresenta as mesmas vantagens da técnica de recobrimento conjuntival (Figura 11).

Figura 11: A: Pós operatório imediato de transposição corneconjuntival após ceratectomia lamelar anterior. B) Seis semanas após a cirurgia, com reestabelecimento da transparência da córnea



Fonte: Gellat, 2015

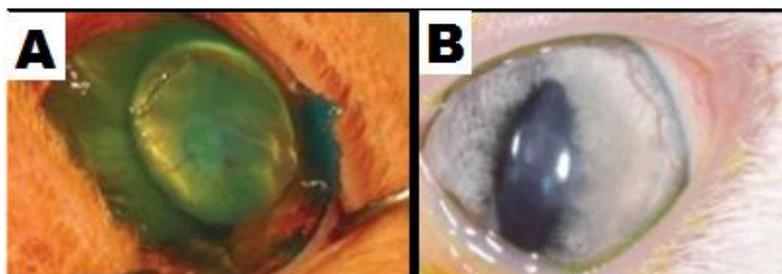
As membranas biológicas têm sido cada vez mais utilizadas em oftalmologia veterinária e tem mostrado resultados satisfatórios. Embora os recobrimentos conjuntivais apresentem altas taxas de sucesso, muitas vezes podem resultar em cicatrizes e opacidades que comprometem a acuidade visual do paciente (DULAURENT *et al.*, 2014). Dentre as opções citadas na literatura para o tratamento de sequestro de córnea, encontram-se o pericárdio bovino (DULAURENT *et al.*, 2014), a submucosa intestinal suína (FEATHERSTONE *et al.*, 2001), bexiga suína (BALLAND *et al.*, 2016) e as membranas amnióticas equina (BARACHETTI *et al.*, 2010) e humana (ION *et al.*, 2016). A utilização destas membranas mantém a integridade ocular e em grande maioria dos casos resulta em uma córnea mais transparente se comparado a outros métodos cirúrgicos (Figuras 12 e 13). Além disso, as membranas biológicas são de fácil obtenção e manipulação, auxiliando em casos emergenciais (DALLAGNOL, 2017)

Figura 12 : Pós operatório de enxerto de membrana amniótica equina. A: pós operatório imediato B: após 30 dias, com presença de tecido de granulação e neovascularização C: após 120 dias, com regressão dos vasos corneais e reestabelecimento da transparência



Fonte: Barrachetti *et al.*, 2010

Figura 13: A: Membrana amniótica humana posicionada após ceratectomia lamelar anterior B: Quatro meses após a cirurgia, com transparência da córnea reestabelecida



Fonte: ION *et al.*, 2016

8.3. Terapias complementares

Outras técnicas podem ser empregadas para auxiliar a cicatrização e recuperação do animal após a retirada do sequestro ou de seu desprendimento espontâneo. Uma alternativa são os adesivos sintéticos e biológicos, como o cianocrilato e os adesivos de fibrina. Os adesivos de cianocrilato polimerizam-se em contato com a água e solidificam-se formando uma placa que serve de suporte para a epitelização e cicatrização do tecido corneal. Tem como vantagem a inibição de células inflamatórias, retardando a necrose tecidual (FELBERG *et al.*, 2003). Os adesivos de fibrina trazem as mesmas vantagens do adesivo de cianocrilato, e, além disso, é degradado pelo mecanismo fisiológico, não sendo inflamatório, e com isso, proporcionar um bom suporte para a cicatrização da córnea (LAGOUTTE; GAUTHIER; COMTE, 1989).

Adicionalmente ao tratamento cirúrgico ou farmacológico, pode-se utilizar lentes de contato terapêuticas (FEATHERSTONE *et al.*, 2001). Estas lentes de contato aliviam o desconforto pós-cirúrgico, realizam uma barreira mecânica, protegem o olho durante a cicatrização e podem ainda difundir colírios hidrofílicos. Para evitar que saiam do local, são posicionadas por trás da terceira pálpebra (MAGGS *et al.*, 2008).

O estudo de Galera e colaboradores (2008) fez uso do extrato aquoso de *Triticum vulgare* após a remoção de sequestro de córnea por ceratectomia lamelar. Este extrato é um medicamento tópico cicatrizante de uso veterinário que estimula a mitose dos fibroblastos, ativa o fator de crescimento epidérmico e o fator de crescimento derivado de plaquetas e induz uma rápida reestruturação do colágeno. Apesar de não ter recomendação de uso oftálmico, os pacientes não apresentaram nenhuma reação adversa e concluiu-se que o medicamento poderá favorecer a cicatrização tissular após a realização de ceratectomia superficial (GALERA *et al.*, 2008).

8.4. Pós operatório

O tratamento pós cirúrgico de sequestro de córnea é similar ao de uma úlcera de córnea (GELATT, 2014). Neste tratamento são incluídos antibióticos tópicos, e por vezes antibióticos sistêmicos, lubrificantes oculares, antiinflamatórios tópicos e midriáticos, além do monitoramento do paciente e da utilização de colar elizabetano, a fim de evitar novas injúrias à córnea (FEATHERSTONE & SANSOM, 2004). O objetivo da antibioticoterapia é evitar uma infecção secundária pós cirúrgica (PLUMB, 2008). A escolha do antimicrobiano a ser empregado deve levar em conta os microrganismos geralmente encontrados no olho felino, como *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma spp.* e *Chlamydomphila felis*, e sua sensibilidade aos fármacos (MAGGS *et al.*, 2008). Os antimicrobianos tópicos mais utilizados em gatos são o cloranfenicol, gentamicina, ofloxacina, oxitetraciclina e tobramicina, podendo ser associados a antimicrobianos sistêmicos como a doxiciclina e a amoxicilina.

Após as técnicas com enxerto de pericárdio bovino e bexiga suína pós ceratectomia lamelar, foi empregada associação de colírio de tobramicina e amoxicilina com clavulanato de potássio por via oral (BALLAND *et al.*, 2016 ; DULAURENT *et al.*, 2014). Já no estudo de Barrachetti, Guidice e Mortellaro (2010), no qual foi empregada a membrana amniótica equina, o protocolo antibiótico eleito foi o colírio de tobramicina e a doxiciclina por via oral. Após o enxerto de membrana amniótica humana, no estudo de Ion e colaboradores, os pacientes foram divididos em dois grupos e cada um recebeu um dos protocolos anteriores.

Nos estudos com enxerto de submucosa intestinal suína e *flap* conjuntival pediculado, o antibiótico eleito foi o colírio de cloranfenicol (BLOGG *et al.*, 1989; FEATHERSTONE *et al.*, 2001). Em todos os estudos previamente referidos, o protocolo antimicrobiano empregado obteve resultados satisfatórios e foi segura para os pacientes.

O uso de midriáticos diminui a dor ocular, uma vez que seu efeito ciclopégico diminui os espasmos ciliares. Pode-se optar por tropicamida 1% ou atropina 0,5% ou 1% (TOWNSEND *et al.*, 2008). Dentre as opções de tratamento pós cirúrgico encontra-se também o uso de lubrificantes oculares (DALLA *et al.*, 2007), que protegem o olho quando a produção lacrimal está diminuída devido a um processo patológico, pós cirúrgico ou farmacológico, devido ao tratamento prolongado com atropina (MAGGS *et al.*, 2008).

Nos pacientes submetidos a enxertos heterólogos, pode-se utilizar corticoesteróides ou imunomoduladores para evitar a rejeição. Pode-se optar por colírio de dexametasona 0,1% ou colírio de ciclosporina 0,2%. Os corticoesteróides aumentam a ação das colagenases corneais, atrasam a regeneração corneal e estão contraindicados na presença de infecção herpética (HANSEN & GUANDALINI, 1999).

9. SEQUESTRO DE CÓRNEA EM OUTRAS ESPÉCIES

Apesar de o sequestro corneal ser uma doença tipicamente dos felinos, existem relatos de animais de outras espécies que foram acometidos por esta doença, nomeadamente equinos e caninos. O primeiro relato de sequestro corneal em outra espécie além da felina, foi em um equino (MCLELLAN & ARCHER, 2000). O animal, um pônei de raça Shetland de 19 anos, apresentou a lesão de sequestro associada à ceratoconjuntivite seca. Por motivos financeiros, foi realizada a enucleação do bulbo ocular afetado, não sendo realizado nenhum tratamento prévio neste olho. O exame histopatológico revelou perda extensiva do epitélio corneal sobre uma zona delimitada de estroma necrótico, degenerado e hipereosinofílico, bem como vascularização da zona envolvente e forte infiltração inflamatória, predominantemente por polimorfonucleares. O diagnóstico de sequestro de córnea foi possível devido aos sinais clínicos similares e a análise histopatológica.

Esta afecção também foi descrita em caninos, sendo relatada pela primeira vez em um animal da raça Shih Tzu por Bouhanna e colaboradores (2008). O paciente apresentava uma massa na margem palpebral inferior e, sob a massa, foi diagnosticada uma lesão ulcerativa de cor escurecida, similar às lesões de sequestro presentes em felinos. Foi realizada a remoção cirúrgica da massa palpebral e ceratectomia lamelar associada à ceratotomia em grade na lesão ulcerativa, com posterior recobrimento com a terceira pálpebra. O material coletado pela ceratectomia lamelar foi enviado para exame histopatológico. Esta análise indicou a presença de infiltrado inflamatório sob um estroma acelular necrótico, bem como a ausência de grânulos de melanina e de vascularização do estroma. Neste caso, o diagnóstico de sequestro corneal também foi baseado na apresentação clínica e na análise histopatológica da lesão.

Em relato posterior, Dubin e colaboradores diagnosticaram esta afecção em um cão da raça Cairn Terrier (2013). A lesão foi associada à baixa produção lacrimal. Além disso, o animal apresentava enoftalmia e blefarospasmo. Foi realizada ceratectomia lamelar associada a enxerto conjuntival pediculado. Em caninos, o sequestro corneal pode ser confundido com a ceratite fúngica superficial, uma vez que as hifas produzem um pigmento castanho, formando uma placa escurecida similar ao sequestro de córnea. Para realizar o diagnóstico diferencial entre ceratite fúngica causada por fungos dematiáceos ou fungos negros e sequestro corneal canino, deve-se analisar a lesão por meio de um exame histopatológico, como foi realizado nos dois estudos descritos (DUBIN et al., 2013).

10. ESTUDO RETROSPECTIVO SOV

Foram pesquisadas as fichas de atendimentos oftálmicos realizados em felinos com sequestro de córnea no período de julho de 2007 a dezembro de 2018 junto ao Serviço de Oftalmologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Todos os animais incluídos no estudo foram submetidos a exame oftálmico que incluiu, principalmente, avaliação dos reflexos oculares, teste da lágrima de Schirmer, tonometria e biomicroscopia com lâmpada de fenda. Para a realização do presente estudo foram contabilizados os dados relacionados à raça, a idade e ao sexo dos animais com sequestro de córnea. Com relação à idade dos animais foram designados quatro grupos etários, sendo: G1: animais com menos de 1 ano, G2: animais com idade entre 1 e 3 anos, G3: animais com idade entre 4 e 8 anos e G4: animais com idade superior a 9 anos.

10.1 Resultados

Durante o período do estudo foram atendidos 7340 animais no SOV, em média 612 animais por ano. A distribuição anual dos atendimentos está descrita no quadro 1. No mesmo período, foram atendidos 738 pacientes felinos, representando 10,05% dos atendimentos do serviço. Em média, foram atendidos 62 pacientes felinos por ano, e a distribuição anual dos atendimentos de felinos está descrita no quadro 2.

Quadro 1 : Número de cães e gatos atendidos no Hospital de Clínicas da UFRGS com afecções oculares no período de 2007 a 2018.

ANO	ATENDIMENTOS NOVOS
2007	239
2008	308
2009	483
2010	485
2011	740
2012	710
2013	851
2014	857
2015	822
2016	603
2017	614
2018	628
TOTAL	7340

Fonte: a própria autora.

Quadro 2 : Número de atendimentos novos de felinos realizados anualmente no SOB durante o período de 2007 a 2018

ANO	ATENDIMENTOS NOVOS
2007	22
2008	33
2009	53
2010	48
2011	76
2012	74
2013	85
2014	83
2015	69
2016	57
2017	61
2018	77
TOTAL	738

Fonte: a própria autora.

No período analisado, 91 pacientes com sequestro de córnea foram diagnosticados no SOV, totalizando 12,33% dos casos atendidos de felinos. Foram atendidos seis felinos acometidos com sequestro em 2007, nove em 2008, nove em 2009, cinco em 2010, 12 em 2011, 13 em 2012, quatro em 2013, 10 em 2014, 10 em 2015, um em 2016, seis em 2017 e seis em 2018, como representado no Quadro 3.

Quadro 3: Distribuição anual dos casos de sequestro de córnea atendidos no Serviço de Oftalmologia Veterinária (SOV-UFRGS) no período de 2007 a 2018

ANO	CASOS DE SEQUESTRO
2007	6
2008	9
2009	9
2010	5
2011	12
2012	13
2013	4
2014	10
2015	10
2016	1
2017	6
2018	6
TOTAL	91

Fonte: a própria autora.

O sequestro de córnea foi diagnosticado em 6 raças de felinos e em animais sem raça definida. As raças mais acometidas foram a Persa [63,7% (58 casos)] e a Himalaia [19,8% (18 casos)]. Oito gatos sem raça definida (8,8% dos casos) foram diagnosticados. Outras raças somaram 8,8% dos casos, incluindo três casos na raça Exótica, dois casos em Siameses, um caso na raça Angorá e um caso em gato da raça British Shorthair.

Quadro 4: Raças dos animais acometidos com sequestro de córnea

RAÇA	NÚMERO DE CASOS
Persa	58 – 63,7 %
Himalaia	18 – 19,8%
SRD	8 – 8,8%
Exótico	3 – 3,4 %
Siamês	2 – 2,2 %
British Shorthair	1 – 1,1%
Angorá	1 – 1,1%

Fonte: a própria autora

Relativamente à idade dos animais atendidos constatou-se que o intervalo de idade dos animais acometidos variou entre sete meses e 14 anos. No G1 foram incluídos 5 casos (5,5%), no G2 38 casos (41,8%), no G3 33 (36,3%) casos e no G4 12 casos (13,1%), como demonstrado no quadro 5. A idade de três pacientes não foi registrada, uma vez que se tratavam de animais resgatados já adultos, representando um total de 3,3% dos casos. Foram atendidas 49 fêmeas (53,8 % dos casos) e 42 machos (46,2% dos casos) diagnosticados com sequestro de córnea.

Quadro 5: Idade dos pacientes acometidos com sequestro de córnea

IDADE	NÚMERO DE CASOS
G1	5
G2	38
G3	33
G4	12
NÃO IDENTIFICADA	3

Fonte: a própria autora.

10.2. Discussão

O sequestro de córnea é frequentemente diagnosticado em felino. No entanto poucos são estudos retrospectivos publicados. O presente estudo obteve resultados relativos à idade, raça e gênero condizentes com a literatura e estudos previamente realizados. Segundo autores, não existem predisposição e prevalência de gênero e idade para o desenvolvimento de sequestro de córnea (DALLA *et al.* ; FEATHERSTONE & SANSOM, 2004; GALERA *et al.*, 2008). Neste estudo, 49 fêmeas (53,8 % dos casos) e 42 machos (46,2% dos casos) foram diagnosticados com sequestro de córnea.

A idade média dos pacientes foi de 4,4 anos, variando entre sete meses e 14 anos, valores condizentes com outros autores, que relatam casos em todas as idades de felinos, excetuando os neonatos (ANDREW *et al.*, 2001; GALERA *et al.*, 2008). Neste estudo, o maior número de casos de sequestro de córnea foi notificado em animais entre um e oito anos, aqui representados pelo G2 e G3 totalizando 78,1%.

Relativamente às raças acometidas, os animais braquicefálicos representam a maior parte dos animais acometidos. Persas, Himalaios e Exóticos totalizam 78 casos, representando 85,7% dos casos de sequestro de córnea. Blocker e Van Der Woerd (2001) relatam a predisposição racial de animais braquicefálicos para o desenvolvimento de úlceras corneais e ceratites crônicas, potencializando o risco de desenvolvimento de sequestro corenal. Além disso, levantou-se também a hipótese de envolvimento genético. Foi sugerido que o sequestro de córnea seja uma distrofia corneal hereditária transmitida através de um gene recessivo, ligado a estas raças predispostas (ORIÁ *et al.*, 2001).

Destaca-se o grande número de acometimentos nos animais da raça Persa, representando 63,7% dos casos de sequestro de córnea. No período estudado, um total de 130 animais desta raça foi atendido no SOV e, destes, 58 felinos (44,6%) foram diagnosticados com sequestro corneal. Desta forma, o sequestro corneal é a afecção mais comum entre os gatos atendidos neste período, seguido por úlcera de córnea (24 casos – 18,5%) e entrópio (12 casos – 9,3%), que são fatores predisponentes para a formação do sequestro.

11. CONCLUSÃO:

O sequestro corneano é uma doença de grande importância para os felinos, principalmente de raças braquicefálicas. Excetuando-se os neonatos, animais de todas as idades estão suscetíveis ao desenvolvimento desta lesão, entretanto animais entre um e oito anos tem uma maior casuística. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado iniciado no início do curso clínico da doença previnem complicações como a dor, edema corneal, neovascularização e perfuração ocular. O tratamento dos possíveis fatores agravantes como o entrópio e a infecção por Herpesvírus felino deve ser realizado conjuntamente à remoção do sequestro, a fim de evitar recidivas. O oftalmologista veterinário deve sempre ser consultado para a realização de um exame oftalmológico completo e para eleger o tratamento adequado.

12. REFERÊNCIAS

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**, v. 4 n. 2, p.107-111, 2001.

BALLAND, O. *et al.* Use of a porcine urinary bladder acellular matrix for corneal reconstruction in dogs and cats. **Veterinary Ophthalmology**, v. 19 n. 6, p.454-463, 2016.

BARACHETTI, L., GIUDICE, C., & MORTELLARO, C. M. Amniotic membrane transplantation for the treatment of feline corneal sequestrum: pilot study. **Veterinary Ophthalmology**, v.13 n.5 p. 326-330 , 2010.

BLOGG, J.R.; STANLEY, R.G.; DUTTON, A.G. Use of conjunctival pedicle grafts in the management of feline keratitis nigrum. **Journal of Small Animal Practice**, v. 30,n.6, p.678-684, 1989.

BOUHANNA, L.; LISCOËT, L. B. & RAYMOND-LETRON, I. Corneal stromal sequestration in a dog. **Veterinary Ophthalmology**, v. 11 n.4, p. 211-214, 2008.

CRISPIN, S. The cornea. In: PETERSEN-JONES, S. e CRISPIN, S. (Ed.). *BSAVA Manual of Small Animal Ophthalmology*. 2. Barcelona: British Small Animal Veterinary Association, 2002. cap. 8, p.134-154.

CULLEN, C. L.; NJAA, B. L. & GRAHN, B. H. Ulcerative keratitis associated with qualitative tear film abnormalities in cats. **Veterinary Ophthalmology**; v.2 n. 3 , p. 197–204, 1999.

DALLA, F., PISONI, L., & MASETTI, L. Feline corneal sequestration: A review of medical treatment in 37 cases. **Veterinary Research Communications**, v. 31 n.1 , 285-288, 2007.

DUA, H. S.*et al.* Human Corneal Anatomy Redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). **American Academy of Ophthalmology**, v.120, n.9, p. 1778–1785, 2013.

DUBIN, A. J.; PIZZIRANI, S. & BEAMER, G.L. Corneal sequestrum in a dog with chronic unilateral keratoconjunctivitis sicca. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.243, n. 12, p.1751-1755, 2013.

DULAURENT, T. et al. Use of bovine pericardium (Tutopatch®) graft for surgical repair of deep melting corneal ulcers in dogs and corneal sequestra in cats. **Veterinary Ophthalmology**, v. 17n. 2, p. 91-99, 2014.

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

EJIMA, H.; HARA, N. & KAJIGAYA, H. Detection of iron in a blackish lesion in a case of feline corneal sequestration. **Journal of Veterinary Medical Science**, n.55 v.6, p.1051-1052, 1993.

ESPINOLA, M.B. & LILENBAUM, W. Prevalence of bacteria in the conjunctival sac and on the eyelid margin of clinically normal cats. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 37, p.364–366,1996.

FEATHERSTONE, H. J. & SANSOM, J. Feline corneal sequestra: a review of 64 cases (80 eyes) from 1993 to 2000. **Veterinary Ophthalmology**, v.7, n. 4), p.213-227, 2004.

FEATHERSTONE, H. J.; SANSOM, J.; HEINRICH, C. L. The use of porcine small intestinal submucosa in ten cases of feline corneal disease. **Veterinary Ophthalmology**, v. 4, n. 2, p. 147-153, 2001

FELBERG, S. et al. Adesivo de cianocrilato no tratamento de afinamentos e perfurações corneais: técnica e resultados. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 66, p. 345-349, 2003.

FRANZEN, A. A. et al. Use of specular microscopy to determine corneal endothelial cell morphology and morphometry in enucleated cat eyes. **Veterinary Ophthalmology**, v. 13, n. 4, p. 222-226, 2010.

GALERA, P. D. et al. Utilization of the aqueous extract of *Triticum vulgare* (Bandvet®) after superficial keratectomy in domestic cats afflicted with corneal sequestrum. **Ciência Animal Brasileira**, v.9 n.3, p.714-720, 2008.

GELATT, K. N. Corneal sequestration in a cat. **Veterinary Medicine/Small Animal Clinician**, v. 66, p. 561– 562, 1971.

GELLAT,K.N., GELLAT,J. P. *Veterinary Ophthalmic Surgery*. Philadelphia, USA: Elsevier Limited; 2011, p. 250- 279.

GRAHN, B. H., SISLER, S., & STOREY, E. Qualitative tear film and conjunctival goblet cell assessment of cats with corneal sequestra. **Veterinary Ophthalmology**, v.8 n. 3, p.167– 170, 2005.

HACKER, D. V. Ectopic cilia in a Siamese cat. **Companion Animal Practice – Ophthalmology**, v.9 , p. 29–31,1989

HÄNNINEN, O. Feline corneal sequestra: Morphological characterisation of normal and sequestered feline cornea. 2014. 47 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Helsinki, Helsinki, 2014

HANSEN , P. A., & GUANDALINI, A. A retrospective study of 30 cases of frozen lamellar corneal graft in dogs and cats. **Veterinary Ophthalmology**,v. 2 n. 4, p. 233–241, 1999.

HE, J. ; PHAM, T.L. & BAZAN, H. E. P. Mapping the entire nerve architecture of the cat cornea. **Veterinary Ophthalmology**, v.22, n. 3, p.345–352, 2019.

HELPER, J. C. *Diseases and surgery of the cornea and sclera*. Magrane's canine ophthalmology. 4.ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1989. p. 102 -149.

HERRERA, D. *Oftalmologia no gato*. *Oftalmologia Clínica em Animais de Companhia*. 1 ed. São Paulo: MedVet, 2008, cap. 13, p. 237-239

ION, L. et al. Human amniotic membrane transplantation in the treatment of feline corneal sequestrum: preliminary results. **AgroLife Scientific Journal**, v. 5, n. 1, p. 91-98, 2016.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica: texto e atlas. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 170- 195.

KERN, T. J.; COLITZ, C. M. H. Exotic animal ophthalmology. In: GELATT, K. N. *Veterinary Ophthalmology*, 5. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2013, cap. 33, p. 1750-1819.

KERN, T. J. Ulcerative keratitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.2, p.643-665, 1990.

KNECHT, C. D.; SCHILLER, A. G.; SMALL, E. Focal degeneration of the cornea with sequestration in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association** v.149, p. 1192–1193, 1966

LA CROIX, N. C.; VAN DER WOERDT, A. & OLIVERO D. K. Nonhealing corneal ulcers in cats: 29 cases (1991–1999). **Journal of the Veterinary Medical Association**, v. 218, p. 733 –735, 2000.

LAGOUTTE, F. M.; GAUTHIER, L.; COMTE, P. R. M. A fibrin sealant for perforated and perperforated corneal ulcers. **British Journal of Ophthalmology**, v. 73, n. 9, p. 757-761, 1989.

LAUS, J. L; ORIÁ, A. P. Doenças corneanas em pequenos animais. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**. v. 2, p. 26-33,1999.

MARTIN, C. L. Ophthalmic disease in veterinary medicine. London, UK: Manson Publishing, 2010, p 120- 147.

MAWAS, J. The innervation of the human cornea. **Bulletin des societes d'ophtalmologie de France**, v. 2, p.162–168, 1951.

MCLELLAN, G. J. & ARCHER, F. J. Corneal stromal sequestration and keratoconjunctivitis sicca in a horse. **Veterinary Ophthalmology**, v.3, n. 4: p.207-212, 2000.

MOODIE, K.L. et al. Postnatal development of corneal curvature and thickness in the cat. **Veterinary Ophthalmology**, v.4, n.4 , p. 267–272, 2001.

MOORE, P. A. . Feline corneal disease. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20 n. 2, p.83-93, 2005.

MOREIRA, A. R. L. . Sequestro corneal felino : estudo retrospectivo. Dissertação de mestrado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2015.

MORGAN R. V. Feline corneal sequestration: A retrospective study of 42 cases 1987–1991. **Journal of the American Animal Hospital**, v. 30: p.24–28, 1994.

MYERS, R. K., & MCGAVIN, M. D.. Cellular and tissue responses to injury. In M. D. McGavin & J. F. Zachary (Eds.), *Pathologic basis of veterinary disease*(Fourth ed., p. 3-62). St. Louis: Elsevier Mosby, 2007

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

NASISSE, M.P. .Canine ulcerative keratitis. **The compendium on continuing Education**, v.7, p.686-698, 1985

ORIÁ, A. P., et al. . Feline corneal sequestration. **Ciência Rural** ,v. 31 n. 3, p. 553-556, 2001.

PIGATTO, J. A. T. et al. Morphological analysis of the corneal endothelium in eyes of dogs using specular microscopy. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 9, p. 427-430, 2008.

PLUMB, D. C. .Plumb's veterinary drug handbook (Sixth ed.). Ames, USA: Blackwell Publishing, 2008. P. 73- 87.

RAPHAEL, B., et al. Enhanced healing of cat corneal endothelial wounds by epidermal growth factor. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 34 n. 7, p.2305-2312, 1993.

REINSTEIN, S. L., GROSS, S. L., & KOMÁROMY, A. M. .Successful treatment of distichiasis in a cat using transconjunctival electrocautery. **Veterinary Ophthalmology**, v.14, n. 7 p.130–134, 2011.

ROBERTS, S. R. Corneal ulcers. In: *Feline Medicine and Surgery*. ed. Catcott EJ.Santa Barbara, p. 365, 1964.

SAMUELSON, D.A., ANDERSEN, T.L. & GWIN, R.M.Conjunctival fungal flora in horses, cattle, dogs, and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 184, p.1240–1242, 1984.

SHEWEN, P. E.; POVEY, R. C. & WILSON, M. R. A survey of the conjunctival flora of clinically normal cats and cats with conjunctivitis. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 21, p. 231–233.1980.

SLATTER, D. Córnea e Esclera. In: SLATTER, D. *Fundamentos em Oftalmologia Veterinária*. 3. ed. São Paulo: Roca, cap. 11. 283-338, 2005.

STARTUP, F. G. Corneal necrosis and sequestration in the cat: a review and record of 100 cases. **Journal of Small Animal Practice**. v.29 n.7, p.476–486, 1988.

STILES, J. & POGRANICHNIY, R. M. Detection of virulent feline herpesvirus-1 in the corneas of clinically normal cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, p. 154–159, 2008.

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**, v.58, p.338–342, 1997.

TOWNSEND, W. M. et al. Heterologous penetrating keratoplasty for treatment of a corneal sequestrum in a cat. **Veterinary Ophthalmology**, v.11, n.4, p. 273-278, 2008.

TOWNSEND, W. M. et al. Development of a reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay to detect feline herpesvirus-1 latency associated transcripts in the trigeminal ganglia and corneas of cats that did not have clinical signs of ocular disease. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, p. 314–319, 2004.

WAGNER, F. et al. A comparison of corneal sensitivity between healthy cats and cats with corneal sequestra. **Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift**, v. 116, p. 427–431, 2003.

WHITE, J. S. et al. Surgical management and outcome of lower eyelid entropion in 124 cats. **Veterinary Ophthalmology**, v. 15, n.4 , p.231-235, 2012.