

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

RENAN SCHIEBEL MEDEIROS

PRINCIPAIS ACHADOS HISTOLÓGICOS ASSOCIADOS AO  
GLAUCOMA CRÔNICO E À PROLIFERAÇÃO NEOVASCULAR EM BULBOS  
OCULARES DE CÃES

CURITIBA  
2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

RENAN SCHIEBEL MEDEIROS

PRINCIPAIS ACHADOS HISTOLÓGICOS ASSOCIADOS AO  
GLAUCOMA CRÔNICO E À PROLIFERAÇÃO NEOVASCULAR EM BULBOS  
OCULARES DE CÃES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Ciências Veterinárias, do Setor de  
Ciências Agrárias, da Universidade Federal do  
Paraná, como requisito parcial para obtenção de título  
de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Professor Dr. Fabiano Montiani-Ferreira

CURITIBA

2013

# FOLHA DE APROVAÇÃO

## PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS




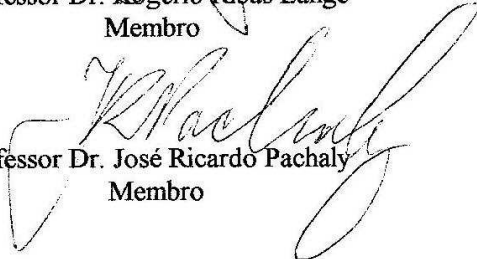
### PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada “**LEVANTAMENTO DOS PRINCIPAIS ACHADOS HISTOLÓGICOS ASSOCIADOS AO GLAUCOMA CRÔNICO E À PROLIFERAÇÃO NEOVASCULAR EM BULBOS OCULARES DE CÃES**” apresentada pelo Mestrando **RENAN SCHIEBEL MEDEIROS** declara ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09–CEPE/UFPR, que considerou o candidato APTO para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

Curitiba, 20 de dezembro de 2013

  
Professor Dr. Fabiano Montiani Ferreira  
Presidente/Orientador

  
Professor Dr. Rogerio Ribas Lange  
Membro

  
Professor Dr. José Ricardo Pachaly  
Membro

Para Roberto da Silva Medeiros, meu pai.  
Pela pessoa simples, honesta e de bom coração que é.  
Por ter me criado tão bem e me ajudado construir meu caráter.  
Por ter sido o responsável pela minha correta decisão de ir para Curitiba.

Obrigado e força para você.

*'Um cão não é 'quase humano', e não conheço maior insulto à espécie canina do que descrevê-la como tal.'*

*John Holmes*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente aos meus pais, Regina Olga Gertrude Schiebel Medeiros e Roberto da Silva Medeiros (*in memoriam*) pela força e confiança depositada em mim durante minha ausência. Ao meu irmão, Rafael Schiebel por ser uma grande pessoa e cuidar de todos em casa enquanto não pude.

Agradeço eternamente à minha namorada Karina Chilanti por ser a pessoa linda que é, por entender minha situação e aceitar continuar sendo esta companheira maravilhosa que eu ganhei na minha vida.

Agradeço ao meu vovô, Herr Erich Christian Schiebel por ter me ajudado tanto e ser ainda uma pessoa tão presente em minha vida. Valeu pelas novas aquisições. Impossível esquecer a minha vovó Elizabeth Schiebel (*in memoriam*), uma pessoa simplesmente fantástica e de melhores intenções possíveis.

Agradeço aos meus familiares, tios e primos por tudo que todos vocês já fizeram por mim e pela família.

Agradeço aos meus amigos de longa data do meu condomínio Santa Mônica, colégio Faria Brito e do Marina Barra Clube, todos vocês contribuíram para eu chegar neste momento.

Agradeço aos amigos e colegas de profissão Jorge da Silva Pereira e Francis Arthur Seco Prando, por sempre estarem dispostos a me ajudar, mas principalmente por serem exemplos de veterinários.

Agradeço ao Dr. Eduardo Perlmann pela grande contribuição feita para elaboração dos meus trabalhos.

Agradeço aos professores Rogério Ribas Lange, Simone Tostes, José Ricardo Pachaly, Tilde Froes e José Fernando Ibañez, por de alguma forma terem contribuído para o resultado final de meus trabalhos.

Agradeço à Família Schiebel de Curitiba, Natasha Schiebel Brotto, João Guilherme Brotto, Tom Schiebel, Dudu Schiebel, Maria Lucia Schiebel e seu Tunico por todo carinho e suporte que me deram.

Agradeço aos novos amigos de Curitiba, pela ajuda com meus trabalhos e pelas amizades novas que ganhei. Beijos e abraços para: Amália Turner Giannico, Ana Carolina Rodarte, Ana Paula Roberge, André Tavares Somma,

Carlos Amaral, Christiane Montenegro, Daniel Capucho, Erica Pedri, Flávia Biondi, Gustavo Albuquerque, Juliana Kravetz, Juliana Werner, Keysuke Muramatsu, Leandro Lima, Letícia Olbertz, Lenara Gonçalves, Lenita Pessoa, Lew Kan Spranger, Mariza Bortolini, Mayron Tobias da Luz, Roberto Nomura, Silvia Bello e Thiago Ferreira.

Por fim, agradeço à figura fabulosa de meu mestre Fabiano Montiani-Ferreira, pessoa que com certeza fez com que eu evoluísse em muitos aspectos.

## RESUMO

O avanço tecnológico recente e o crescimento da oftalmologia comparada como ciência contribuíram para que diversas doenças oculares fossem mais frequentemente diagnosticadas em animais. Muitas destas doenças foram beneficiadas com estes avanços e começaram a ser melhor entendidas e conduzidas do ponto de vista terapêutico, como a uveíte e a catarata. Todavia, outras doenças ainda apresentam prognóstico sombrio, como o glaucoma e a atrofia progressiva de retina. Dentre estas duas últimas doenças, o glaucoma se destaca por ser uma doença cada vez mais comumente diagnosticada, mas que ainda permanece como um desafio, uma doença oftálmica considerada muito grave e que acomete tanto seres humanos como animais em todas as idades. Suas consequências podem ser devastadoras, quase sempre apresentando risco eminente de cegueira. Particularmente nos cães, que apresentam mais frequentemente o glaucoma secundário, é muito importante se chegar o mais próximo possível da causa primária do glaucoma, para que seja até possível preservar a saúde do olho contralateral e em alguns casos até a vida do paciente, uma vez que tumores intraoculares estão frequentemente envolvidos. Entretanto nem sempre é possível determinar a causa do glaucoma clinicamente. Desta forma, após a enucleação, o envio desses olhos para o serviço da histopatologia torna-se imprescindível. Objetivou-se na presente investigação identificar e elencar os principais achados histológicos em olhos glaucomatosos de cães, elucidando para a importância da formação da membrana fibrovascular (MF), estrutura relacionada à presença de inflamação, formada dentro do olho, e que possui grande importância em muitas doenças intraoculares, principalmente no desenvolvimento do glaucoma. Evidências demonstraram que em muitos casos é possível de saber a causa do glaucoma por meio do exame histopatológico para que seja possível o correto manejo clínico do paciente e ainda que a MF possa ser um achado mais frequente do que a literatura sugere.

Palavras-chave: Cão. Olho. Glaucoma. Histopatologia.

## **ABSTRACT**

Recent technological advances and the growth of comparative ophthalmology as a science form made several different ocular diseases becoming more often diagnosed in animals. Many of these diseases have benefited from these advances and began to be better understood and treated, such as uveitis and cataracts. However, other diseases still have a poor prognosis, such as glaucoma and progressive retinal atrophy. Between the latter two ocular diseases, glaucoma stands out as an increasingly commonly diagnosed disease, but it still remains as an ophthalmic disease considered as a challenge, very serious and it affects both humans and animals at all ages. Its consequences can be devastating, often presenting imminent risk of blindness. Mainly in dogs that most often have secondary glaucoma, it is very important to get as close as possible to the primary cause of the disease, so that it is possible to preserve the health of the contralateral eye and in some cases even the patient's life, once intraocular tumors often are involved. However it is not always possible to determine the primary cause of glaucoma clinically. Thus, after enucleation, sample submission to a histopathology service becomes essential. The objective of this investigation is to identify and rank the main histological findings in glaucomatous eyes of dogs, explaining the importance of the formation of fibrovascular membrane (MF), a structure formed due to the presence of intraocular inflammation, and has great importance in the pathogenesis of many diseases, especially in development of glaucoma. Studies have shown that in many cases it is possible to know the cause of glaucoma through histopathological examination leading to optimal possible clinical management of the disease in each patient and that MF may be more frequent finding than the literature suggests.

Keywords: Dog. Eye. Glaucoma. Histopathology.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – A – Fotomicrografia de um ângulo iridotrabeculocorneano normal proveniente de uma cadela, da raça Rottweiler, de 10 anos. Observar ângulo livre de obstrução (área retangular tracejada) e fenda ciliar normal (asterisco) (OD HE, 2,5 X) (LABOCO). B - Fotomicrografia da região do ângulo iridotrabeculocorneano de uma cadela da raça Dachshund, de 12 anos, apresentando glaucoma primário. Observar continuidade do estroma da íris com a membrana de Descemet, achado histológico patognomônico do glaucoma primário (seta). Notar também dispersão de pigmentos melânicos abaixo, na malha trabecular (OD HE, 20 X) (LABOCO). ..... 28

Figura 2 – Cão, da raça Cocker Spaniel, com 11 anos de idade apresentando glaucoma pigmentar. A – Aspecto clínico do bulbo ocular evidenciando estrias e Haab (setas). Foto gentilmente cedida por Jorge Pereira, diretor do Centro de estudos e pesquisa em oftalmologia veterinária (CEPOV). B -Fotomicrografia evidenciando estrias de Haab. Observar o descolamento de grande parte da membrana de Descemet (seta vermelha) (OS HE, 20 X) (LABOCO). ..... 30

Figura 3 – Cão, SRD, de nove anos com glaucoma secundário à uveíte. A – Aspecto macroscópico do bulbo ocular enucleado, evidenciando a córnea de coloração branco azulada com perda total de sua transparência (área circular tracejada), caracterizando edema corneano (LABOCO). B - Fotomicrografia evidenciando o edema de córnea. Observar todo o estroma anterior corneano com homogeneização de suas fibras de colágeno e de coloração pálida (área elíptica tracejada) (OS HE, 20 X) (LABOCO). ..... 30

Figura 4 – Fotomicrografia de MF obstruindo o ângulo iridotrabeculocorneano (seta) em um cão, da raça Cocker Spaniel que apresentava glaucoma secundário a uma uveíte facogênica. Observar que a formação da MF causou uma sinéquia anterior periférica (adesão da íris com a córnea) (OD HE, 20 X) (LABOCO). ..... 31

Figura 5 – Fotomicrografia evidenciando a atrofia dos processos ciliares (setas) em uma cadela, Lhasa Apso de sete anos que tinha glaucoma secundário a uma uveíte (OD HE, 20 X) (LABOCO). ..... 32

Figura 6 – Cão, SRD de um ano de idade com glaucoma secundário à trauma ocular. A – Aspecto macroscópico do bulbo ocular evidenciando total opacificação da lente (LABOCO). B – Fotomicrografia evidenciando catarata. Observar no córtex degeneração de suas fibras, caracterizada pela formação de glóbulos de Morgagni (setas pretas) e células-bexiga (setas vermelhas). Também há grande área hemorrágica na câmara anterior (hifema) decorrente do trauma (OS HE, 40 X) (LABOCO). ..... 33

Figura 7 – Fotomicrografia de retina evidenciando grande morte das células ganglionares (setas pretas) e atrofia da camada nuclear interna, com intensa diminuição de células bipolares (setas vermelhas) em um cão da raça

Beagle de 10 anos, apresentando glaucoma primário (goniodisgenesia). Observar um descolamento artefactual de retina. (OD HE, 20 X) (LABOCO). ... 33

Figura 8 – Fotomicrografia de atrofia de retina generalizada em um cão da raça Shih-tzu apresentando glaucoma secundário à luxação de lente. Notar que restaram apenas poucos núcleos (setas) indistintos quando comparamos à camada da retina da figura 10 (OS HE, 20 X) (LABOCO)..... 34

Figura 9 – Cão, SRD de 9 anos, apresentando glaucoma secundário à uma grave uveíte (LABOCO). A – Aspecto macroscópico do bulbo ocular evidenciando um descolamento de retina (seta). B - Fotomicrografia de um descolamento patológico de retina (não é artefato de processamento). Observar o descolamento total em formato de “asa-de-gaivota” (setas) (OD HE, 2,5 X) (LABOCO)..... 34

Figura 10 – Fotomicrografia de atrofia do nervo óptico em um cão da raça Cocker Spaniel apresentando glaucoma secundário à uveíte. Observar extensa área central de necrose e malácia e presença de macrófagos (setas) (OD H.E., 40 X) (LABOCO). ..... 35

Figura 11 – Cadela da raça Fox Paulistinha, de 8 anos, apresentando glaucoma secundário a um melanoma uveal. A – Fotografia do fundo de olho evidenciando disco óptico exageradamente escavado (também denominado *cupping*) (círculo tracejado) em outro paciente. Foto gentilmente cedida por Jorge Pereira, diretor do CEPOV. B - Fotomicrografia do disco óptico escavado. Observar que o mesmo não está no mesmo plano que a retina (seta) (OS H.E., 2,5 X) (LABOCO). ..... 35

Figura 12 – A – Aspecto macroscópico de bulbo ocular normal de um cão. (LABOCO) B – Aspecto macroscópico de um bulbo ocular buftálmico de cão com glaucoma crônico. Observar a diferença de tamanho do eixo anteroposterior (barra vermelha). O segmento posterior está muito aumentado em relação ao bulbo ocular normal (barra amarela). Notar também que este bulbo ocular está com o disco óptico escavado (*cupping*) (seta vermelha) (LABOCO). ..... 38

Figura 13 - Bulbo ocular de uma cadela da raça Doberman Pinscher com 16 anos de idade e histórico de neoplasia intraocular. A - Observe a presença de massa pigmentada na íris (setas alaranjadas) (LABOCO). B - Fotomicroscopia do ângulo iridotrabeculocorneano. Note a formação de MF (setas pretas) frente ao melanocitoma que ocorreu na íris (asterisco) (OS HE x 20) (LABOCO). .... 49

Figura 14 – Bulbo ocular que sofreu enucleação de uma cadela sem raça definida com 15 anos de idade e histórico de perfuração ocular com que havia ocorrido há 7 dias (LABOCO). A - Percebe-se ruptura da córnea medindo 5x4mm. B – Fotomicrografia da íris. Note a formação de MF (seta amarela) e infiltrado inflamatório linfocítico-plasmocítico (OD HE x 20) (LABOCO)..... 50

Figura 15 – Bulbo ocular de um cão sem raça definida com aproximadamente nove anos de idade e histórico desconhecido. A - Nota-se vítreo acastanhado, provável hemorragia (confirmada no exame histopatológico), íris espessada e estrutura semelhante à cápsula de lente

(LABOCO). B – Fotomicrografia da íris e córnea. Note a grande quantidade de hemorragia nas câmaras anterior (hifema) e posterior (asteriscos), e formação de MF (setas amarelas), causando sinéquia anterior periférica (OS HE. x 2,5) (LABOCO)..... 51

Figura 16 – Bulbo ocular de um cão da raça Pequinês, 12 anos, com histórico de trauma. A – Nota-se uma úlcera de córnea profunda na região central, medindo 4 mm de diâmetro, responsável por desencadear uma panuveíte. Nota-se edema de córnea e uma aparente sinéquia anterior (LABOCO). B - Fotomicrografia da proliferação fibrovascular na face anterior da íris (OS HE x 20) (LABOCO)..... 51

Figura 17 – Cão, Pastor Belga, 7 anos, acometido com glaucoma crônico há anos. A - Bulbo ocular medindo 33x31x31mm (LABOCO). B - Fotomicrografia do ângulo iridotrabaculocorneano. Observe que a membrana de Descemet faz continuidade com o estroma da íris (asterisco preto), sendo este um achado histológico patognomônico do glaucoma primário. Note a presença da MF (seta preta) (OS HE. x 20) (LABOCO). ..... 52

Figura 18 – Foto macroscópica do bulbo ocular de uma cadela mestiça Rottweiler de 10 anos em corte anteroposterior. A - Observa-se descolamento de retina. B – Fotomicrografia do bulbo ocular (LABOCO). Observa-se proliferação da MF (seta vermelha) advindo do estroma da íris (HE. x 20) (LABOCO)..... 53

Figura 19 - Fotomicrografia do bulbo ocular de uma cadela sem raça definida, com 6 anos de idade, e histórico de persistência da artéria hialóide. Observar a formação de MF (seta amarela) e hemorragia na câmara anterior (hifema) (OD HE. x 20) (LABOCO). ..... 54

Figura 20 – Fotomicrografia evidenciando *ectropion uveae* em cão sem raça definida com 10 anos de idade que apresentava glaucoma primário (goniodisgenesia). Note a formação de MF e consequente *ectropion uveae* (seta preta) (OS HE. x 40) (LABOCO). ..... 55

Figura 21 – Fotomicrografia destacando o *ectropion uveae* em um cão da raça Poodle com 11 anos de idade e histórico de glaucoma secundário à uveíte facogênica e facoclástica. Note a formação de MF (setas amarelas) que se estende para a face posterior da íris, formando *entropion uveae* (asterisco) (OD HE. x 20) (LABOCO). ..... 56

Figura 22 – Fotomicrografia destacando o ângulo iriditrabeculocorneano do olho direito de uma cadela da raça Lhasa Apso com sete anos de idade e histórico de glaucoma secundário à uveíte facogênica. Note a formação da MF (setas pretas) causando sinéquia anterior periférica. Observe também hemorragia na câmara anterior (hifema). É possível observar ainda infiltrado inflamatório purulento (OD, HE. x 20) (LABOCO). ..... 57

Figura 23 – Fotomicrografia destacando a formação fibrosa obstruindo o ângulo iridotrabeculocorneano (setas) no bulbo ocular de cadela sem raça definida com oito anos de idade e histórico de Schwannoma de cães de olhos azuis (SCTBED). (OS HE. x 2,5) (LABOCO)..... 58

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Causas encontradas como responsáveis pelo desenvolvimento do glaucoma secundário ..... 28

Tabela 2 - Causas observadas do glaucoma em 30 bulbos oculares de cães e os principais achados histológicos compreendendo tanto os glaucomas primários como os secundários..... 29

Tabela 3- Relação da média da medida das córneas e dos eixos dos bulbos oculares com as causas para o desenvolvimento do glaucoma ..... 29

Tabela 4 – Percentual da presença da membrana fibrovascular nas principais localizações intraoculares de 69 bulbos oculares dentro da casuística do LABOCO dentre o período de maio de 2010 a novembro de 2013, totalizando 69 bulbos oculares. .... 48

Tabela 5 – Percentual dos principais achados histológicos associados à formação da membrana fibrovascular em 69 bulbos oculares de cães dentro da casuística do LABOCO. .... 58

## LISTA DE ABREVIATURAS

µm – Micrometros

AO – Ambos os olhos

*et al – et alii* (e outros)

FVM – Fibrovascular membrane

HE – Hematoxilina eosina

MF – Membrana fibrovascular

mm – Milímetros

n. – Número

nº- Número

OD – *oculum dexter* (olho direito)

OS – *oculum sinister* (olho esquerdo)

PIO – Pressão intraocular

SRD – Sem raça definida

p. – Página

v. – Volume

VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular

## **LISTA DE SIGLAS**

LABOCO – Laboratório de Oftalmologia Comparada

UFPR – Universidade Federal do Paraná

CEPOV – Centro de Estudos e Pesquisa em Oftalmologia Veterinária

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	18
2	OBJETIVO .....	22
3	Principais achados histológicos encontrados em olhos buftálmicos de cães submetidos a um serviço de patologia ocular no período entre 2010 e 2013 23	
3.1	Resumo .....	23
3.2	Abstract .....	23
3.3	INTRODUÇÃO .....	24
3.4	MATERIAL E MÉTODOS .....	25
3.5	RESULTADOS .....	26
3.6	DISCUSSÃO .....	36
3.7	CONCLUSÃO.....	40
3.8	REFERÊNCIAS.....	41
4	Considerações sobre a formação da membrana fibrovascular EM bulbos oculares de cães.....	43
4.1	Resumo .....	43
4.2	Abstract .....	43
4.3	Introdução .....	44
4.4	Fisiopatologia da membrana fibrovascular .....	45
4.5	Localização intraocular mais frequente .....	46
4.6	Características histológicas.....	46
4.7	Alguns exemplos de casos clínicos com formação da membrana fibrovascular.....	48
4.7.1	Neoplasia Intraocular .....	48
4.7.2	Perfuração ocular.....	49
4.7.3	Uveíte .....	50

4.7.4	Glaucoma Crônico .....	51
4.7.5	Descolamento de Retina.....	52
4.8	Achados histológicos decorrentes da proliferação da membrana fibrovascular.....	53
4.8.1	Hifema .....	53
4.8.2	<i>Ectropion uveae</i> ou ectrópio da úvea.....	54
4.8.3	<i>Entropion uveae</i> ou entrópio da úvea .....	55
4.8.4	Sinéquia Anterior .....	56
4.8.5	Glaucoma .....	57
4.9	Considerações finais .....	59
4.10	Referências.....	59
5	ANEXO .....	62
	VITA.....	62

## 1 INTRODUÇÃO

A medicina veterinária está em constante evolução, exigindo, assim, o desenvolvimento de diversas especialidades dentro da clínica e da cirurgia dos animais de companhia. Nos últimos anos a oftalmologia veterinária apresentou grande avanço no Brasil, aumentando assim a procura pelo serviço desta especialidade.

Apesar desse desenvolvimento, ainda há muito que aprender sobre as diversas doenças oftálmicas que acometem os animais. Uma delas é o glaucoma, uma doença grave que acarreta danos permanentes ao nervo óptico e à retina, em decorrência do aumento excessivo da pressão intraocular (PIO). Sem o correto tratamento, a cegueira torna-se inevitável e de progressão rápida.

O glaucoma pode ser classificado de acordo com sua origem em primário ou secundário. O glaucoma primário geralmente está associado à má formação do ângulo iridotrabeculocorneano (goniodisgenesia), estrutura responsável pela drenagem do humor aquoso, líquido que nutre as estruturas intraoculares. O glaucoma secundário pode ter diversas causas envolvidas, em todas as formas identificadas em cães há obstrução do fluxo intraocular do humor aquoso, seja por obstrução do espaço pupilar ou do ângulo iridotrabeculocorneano, conseqüentemente, em qualquer que seja a causa, não ocorre drenagem do humor aquoso, aumentando assim a PIO.

Os cães são muito mais acometidos pelo glaucoma do que os gatos. Trata-se da maior causa de enucleação (remoção cirúrgica do bulbo ocular) da espécie, cursando sempre com muita dor ocular. Existem diversas raças caninas que possuem predisposição genética para desenvolver o glaucoma (glaucoma primário). Além disso, cães acometidos por diversas doenças oculares que cursam com inflamação desses tecidos (uveítes, tumores intraoculares, traumas, dentre outras), podem desenvolver glaucoma secundário. O grande problema do glaucoma nesta espécie é o curso rápido com que a doença progride aliada ao diagnóstico quase sempre tardio.

Muitos olhos glaucomatosos, independente da terapia instituída pelo clínico ou mesmo pelo especialista, tendem evoluir para a instalação de quadro de buftalmia, aumento do volume do bulbo ocular, ocasionado pelo aumento da

PIO, estirando a túnica fibrosa do olho (camada mais superficial do olho). Em grande número de casos a verdadeira causa da evolução do glaucoma passa de forma obscura pelo Médico Veterinário. Como exemplo, em casos de goniodigenesia, acúmulo de restos celulares na região do ângulo iridotrabeculocorneano, formação de neoplasias discretas na base da úvea, nem sempre a causa primária do glaucoma é identificada clinicamente. Em determinadas situações o paciente já é encaminhado apresentando glaucoma com buftalmia, com intensa inflamação ocular e opacidade dos meios transparentes, limitando o exame clínico oftálmico, impossibilitando assim muitas vezes de se chegar ao diagnóstico final.

Outra condição que pode acarretar no desenvolvimento ou agravamento do glaucoma é a formação da membrana fibrovascular (MF), que pode obstruir o ângulo iridotrabeculocorneano. Esta estrutura é composta por componente fibroso e vascular, podendo proliferar em qualquer região do bulbo ocular, por intermédio de citocinas (mediadores inflamatórios) em resposta a algum tipo de agressão tecidual. Apesar de ter sido de certa forma negligenciada nas discussões clínicas de oftalmologia, acreditamos que a MF é um achado histológico muito mais comum do que se espera, conseqüentemente possuindo grande importância no desenvolvimento do glaucoma secundário, neste caso também chamado de neovascular.

Pode-se indagar a validade da manutenção de olhos glaucomatosos que estejam buftálmicos, pois nesta condição o bulbo ocular está mais fino e fragilizado, eventuais lesões como úlceras de córnea se tornam de difícil tratamento e, nas fases iniciais, o animal sente muita dor. Isso tudo sem contar que quando o glaucoma atinge o estágio de buftalmia, o olho está irreversivelmente cego. O Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO) recomenda a enucleação seguida de encaminhamento para o exame histopatológico.

Existem algumas alternativas de cunho paliativo, que só melhoram o lado estético da condição buftálmica e que podem ser utilizados por oftalmologistas, o uso de próteses e a ablação farmacológica.

Na ausência do diagnóstico histopatológico de neoplasia, pode se proceder à evisceração do bulbo ocular (remoção do conteúdo intraocular, deixando apenas a túnica fibrosa intacta). Tal manobra possibilita que uma

prótese intraocular, geralmente de silicone seja colocada. Todavia, o implante de silicone não é isento de possíveis complicações. Úlceras corneanas, opacidade extrema da córnea, crescimento bacteriano ao redor do implante, deiscência dos pontos e perda do implante são complicações relativamente comuns. Vale aqui lembrar que todas são complicações que podem ocorrer em um bulbo ocular irreversivelmente cego e que o aspecto estético foi um pedido do proprietário e não, obviamente, do paciente. A ablação farmacológica do corpo ciliar é o nome dado ao procedimento pelo qual o corpo vítreo sofre injeção com fármacos (dexametasona e gentamicina) para promoção da destruição do corpo ciliar. Por se tratar da estrutura responsável pela produção do humor aquoso, o olho vai sofrendo atrofia de suas estruturas intraoculares. Entretanto, a ablação farmacológica é dolorosa e comumente falha, devendo ser repetida uma ou duas vezes. A gentamicina é sabidamente nefrotóxica e ototóxica. Por fim, a ablação farmacológica já foi identificada como causa da formação de sarcomas intraoculares em gatos.

Em contrapartida, o exame histopatológico de olhos buftálmicos pode ser uma fonte de informações para o clínico e para o próprio patologista, uma vez que irá aumentar sua casuística e, assim, sua experiência. Outro fator relevante que torna ainda mais importante a análise histopatológica nestes casos é a possibilidade de envolvimento de doenças sistêmicas, o que já interfere na condição geral do paciente, pois estas podem acarretar riscos para o mesmo. O envolvimento de tumores primários ou metastáticos, doenças infecciosas, inflamações crônicas podem ser também identificados com a ferramenta da histopatologia. Nos casos dos glaucomas primários, uma vez confirmado pela histopatologia, pode ser de grande valia para o clínico no manejo do olho contra lateral, pois normalmente a doença primária acomete ambos os olhos. No Brasil, tal levantamento de lesões histopatológicas de bulbos oculares buftálmicos é ainda inédito. Tais investigações trarão informações epidemiológicas importantes da casuística nacional.

O presente capítulo (capítulo 1) discorre sobre um levantamento dos principais achados histopatológicos em 30 olhos buftálmicos de cães examinados no Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO) da UFPR, que será submetido à revista: Clínica Veterinária.

O capítulo 2 discute os achados histológicos associados à presença de MF, assim como faz considerações quanto a sua etiologia e fisiopatologia, utilizando também a casuística do LABOCO. Este capítulo será submetido à revista: MedVep.

## **2 OBJETIVO**

Identificar, elencar e alertar sobre os principais achados histológicos encontrados em olhos glaucomatosos buftálmicos de cães, examinados no serviço de patologia ocular do LABOCO no período compreendido entre Maio de 2010 a novembro de 2013.

Elucidar para os clínicos e oftalmologistas veterinários a importância da MF em cães, que é pouco discutida na literatura nacional e discutir sobre as principais doenças que possam estar envolvidas em sua formação, utilizando a casuística do LABOCO no período compreendido entre maio de 2010 a novembro de 2013.

### 3 PRINCIPAIS ACHADOS HISTOLÓGICOS ENCONTRADOS EM OLHOS BUFTÁLMICOS DE CÃES SUBMETIDOS A UM SERVIÇO DE PATOLOGIA OCULAR NO PERÍODO ENTRE 2010 E 2013

*Most important histologic findings in canine buphthalmic eyeballs submitted to an ocular pathology service between 2010 and 2013*

#### 3.1 Resumo

O objetivo do estudo foi identificar e elencar os principais achados histológicos encontrados em 30 bulbos oculares buftálmicos de cães. Dos 30 bulbos oculares 25 apresentaram glaucoma secundário e cinco deles glaucoma primário. As seguintes causas foram responsáveis pelo desenvolvimento do glaucoma secundário: neoplasia intraocular, uveíte, luxação de lente, deposição de pigmentos melânicos e trauma. Dos bulbos oculares examinados, seis apresentaram estrias de Haab, 24 edema de córnea, 15 membrana fibrovascular (MF), 22 atrofia do corpo ciliar, 14 catarata, 27 morte das células ganglionares da retina, 25 atrofia de retina, 20 descolamento de retina, 22 atrofia do disco óptico e dez escavação do disco óptico (*cupping*). O glaucoma primário acometeu raças diferentes daquelas mais descritas na literatura. As neoplasias intraoculares e uveítes possuem uma importância maior que o esperado e a MF é uma condição importante para o desenvolvimento do glaucoma secundário.

Palavra-chaves: Cão, glaucoma, histopatologia

#### 3.2 Abstract

The purpose of this study is to identify and list the most important histological findings in 30 buphthalmic eyeballs of dogs. Twenty five of 30 eyeballs had secondary glaucoma and five, primary glaucoma. The following causes were responsible for the development of secondary glaucoma: intraocular neoplasia, uveitis, lens luxation, deposition of melanin pigments and trauma. Of the eyeballs examined, six had Haab`s striae, 24 had corneal edema, 15 showed fibrovascular membrane (FVM), 22 showed atrophy of the ciliary body, 14 had cataracts, 27 showed death on retinal ganglion cells, 25 had retinal atrophy, 20 showed retinal detachment, 22 showed atrophy of the optic disc and ten had optic disc cupping. In Brazil, primary glaucomas can occur in breeds not commonly cited in the literature. Intraocular neoplasms and uveitis have a greater importance than expected and MF is an important condition for the development of glaucoma

Keywords: Dog, glaucoma, histopathology

### 3.3 INTRODUÇÃO

O glaucoma é considerado a maior causa de enucleação de olhos de cães (STROM *et al*, 2011) sendo considerada uma enfermidade oftálmica multifatorial muito importante, possuindo alta incidência em cães de diversas raças, ocasionado pelo aumento da pressão intraocular (PIO), que por sua vez gera lesões ao nervo óptico levando o animal à cegueira. Quando a doença atinge a cronicidade, o bulbo ocular torna-se buftálmico, ou seja, o mesmo fica distendido, dolorido e irreversivelmente cego (MARTIN, 1995; GELLAT, 1999).

O glaucoma pode ser classificado como: primário, secundário (mais comum) ou congênito (GELLAT, 1999; DUBIELZIG *et al*, 2010). O glaucoma primário ocorre em indivíduos que não possuem doenças oculares prévias, podendo ser bilateral e hereditário (REILLY *et al*, 2005). A causa mais comum deste tipo de glaucoma no cão é denominada goniodisgenesia ou displasia do ligamento pectinado, sendo uma alteração congênita das estruturas do ângulo iridotrabeculocorneano e do sistema de drenagem do humor aquoso (GELLAT, 1999; DUBIELZIG *et al*, 2010), resultado da falha na formação do tecido uveal que abrange a área dos ligamentos pectinados (GELLAT, 1999). O achado histopatológico mais comum da goniodisgenesia é a extensão do estroma da base da íris com a ramificação da membrana de Descemet (DUBIELZIG *et al*, 2010; REILLY *et al*, 2005). Já o glaucoma secundário pode se desenvolver após diversas enfermidades, sendo as principais: neoplasias intraoculares, luxações e subluxações de lente, cataratas, uveítes, traumas e complicações pós-operatórias (GELLAT, 1999; WILCOCK & PEIFFER, 1987; TURNER, 2010; OLBERTZ *et al*, 2010). Outras causas como deposição de pigmentos melânicos, hemácias e restos celulares obstruindo o ângulo iridotrabeculocorneano podem estar envolvidas (WILCOCK & PEIFFER, 1987; Turner, 2010; OLBERTZ *et al*, 2010). A enucleação seguida de detalhada análise histopatológica do bulbo ocular possibilita a extração de informações que podem se tornar muito importantes considerando o olho contralateral e até mesmo o diagnóstico de doenças sistêmicas concomitantes (GELLAT, 1999; OLBERTZ *et al*, 2010).

Quando o bulbo ocular se torna buftálmico, decorrente da hipertensão ocular crônica, invariavelmente o paciente já está cego. Com a cronicidade, várias alterações histopatológicas podem estar presentes no bulbo ocular, tais

como, edema de córnea (TURNER, 2010; WILCOCK, 2007), estrias de Haab (fraturas da Membrana de Descemet) (DUBIELZIG *et al*, 2010), membrana fibrovascular (MF) (DUBIELZIG *et al*, 2010; PEIFFER *et al*, 1990), atrofia do corpo ciliar (DUBIELZIG *et al*, 2010), catarata (WILCOCK, 1987; SAUNDERS & RUBIN, 1975), morte das células ganglionares (DUBIELZIG *et al*, 2010), atrofia de retina (DUBIELZIG *et al*, 2010; SAUNDERS & RUBIN, 1975), descolamento de retina, atrofia do nervo óptico (DUBIELZIG *et al*, 2010), escavação ou *cupping* do disco óptico (DUBIELZIG *et al*, 2010; SAUNDERS & RUBIN, 1975). Clinicamente, neste estágio de cronicidade os bulbos oculares podem apresentar-se doloridos e suscetíveis a perfurações devido à exposição da córnea causada pela própria buftalmia. Tal exposição leva ainda a uma alteração de distribuição do filme lacrimal que pode levar ao ressecamento da córnea (ceratite de exposição) acompanhada ou não da incapacidade de fechar as pálpebras (lagofthalmia) (GELLAT, 1999).

Deste modo, o objetivo do presente estudo foi identificar, elencar e alertar sobre os principais achados histológicos encontrados em olhos glaucomatosos buftálmicos de cães, examinados em um serviço de patologia ocular.

### **3.4 MATERIAL E MÉTODOS**

A investigação consistiu em realizar análise histopatológica rotineira de 30 bulbos oculares buftálmicos de cães no período compreendido entre Maio de 2010 a novembro de 2013 no Laboratório de Oftalmologia Comparada da Universidade Federal do Paraná (UFPR) (LABOCO-UFPR). As amostras foram provenientes dos estados do Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

Todo o processo histotécnico para elaboração da lâmina foi realizado de acordo com a literatura (DUBIELZIG *et al*, 2010). De modo breve, os procedimentos envolvidos serão descritos a seguir. Os bulbos oculares submetidos ao LABOCO receberam injeção de formol a 10% na câmara vítrea de 0,3 a 0,4ml por uma agulha de 24g acoplada em uma seringa de 1 mL no momento da enucleação ou exenteração. Depois deste procedimento, os bulbos oculares foram enviados em solução de formol a 10% na proporção de volume da amostra e formol de 1:20 para o LABOCO-UFPR. Os bulbos oculares que

não receberam injeção com formol na câmara vítrea no momento de sua remoção cirúrgica foram injetados no momento do recebimento da amostra. Os olhos tiveram várias dimensões mensuradas por paquímetro: eixo anteroposterior, laterolateral e dorsoventral. O diâmetro das córneas também foi medido, tanto vertical como horizontalmente. Após isso foi realizada a descrição macroscópica das estruturas bulbares fixadas antes dos cortes. O corte do bulbo ocular foi realizado em duas etapas. A primeira etapa foi determinada pelo corte perpendicular à artéria ciliar e paralelo ao nervo óptico. Logo em seguida foi realizada análise macroscópica das estruturas internas de cada bulbo ocular. Após esta etapa ocorreu o segundo corte em uma das duas peças oriundas do primeiro corte, sendo que tal peça foi então desidratada em concentrações crescentes de álcool: 70%, 80%, 95% e 100%, tratados com xilol e depois embebidos e incluídos em parafina. Em seguida foram cortados em fatias de 3 a 5 micrômetros, corados pela hematoxilina-eosina (HE) e cobertos com lamínula para elaboração da lâmina para microscopia. Com o resultado do exame histopatológico de cada bulbo ocular, foi realizado levantamento de todas as lesões observadas na investigação e análise estatística empregando o Teste Exato de Fisher (valores de  $P < 0,05$  foram considerados significativos) para avaliar quais causas para o desenvolvimento do glaucoma secundário foram mais frequentemente encontradas em bulbos oculares glaucomatosos buftálmicos.

### **3.5 RESULTADOS**

De um total de 87 bulbos oculares de cães que sofreram enucleação e foram submetidos ao LABOCO da UFPR, glaucoma acompanhado de buftalmia foi diagnosticado em 30 deles, o que corresponde a 34,48% dos casos. Destes casos, 25 deles (83,33%) foram diagnosticados como glaucoma secundário, enquanto cinco (16,66%) demonstravam achados compatíveis com glaucoma primário (figura 1). As raças acometidas pelo glaucoma primário neste estudo foram dois Beagles e um indivíduo de cada uma das seguintes raças: Dachshund e Pastor Belga, ainda um animal sem raça definida (SRD). Foram listadas como causas para o desenvolvimento de glaucoma secundário as seguintes condições: uveíte, luxação de lente, presença de pigmentos melânicos na região do ângulo iridotrabeculocorneano, traumas, melanoma intraocular,

melanocitoma uveal, adenocarcinoma iridociliar e leucemia mielóide. Uma descrição numérica destas causas pode ser encontrada na tabela 2. A descrição dos achados histopatológicos destes bulbos oculares pode ser encontrada na tabela 3. A relação da média da medida das córneas e dos eixos dos bulbos oculares com as causas para o desenvolvimento do glaucoma está descrita na tabela 4.

Dos 30 bulbos oculares examinados, seis (20%) apresentaram estrias de Haab (figura 5), 24 (80%) apresentaram edema de córnea (figura 6), 15 (50%) apresentaram MF (figura 7), 22 (73,33%) apresentaram atrofia do corpo ciliar (figura 8), 14 (46,66%) apresentaram catarata (figura 9), 27 (90%) apresentaram morte das células ganglionares da retina (figura 10), 25 (83,33%) apresentaram atrofia de retina (figura 11), 20 (66,66 %) apresentaram descolamento de retina (figura 12), 22 (73,33%) apresentaram atrofia do disco óptico (figura 13) e 10 (33,33%) apresentaram escavação (*cupping*) do disco óptico (figura 14).

Não houve diferença significativa entre a porcentagem de neoplasias intraoculares e uveítes ( $P=0,37$ ). Todavia, existiu diferença significativa entre o número de neoplasias e as demais causas de glaucoma secundário ( $P<0,05$ ). Embora haja aparente diferença numérica, a uveíte só foi uma causa de glaucoma secundário mais significativa do ponto de vista estatístico do que a luxação de lente ( $P=0,03$ ).

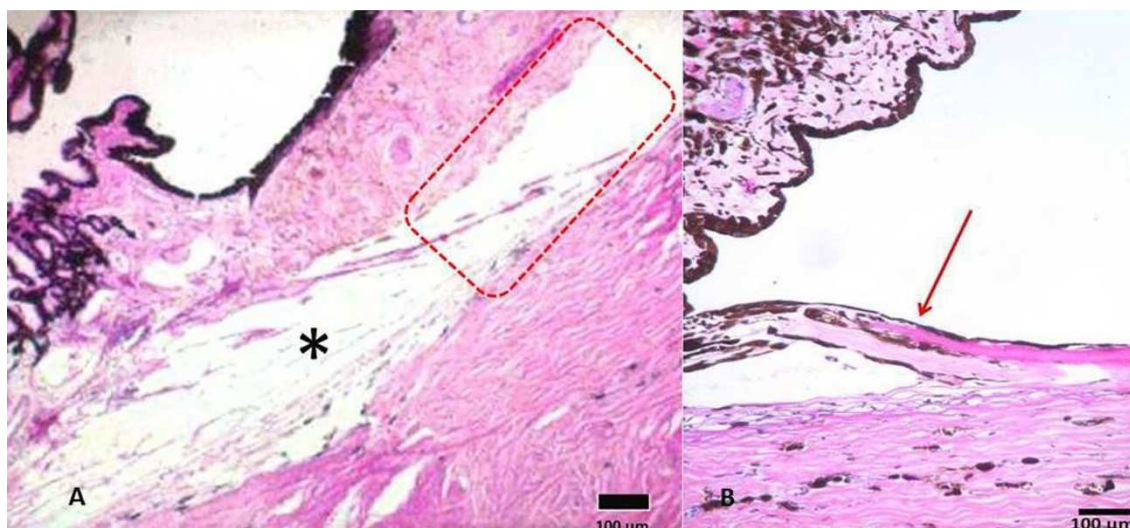


Figura 1 – A – Fotomicrografia de um ângulo iridotrabeculocorneano normal proveniente de uma cadela, da raça Rottweiler, de 10 anos. Observar ângulo livre de obstrução (área retangular tracejada) e fenda ciliar normal (asterisco) (OD HE, 2,5 X) (LABOCO). B - Fotomicrografia da região do ângulo iridotrabeculocorneano de uma cadela da raça Dachshund, de 12 anos, apresentando glaucoma primário. Observar continuidade do estroma da íris com a membrana de Descemet, achado histológico patognomônico do glaucoma primário (seta). Notar também dispersão de pigmentos melânicos abaixo, na malha trabecular (OD HE, 20 X) (LABOCO).

Tabela 1 - Causas encontradas como responsáveis pelo desenvolvimento do glaucoma secundário

CAUSAS DE GLAUCOMA SECUNDÁRIO	NÚMERO DE BULBOS OCULARES
<b>Neoplasias intraoculares</b>	<b>11</b>
Melanoma uveal	(4)
Melanocitoma uveal	(4)
Adenocarcinoma iridociliar	(2)
Leucemia mielóide	(1)
<b>Uveíte</b>	<b>8</b>
<b>Luxação de lente</b>	<b>1</b>
<b>Pigmentos melânicos obstruindo o ângulo iridotrabeculocorneano</b>	<b>3</b>
<b>Traumas</b>	<b>2</b>
<b>Total</b>	<b>25</b>

Tabela 2 - Causas observadas do glaucoma em 30 bulbos oculares de cães e os principais achados histológicos compreendendo tanto os glaucomas primários como os secundários

CAUSAS OBSERVADAS PARA DESENVOLVIMENTO DO GLAUCOMA	ACHADOS HISTOLÓGICOS									
	Fraturas da Membrana de Descemet	Edema de córnea	MF	Atrofia ciliar	Catarata	Morte das células ganglionares da retina	Atrofia de retina	Descolamento de retina	Atrofia do disco óptico	Escavação do disco óptico (cupping)
Uveíte	2	6	4	5	4	7	6	6	4	4
Luxação de lente	-	1	1	-	1	1	1	1	1	-
Presença de pigmentos melânicos	1	3	2	3	2	3	3	1	2	2
Traumas	-	1	1	1	2	2	1	1	-	-
Melanoma	-	2	2	2	-	2	2	1	3	1
Melanocitoma uveal	1	3	1	3	3	4	4	2	4	-
Adenocarcinoma iridociliar	-	2	1	2	-	2	2	2	2	-
Leucemia mielóide	-	1	1	1	-	1	1	1	1	-
Goniodisgenesia	2	5	2	5	2	5	5	5	5	3
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>24</b>	<b>15</b>	<b>22</b>	<b>14</b>	<b>27</b>	<b>25</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>10</b>

Tabela 3- Relação da média da medida das córneas e dos eixos dos bulbos oculares com as causas para o desenvolvimento do glaucoma

CAUSAS DO GLAUCOMA	MÉDIA DA MEDIDA DOS DIÂMETROS DAS CÔRNEAS (HORIZONTAL X VERTICAL)	MÉDIA DAS MEDIDAS DOS EIXOS (AXIAL X DORSO VENTRAL X LATERO LATERAL)
<b>Neoplasias intraoculares</b>	<b>16,4 x 15,1 mm</b>	<b>27,1 x 25,6 x 26 mm</b>
Melanoma uveal	13,5 x 11,8 mm	31,5 x 27,8 x 27,7 mm
Melanocitoma uveal	18,6 x 16,3 mm	23,2 x 23 x 24,2 mm
Adenocarcinoma iridociliar	16,5 x 15mm	26 x 24,5 x 26 mm
Leucemia mielóide	18 x 16 mm	23 x 23 x 22 mm
<b>Uveíte</b>	<b>16,1 x 15 mm</b>	<b>23,1 x 22,8 x 22,3 mm</b>
<b>Luxação de lente</b>	<b>18 x 17 mm</b>	<b>28 x 23 x 22 mm</b>
<b>Pigmentos melânicos obstruindo o ângulo iridotrabeculocorneano</b>	<b>16,5 x 16,1 mm</b>	<b>24 x 23 x 21,3 mm</b>
<b>Traumas</b>	<b>19,5 x 17,5 mm</b>	<b>26,5 x 23 x 18 mm</b>
<b>Goniodisgenesia</b>	<b>18,8 x 17,2 mm</b>	<b>26,4 x 24,8 x 24,8 mm</b>
<b>Total</b>	<b>17 x 15,8 mm</b>	<b>25,5 x 24,1 x 23,6</b>

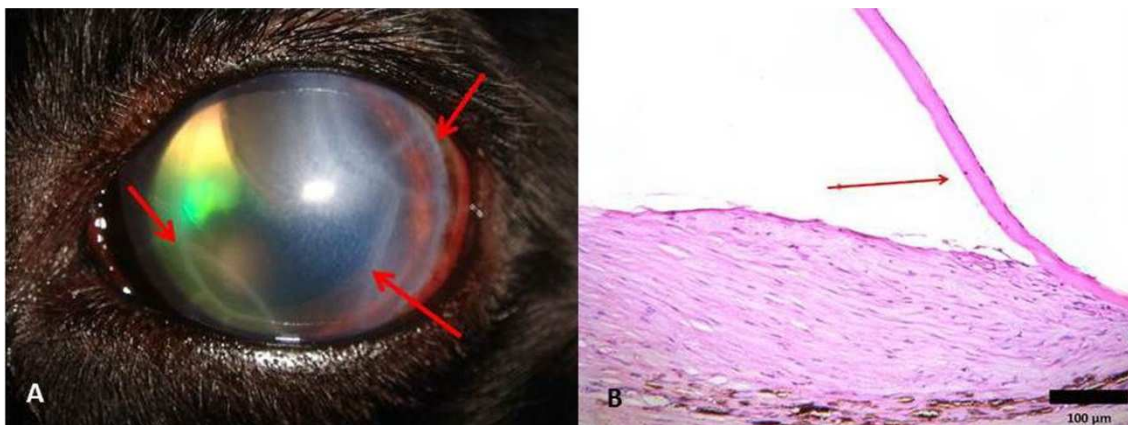


Figura 2 – Cão, da raça Cocker Spaniel, com 11 anos de idade apresentando glaucoma pigmentar. A – Aspecto clínico do bulbo ocular evidenciando estrias e Haab (setas). Foto gentilmente cedida por Jorge Pereira, diretor do Centro de estudos e pesquisa em oftalmologia veterinária (CEPOV). B -Fotomicrografia evidenciando estrias de Haab. Observar o descolamento de grande parte da membrana de Descemet (seta vermelha) (OS HE, 20 X) (LABOCO).

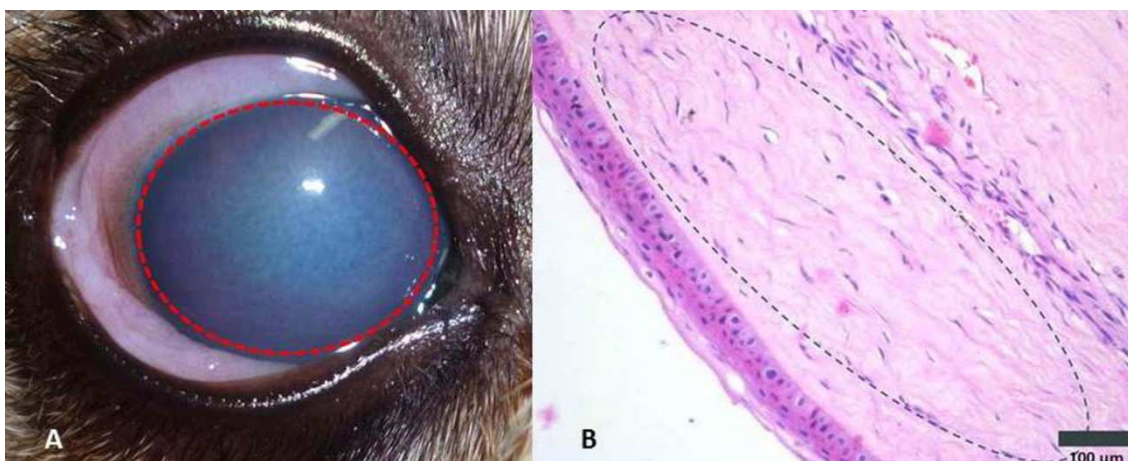


Figura 3 – Cão, SRD, de nove anos com glaucoma secundário à uveíte. A – Aspecto macroscópico do bulbo ocular enucleado, evidenciando a córnea de coloração branco azulada com perda total de sua transparência (área circular tracejada), caracterizando edema corneano (LABOCO). B - Fotomicrografia evidenciando o edema de córnea. Observar todo o estroma anterior corneano com homogeneização de suas fibras de colágeno e de coloração pálida (área elíptica tracejada) (OS HE, 20 X) (LABOCO).



Figura 4 – Fotomicrografia de MF obstruindo o ângulo iridotrabeculocorneano (seta) em um cão, da raça Cocker Spaniel que apresentava glaucoma secundário a uma uveíte facogênica. Observar que a formação da MF causou uma sinéquia anterior periférica (adesão da íris com a córnea) (OD HE, 20 X) (LABOCO).

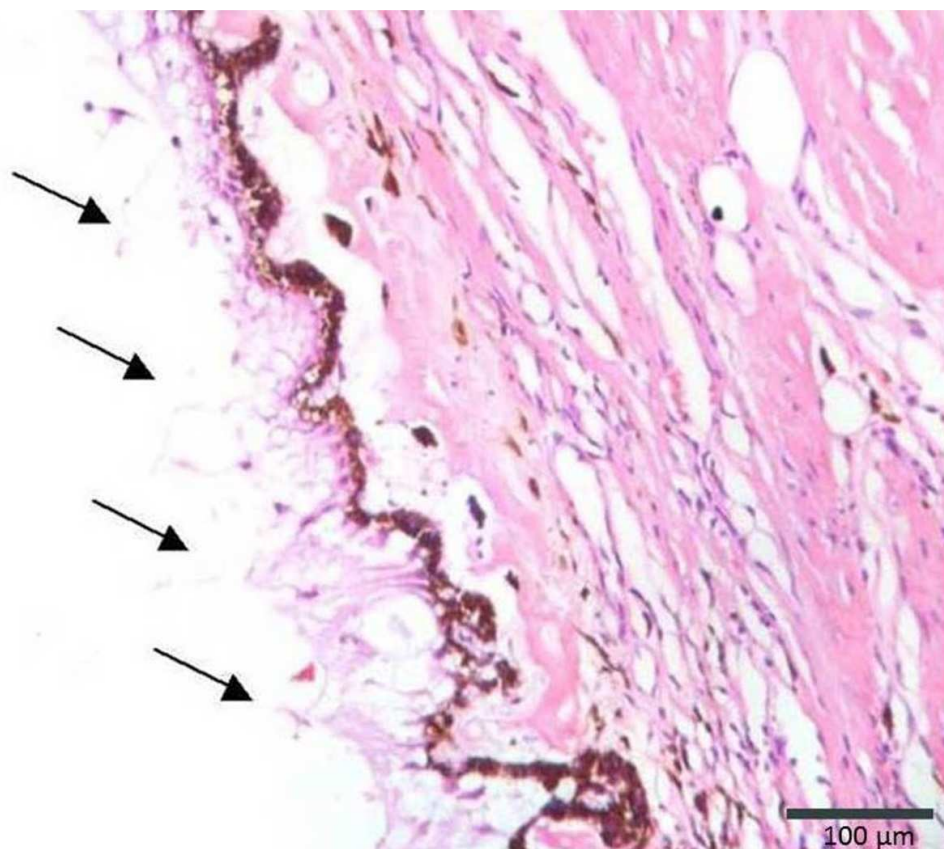


Figura 5 – Fotomicrografia evidenciando a atrofia dos processos ciliares (setas) em uma cadela, Lhasa Apso de sete anos que tinha glaucoma secundário a uma uveíte (OD HE, 20 X) (LABOCO).

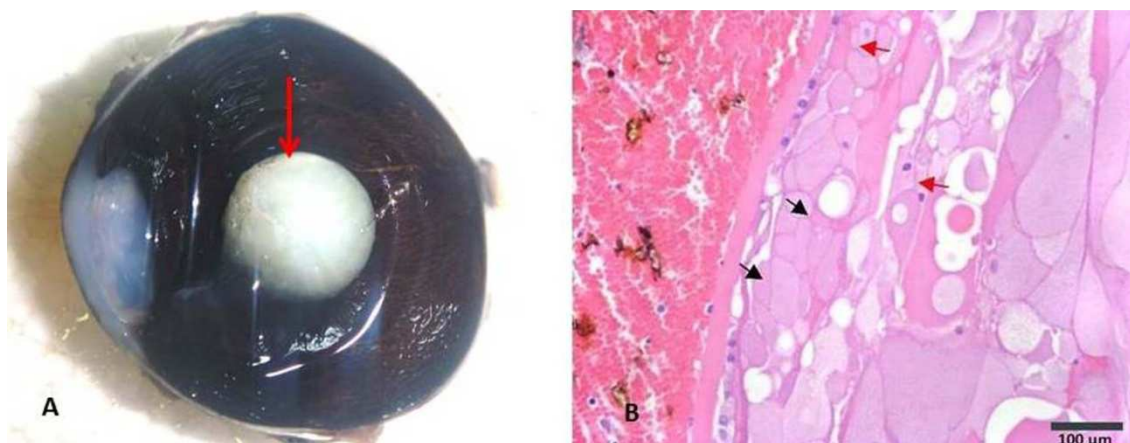


Figura 6 – Cão, SRD de um ano de idade com glaucoma secundário à trauma ocular. A – Aspecto macroscópico do bulbo ocular evidenciando total opacificação da lente (LABOCO). B – Fotomicrografia evidenciando catarata. Observar no córtex degeneração de suas fibras, caracterizada pela formação de glóbulos de Morgagni (setas pretas) e células-bexiga (setas vermelhas). Também há grande área hemorrágica na câmara anterior (hifema) decorrente do trauma (OS HE, 40 X) (LABOCO).

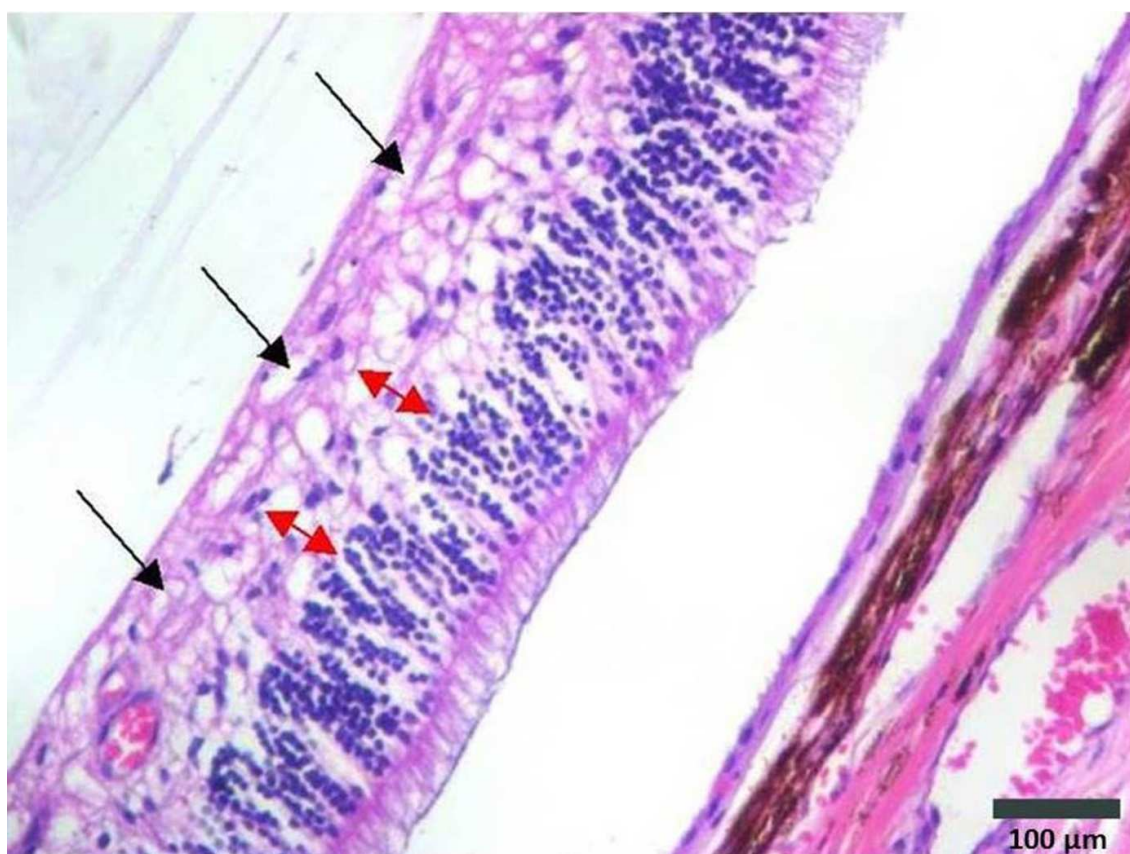


Figura 7 – Fotomicrografia de retina evidenciando grande morte das células ganglionares (setas pretas) e atrofia da camada nuclear interna, com intensa diminuição de células bipolares (setas vermelhas) em um cão da raça Beagle de 10 anos, apresentando glaucoma primário (goniodisgenesia). Observar um descolamento artefactual de retina. (OD HE, 20 X) (LABOCO).

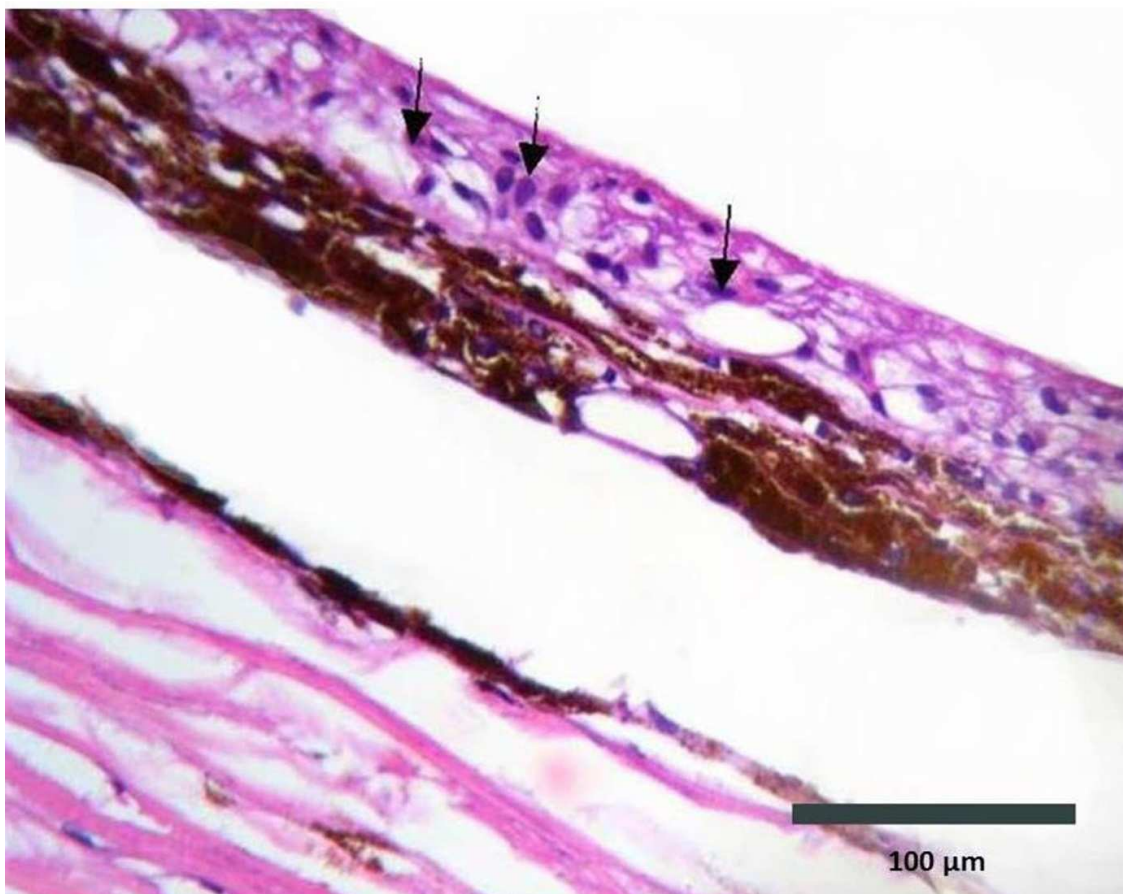


Figura 8 – Fotomicrografia de atrofia de retina generalizada em um cão da raça Shih-tzu apresentando glaucoma secundário à luxação de lente. Notar que restaram apenas poucos núcleos (setas) indistintos quando comparamos à camada da retina da figura 10 (OS HE, 20 X) (LABOCO).

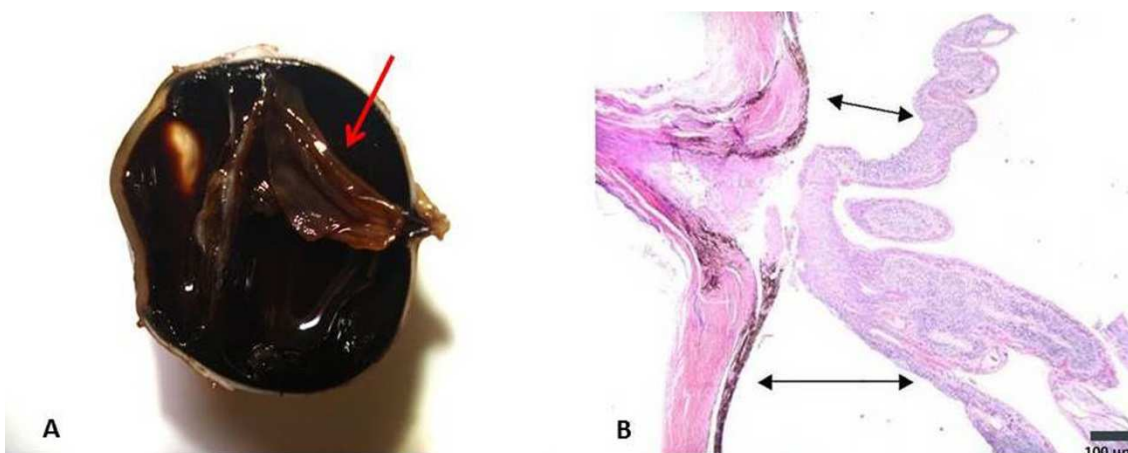


Figura 9 – Cão, SRD de 9 anos, apresentando glaucoma secundário à uma grave uveíte (LABOCO). A – Aspecto macroscópico do bulbo ocular evidenciando um descolamento de retina (seta). B - Fotomicrografia de um descolamento patológico de retina (não é artefato de processamento). Observar o descolamento total em formato de “asa-de-gaivota” (setas) (OD HE, 2,5 X) (LABOCO).

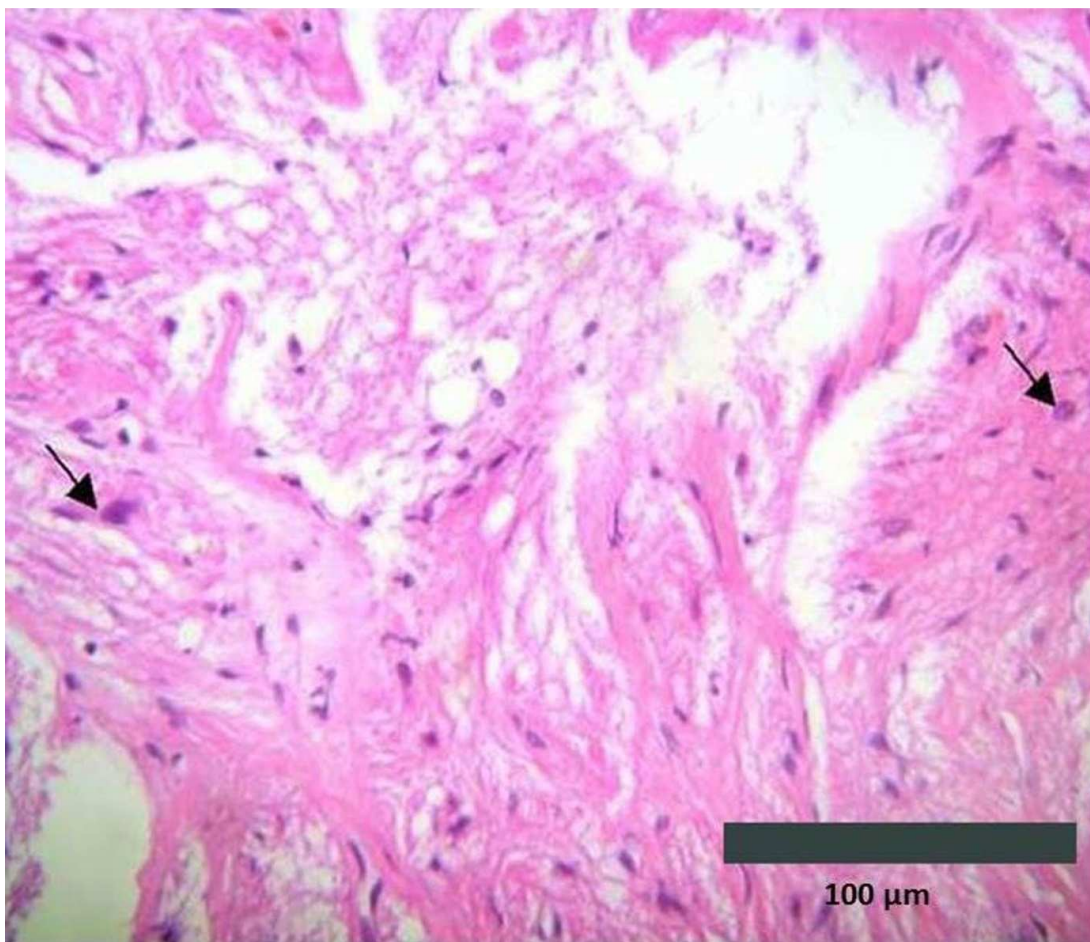


Figura 10 – Fotomicrografia de atrofia do nervo óptico em um cão da raça Cocker Spaniel apresentando glaucoma secundário à uveíte. Observar extensa área central de necrose e malácia e presença de macrófagos (setas) (OD H.E., 40 X) (LABOCO).

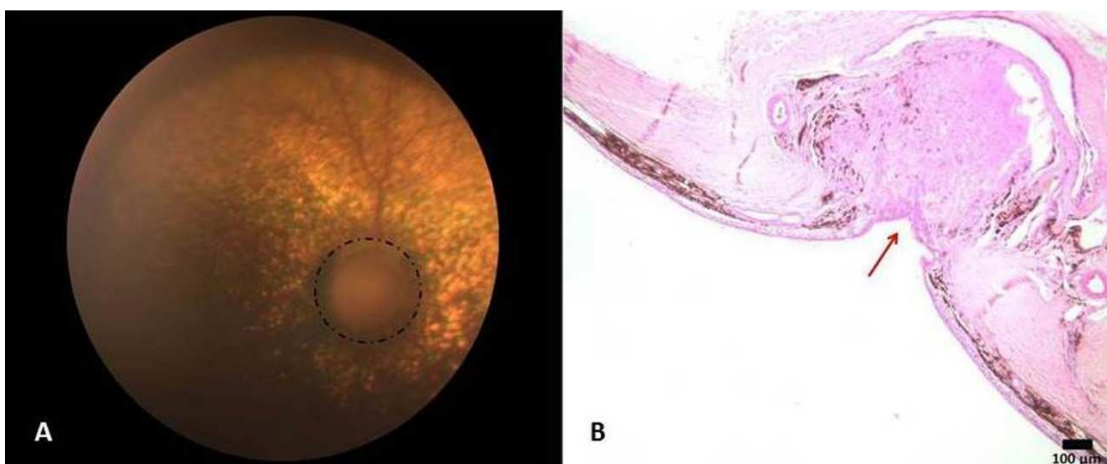


Figura 11 – Cadela da raça Fox Paulistinha, de 8 anos, apresentando glaucoma secundário a um melanoma uveal. A – Fotografia do fundo de olho evidenciando disco óptico exageradamente escavado (também denominado *cupping*) (círculo tracejado) em outro paciente. Foto gentilmente cedida por Jorge Pereira, diretor do CEPOV. B - Fotomicrografia do disco óptico escavado. Observar que o mesmo não está no mesmo plano que a retina (seta) (OS H.E., 2,5 X)

(LABOCO).

### 3.6 DISCUSSÃO

O estudo aponta que dos 87 bulbos oculares de cães que foram submetidos ao serviço de patologia ocular, 30 (34,48%) apresentavam buftalmia, concordando com a literatura de que se trata da maior causa de enucleação da espécie (STROM *et al*, 2011). Apesar da grande prevalência de glaucoma acompanhado de buftalmia, nem todos os casos de glaucoma em cães do serviço de patologia ocular foram reportados no estudo, uma vez que certos casos de glaucoma agudo e bulbos oculares glaucomatosos em *phthisis bulbi* não foram relacionados por não apresentarem buftalmia. Alguns achados histopatológicos como adelgaçamento da esclera, neovascularização corneana e ceratites de exposição foram encontrados em 100% dos bulbos oculares por estarem intimamente ligados à buftalmia e o aumento da PIO (DUBIELZIG *et al*, 2010).

O glaucoma secundário foi mais prevalente do que o glaucoma primário, concordando com as descrições prévias da literatura (GELLAT, 1999; DUBIELZIG *et al*, 2010). Uma raça acometida pelo glaucoma primário na presente investigação, Pastor Belga, e ainda um animal SRD, curiosamente não estão no grupo dos mais predispostos na literatura internacional (GELLAT *et al*, 2007). Já dois casos dos cinco glaucomas primários diagnosticados ocorreram em cães da raça Beagle, e um outro na raça Dachshund que são raças conhecidamente predispostas. As raças já relatadas com glaucoma primário e que a literatura internacional indica como mais comuns são: Akita, Cocker Spaniel, Basset Hound, Beagle, Dachshund, Maltês, Pastor alemão, Pinscher, Schnauzer, dentre outras (GELLAT *et al*, 2007). Tal diferença pode ser explicada pelo fato destas raças serem mais populares na casuística brasileira e por isso não apareceram nas pesquisas realizadas com a casuística norte americana.

A maior causa de glaucoma secundário foi a presença de neoplasias intraoculares, seguido das uveítes. Estes dados não corroboram os estudos anteriores de alguns autores (GELLAT, 1999; WILCOCK & PEIFFER, 1987; OLBERTZ *et al*, 2012), que colocam sempre a uveíte como principal causa do glaucoma secundário e as neoplasias intraoculares em segundo plano. No caso

específico do levantamento realizado pelo LABOCO acredita-se que a maior porcentagem de neoplasias oculares observadas se deva em parte ao possível viés de que os médicos veterinários normalmente encaminham menos, para análise histopatológica, os olhos buftálmicos sem a suspeita de neoplasia intraocular. Dentre as 11 neoplasias intraoculares que causaram glaucoma secundário, oito eram melanocíticas (quatro melanomas uveais e quatro melanocitomas uveais). Estes dados corroboram alguns autores (DUBIELZIG *et al*, 2010) que afirmam que as neoplasias intraoculares melanocíticas primárias são mais comumente diagnosticadas.

A grande maioria dos bulbos oculares apresentando glaucoma secundário à uveíte não trazia a informação da causa específica da inflamação. Este fato apresenta várias explicações. Infelizmente, quando o glaucoma já se apresentava em estágio terminal em relação ao bulbo ocular (buftalmia) raramente o profissional responsável pela enucleação realiza extensa investigação das possíveis causas da uveíte, particularmente daquelas extraoculares, que pode ter sido a doença primária. Adicionalmente, com frequência é difícil de estabelecer a causa da uveíte, seja endógena ou exógena (GELLAT, 1999). Por último, a falta de um histórico detalhado e desinteresse do proprietário em investir mais para a pesquisa diagnóstica também contribuem para este fato.

O principal padrão inflamatório das uveítes concomitantes era composto por células mononucleares (linfócitos e plasmócitos), tal fato talvez possa ser explicado pela cronicidade do processo inflamatório, entretanto o tipo de infiltrado inflamatório possui importância limitada, pois a grande maioria das uveítes é idiopática (GELLAT, 1999). Com o avanço dos estudos de patologia ocular no Brasil, torna-se imprescindível que os clínicos comecem a pesquisar causas extraoculares para o desenvolvimento das uveítes, pois doenças sistêmicas causadas por vírus (adenovirus, herpesvirus), protozoários (toxoplasmose e neosporose), bactérias (brucelose, leptospirose, erliquiose), fungos sistêmicos (criptococose), parasitos (dirofilariose, larva migrans), tumores (metastáticos), doenças imuno-mediadas (trombocitopenias, vasculites) e doenças metabólicas (diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão sistêmica) (GELLAT, 1999) podem estar envolvidas. Tais causas interferem diretamente na saúde do animal e podem acarretar em grandes riscos para a mesma.

Um grande número de bulbos oculares diagnosticados com uveíte apresentou formação de MF e sinéquia anterior periférica concomitante. Sabe-se que este fenômeno histológico é determinante para o desenvolvimento do glaucoma neovascular (DUBIELZIG *et al*, 2010).

Todos os eixos dos bulbos oculares buftálmicos (25,5 x 24,1 x 23,6 mm) revelaram-se muito superiores à média dos bulbos oculares normais (21 x 20 x 19 mm) registrada no LABOCO. Da mesma forma, a média do diâmetro das córneas (17,0 x 15,8 mm) de olhos buftálmicos foi substancialmente maior do que a média dos bulbos oculares normais (16,5 x 14 mm) registrada no LABOCO.

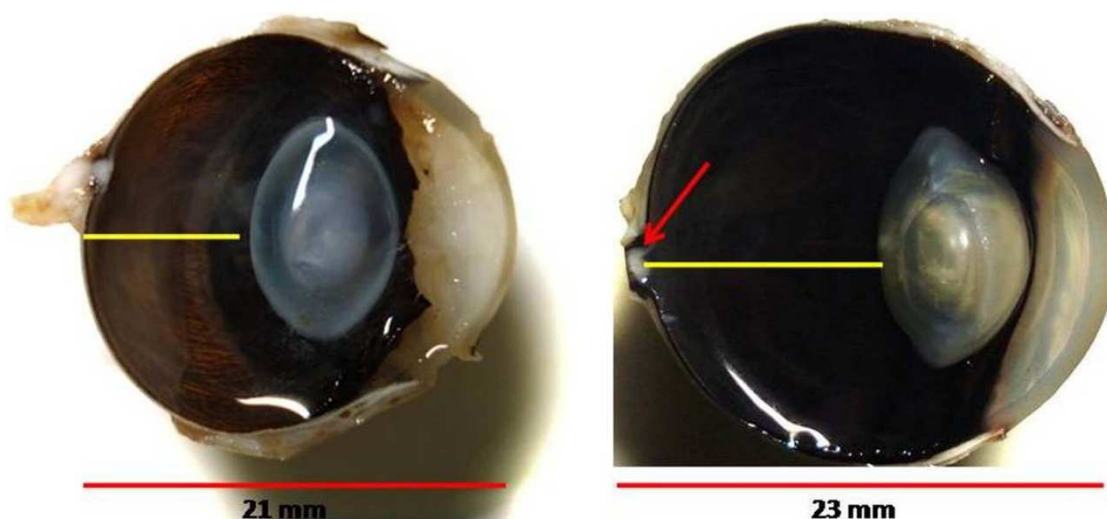


Figura 12 – A – Aspecto macroscópico de bulbo ocular normal de um cão. (LABOCO) B – Aspecto macroscópico de um bulbo ocular buftálmico de cão com glaucoma crônico. Observar a diferença de tamanho do eixo anteroposterior (barra vermelha). O segmento posterior está muito aumentado em relação ao bulbo ocular normal (barra amarela). Notar também que este bulbo ocular está com o disco óptico escavado (*cupping*) (seta vermelha) (LABOCO).

Como citado anteriormente, apenas 20% dos bulbos oculares apresentaram estrias corneanas (estrias de Haab), que histologicamente são caracterizadas pela perda da continuidade da membrana de Descemet. Apesar de ser uma alteração relativamente comum secundária à buftalmia, ela nem sempre é observada clinicamente (DUBIELZIG *et al*, 2010), e mesmo quando observada, o corte histológico muitas vezes pode não coincidir com a lesão que é de tamanho discreto, portanto, pode ser esperado que o exame histopatológico nem sempre detecte esta alteração.

A investigação identificou que um grande número de bulbos oculares examinados (80%) apresentou edema de córnea. Sabendo-se que é uma alteração bastante comum e decorrente do aumento da PIO (WILCOCK, 2007), o achado de tal alteração era esperado na maioria dos bulbos oculares glaucomatosos e buftálmicos.

A MF foi encontrada em 50% dos bulbos oculares. Trata-se realmente de um achado importante e pouco discutido. Em estudo anterior (PEIFFER *et al*, 1990) a MF foi encontrada em 17,64% dos bulbos oculares que apresentavam glaucoma crônico. O presente estudo mostra ainda, portanto o quão comum este achado histológico é nos bulbos oculares com glaucoma crônico. Acreditamos que é muito difícil, principalmente em casos de glaucoma crônico, estabelecer a exata etiologia da MF, uma vez que sua formação relaciona-se com produção e liberação local de citocinas, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (DUBIELZIG *et al*, 2010).

A atrofia do corpo ciliar foi encontrada em 73,33% dos bulbos oculares estando de acordo com a literatura (DUBIELZIG *et al*, 2010), mostrando ser um achado comum e importante. A atrofia ciliar está intimamente ligada ao aumento da PIO crônica, sendo que em alguns dos casos encontrados já havia indícios de aparecimento de *atrofia bulbi*.

A catarata foi mais um achado histopatológico encontrado em muitos dos bulbos oculares do presente estudo (46,66% dos bulbos oculares), corroborando os relatos de algumas pesquisas (WILCOCK, 2007; SAUNDERS & RUBIN, 1975), que afirmam que alterações cataractogênicas são comuns nos bulbos oculares acometidos por glaucoma crônico. Vale lembrar a catarata pode estar relacionada como agente causal do glaucoma secundário, como nas uveítes facogênicas ou ser uma consequência da hipertensão ocular crônica pela estagnação do humor aquoso, portanto era esperado que a catarata fosse um achado histológico comumente encontrado (WILCOCK, 2007).

A morte das células ganglionares da retina foi encontrada em 90% dos bulbos oculares, corroborando a literatura (DUBIELZIG *et al*, 2010) que relata tratar-se de um achado histopatológico extremamente comum. Consideramos tal resultado bastante esperado, pois se especula que a morte das células ganglionares se dá por excitotoxicidade que ocorre por intermédio da liberação exagerada de glutamato pelos neurônios da retina (DUBIELZIG *et al*, 2010) e é

uma alteração bastante precoce no glaucoma. A morte das células ganglionares acaba levando à atrofia de retina completa à medida que a doença progride. Portanto o desaparecimento das células ganglionares é um achado inteiramente esperado em bulbos oculares com glaucoma crônico. A atrofia de retina foi mais um achado também comum e importante, estando presente em 83,33% dos bulbos oculares.

Vinte (66,66%) dos bulbos oculares apresentaram o comumente chamado “descolamento verdadeiro” de retina (não artefactual), caracterizado pela presença concomitante de hipertrofia do epitélio pigmentar da retina adjacente. No glaucoma crônico tanto o estiramento do bulbo ocular como a atrofia de retina podem contribuir para o desencadeamento do “descolamento verdadeiro” de retina (DUBIELZIG *et al*, 2010)

A atrofia do nervo óptico foi encontrada em 73,33% dos bulbos oculares. Foi um achado esperado, pois a elevação crônica da PIO prejudica o fluxo sanguíneo do disco óptico ocasionando uma interrupção do fluxo axoplasmático e isquemia dos axônios que formam o nervo óptico (SLATTER, 1990). Possivelmente este achado poderia ter sido mais frequente uma vez que nem sempre o nervo óptico foi incluído no corte histológico.

A escavação do nervo óptico esteve presente em 33,33% dos bulbos oculares, apesar de ser considerado o achado patognomônico do glaucoma, nem sempre o mesmo é encontrado, pois a escavação é uma das últimas alterações decorrentes do glaucoma crônico. Como no caso da atrofia do nervo óptico, outro fator que pode ter contribuído para o baixo aparecimento deste achado é o fato de que nem sempre o nervo óptico fica bem inserido nos cortes histológicos (DUBIELZIG *et al*, 2010; SAUNDERS & RUBIN, 1975).

Muitas vezes os oftalmologistas veterinários ignoram as possíveis causas que originaram a doença, principalmente as causas sistêmicas de uveíte, e concentram seus esforços apenas no tratamento das alterações oculares presentes no glaucoma já instalado.

### **3.7 CONCLUSÃO**

O estudo demonstrou que o glaucoma primário ocorre em raças nas quais a doença não é relatada com frequência na literatura, sendo clara, portanto a

necessidade de futuros estudos nestas e nas demais raças caninas frequentes no Brasil. As neoplasias intraoculares mostraram ter uma importância muito grande no desenvolvimento do glaucoma secundário, dando maior importância à necessidade do exame histopatológico, pois envolve diretamente riscos de vida ao paciente. As uveítes necessitam que suas causas sejam melhor investigadas, principalmente pelo risco do envolvimento de doenças sistêmicas. A MF é pouco discutida entre os clínicos oftalmologistas, todavia foi um achado frequente e, portanto, importante para o desenvolvimento do glaucoma secundário a uveíte, que também é denominado de neovascular. Tal achado deveria incentivar estudos adicionais para melhor compreender sua etiologia e fisiopatologia.

### 3.8 REFERÊNCIAS

STROM, A.R.; HASSIG, M.; IBURG, T. M. ; SPIESS, B. M. Epidemiology of canine glaucoma presented to University of Zurich from 1995 to 2009. Part 1: Congenital and primary glaucoma (4 and 123 cases). **Veterinary Ophthalmology**, v. 14, n.2, p.121 – 126, 2011.

MARTIN C. L. Glaucoma. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Manole,1995.p.1506-1521.

GELATT, K.N. **Veterinary Ophthalmology**.3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p. 701-760.

DUBIELZIG, R.R; KETRING, K.L.; McLELLAN, G.J.; ALBERT D.M. **Veterinary ocular pathology – a comparative review**. 1. Ed. London: Saunders Elsevier, 2010. p. 369 – 448.

GELLAT, K.N.; BROOKS, D.E.; KALLBERG, M.E. The canine glaucomas.In:**Veterinary Ophthalmology**, 4th edn. (ed. Gelatt KN) BlackwellPublishing. Iowa, 2007; 753–811.

REILLY, C.M; MORRIS, R; DUBIELZIG, R.R. Canine goniodysgenesis – related glaucoma: a morphologic review of 100 cases looking at inflammation and pigment dispersion. **Veterinary Ophthalmology**, v.8, n.4, p. 253 – 258, 2005.

WILCOCK, B.P.; PEIFFER, R.L. Jr. The pathology of lens-induced uveitis in dogs. **Veterinary Pathology**, v.24, n.6, p. 549 – 553, 1987.

TURNER, S.M. Glaucoma. In: **Oftalmologia em pequenos animais**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p.259 – 282.

OLBERTZ, L.; PERLMANN, E. ; MONTIANI - FERREIRA, F. Achados histopatológicos do glaucoma em cães e gatos. **Clínica Veterinária**, n.99, p. 66 – 76, 2012.

WILCOCK, B.P. Eye, eyelids, conjunctiva and orbit. In: McGAVIN, M.D ; ZACHARY, J.F. **Pathology basis of veterinary disease**. 4. Ed. Saint Louis: Mosby Elsevier, 2007. p. 1349 – 1413.

PEIFFER, R. L. Jr.; WILCOCK, B.P.; YIN, H. The pathogenesis and significance of pre-iridal fibrovascular membrane in domestic animals. **Veterinary Pathology**, v.27, n.1, p. 41 – 45, 1990.

SAUNDERS, L.Z; RUBIN, L.F. The lens in: **Ophthalmic pathology of animals: an atlas and reference book**. 1.ed. S. Karger: National library of medicine, 1975. p. 90 – 95.

SLATTER, D. **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology**. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 1990. p. 382-396.

## **4 CONSIDERAÇÕES SOBRE A FORMAÇÃO DA MEMBRANA FIBROVASCULAR EM BULBOS OCULARES DE CÃES**

### ***Considerations concerning the formation of fibrovascular membranes in canine eyeballs***

#### **4.1 Resumo**

A membrana fibrovascular (MF), formada por componentes fibrosos e vasculares, é um achado histológico comum nos bulbos oculares doentes de animais domésticos. A formação desta estrutura, em cães, é seqüela comum de diversas doenças intraoculares, como descolamento de retina, neoplasias intraoculares, glaucoma crônico, endoftalmite, úlceras corneanas graves e trauma ocular. O processo para sua formação ainda não foi totalmente elucidado, mas presume-se que fatores angiogênicos liberados em resposta a agressões, principalmente o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) estejam envolvidos. O presente artigo objetiva elucidar para os clínicos e oftalmologistas veterinários a importância da membrana fibrovascular em cães, discorrendo sobre as principais enfermidades envolvidas em sua formação, evidenciando eventos histológicos dentro da casuística do Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO) da Universidade Federal do Paraná.

Palavras-chave: Cão, olho, proliferação neovascular

#### **4.2 Abstract**

The fibrovascular membrane (FVM), a structure composed of fibrous and vascular components, is a common histological finding in diseased eyeballs of domestic animals. This structure in dogs is a common consequence of many intraocular diseases, such as retinal detachment, intraocular neoplasms, chronic glaucoma, endophthalmitis, severe corneal ulcers and ocular trauma. The process of its formation has not been fully elucidated, but it is assumed that angiogenic factors released in response to injury are involved, especially endothelial growth factor (VEGF). This article aims to elucidate to the clinical and

veterinary ophthalmologists the importance of fibrovascular membrane in dogs, discussing the main diseases that may be involved in its formation, indicating histological events within the series of the Laboratory of Comparative Ophthalmology (LABOCO) of Federal University of Paraná (UFPR).

Keywords: Dog, eye, neovascular proliferation

### 4.3 Introdução

O exame histopatológico do bulbo ocular tem cada vez mais importância na medicina veterinária, tornando-se muito mais comuns as submissões de olhos para a avaliação histopatológica. Isto se deve ao maior interesse atualmente em buscar um diagnóstico definitivo para diversas doenças oculares. Os principais motivos para a realização do exame histopatológico são: cegueira, dor ocular, presença de tumores e em alguns casos para facilitar o diagnóstico de doenças sistêmicas (DUBIELZIG, *et al* 2010a).

Um achado histológico relativamente comum nos bulbos oculares enucleados de animais domésticos é a membrana fibrovascular (MF), uma estrutura formada por componentes fibrosos e vasculares (PEIFFER *et al*, 1990), que ocorre como consequência de diversas doenças oftálmicas (PEIFFER, 1983; DUBIELZIG *et al*, 2010b). Esta condição foi descrita em seres humanos em 1928, sendo conhecida clinicamente tanto em animais como no homem como *rubeosis iridis*, por causa da aparência avermelhada da íris (SALUS, 1928). No homem esta estrutura também é frequentemente observada como achado histológico durante a avaliação histopatológica de bulbos oculares enucleados por diversas causas, sendo observada em aproximadamente 20% dos casos (GARTNER & HENKIND 1978) dentre os quais esteve associada à presença de retinopatia diabética, oclusão da veia central retiniana e neoplasias intraoculares primárias (BRESNICK & GAY, 1967; CHAN & LITTLE, 1979; HENKIND, 1978; MINODA, 1971; MOAZED *et al*, 1980; SPAULDING, 1978; WALTON & GRANT, 1968).

Segundo alguns autores (PEIFFER *et al*, 1990), a MF é muito mais frequente nos animais domésticos do que a literatura sugere. A principal consequência é o glaucoma neovascular, que ocorre quando a MF oblitera o ângulo iridotrabeculocorneano, impedindo a drenagem do humor aquoso (SMITH & OTT, 1971).

O objetivo do presente artigo é elucidar para os clínicos veterinários a importância da membrana fibrovascular em cães, que é ainda pouco discutida na literatura nacional e discorrer sobre as principais enfermidades que possam estar envolvidas em sua formação dentro da casuística do Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO) da Universidade Federal do Paraná.

#### **4.4 Fisiopatologia da membrana fibrovascular**

O estímulo para o processo de neovascularização na formação da MF ainda não foi totalmente elucidado, mas presume-se que fatores angiogênicos liberados por hipóxia retiniana, por células tumorais, ou ainda pela presença de macrófagos, em resposta a agressões retinianas ou neoplásicas possam estar envolvidas (GARTNER & HENKIND, 1978; ASHTON, 1957; GIMBONE *et al*, 1973). Ultimamente o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) vem sendo estudado pela sua alta capacidade de induzir angiogênese (GOSPODAROWICZ *et al*, 1989; FERRARA & HENZEL, 1989; LEUNG *et al*, 1989). Um estudo (SANDBERG *et al*, 2012) comprovou uma relação na formação da MF em bulbos oculares com altos níveis de VEGF no humor aquoso. Em algumas situações, o processo de formação da MF pode ocorrer de maneira menos específica, tendo como causa de base uma uveíte crônica, provavelmente similar à formação de tecido de granulação em outras regiões do corpo (PERRY *et al*, 1975; STEFANSSON *et al*, 1984). Apesar de pouco se saber sobre o estímulo que ocorre para o processo de neovascularização, sabe-se que os vasos normalmente se originam do estroma anterior da íris e espalham-se até a superfície da mesma, sendo acompanhados por pericitos e fibroblastos. As junções interendoteliais são imaturas e delicadas, logo efusões serosas ou até mesmo hemorragias (hifema) são complicações frequentes (MINODA, 1971; JOHN, 1982 *et al*; JOHN *et al*, 1983).

A MF em cães é um achado muito comum de diversas doenças intraoculares, como descolamento de retina, neoplasias intraoculares, glaucoma crônico, endoftalmite, úlceras corneanas graves e trauma ocular (PEIFFER *et al*, 1990). Além de ser um achado em diversas enfermidades oculares, a MF também acarreta em consequências graves como hifema, inversão ou eversão da margem pupilar, sinéquia posterior, sinéquia anterior periférica, obstrução do

ângulo iridotrabeculocorneano e, conseqüentemente, glaucoma (PEIFFER *et al*, 1990; GARTNER & HENKIND, 1978). De acordo com um estudo histopatológico de pós-operatório de catarata em cães (MOORE *et al*, 2003) a maior causa de enucleação ou evisceração de bulbo ocular em cães é o glaucoma, sendo que em 86% havia presença de MF.

Uma vez formada, não há tratamento conhecido que seja capaz de promover a regressão da MF de forma definitiva. Desta forma, dependendo do grau da MF há grande chance de obstrução do ângulo iridotrabeculocorneano, impedindo a drenagem satisfatória do humor aquoso, podendo resultar no desenvolvimento de um glaucoma secundário (SMITH & OTT, 1971).

#### **4.5 Localização intraocular mais frequente**

A membrana fibrovascular é denominada membrana fibrovascular pré-iridiana (PIFM) quando se estende do estroma superficial da íris até a superfície da mesma (PEIFFER *et al*, 1990), sendo esta a localização mais comum (Dubielzig *et al*, 2010b). Entretanto, a MF pode proliferar em outras regiões do bulbo ocular, na face posterior da íris (pós-iridiana), no corpo ciliar (ciclítica), podendo se estender até os processos ciliares, assim como atrás da lente (retro-lenticular). A MF também é descrita, menos frequentemente, proliferando no vítreo (intravítrea), retina e até no disco óptico (DUBIELZIG *et al*, 2010b).

#### **4.6 Características histológicas**

A MF pode ser formada, por células fusiformes, vasos, matriz extracelular e células inflamatórias (ZARFOSS *et al*, 2010). Conforme sua composição, essa estrutura pode ser subdividida, teoricamente, em três categorias: celular, vascular ou fibrosa (PEIFFER *et al*, 1990). Quando classificada como celular, é composta por uma camada fina de células fusiformes, normalmente sobre a superfície anterior da íris (PEIFFER *et al*, 1990), podendo ser contínua com as células endoteliais do estroma iridiano. Este tipo de membrana ocasionalmente se estende além do ângulo iridotrabeculocorneano, podendo fazer continuidade com o endotélio da córnea (BAUER *et al*, 2012). A natureza da membrana

celular não é totalmente conhecida. Não se sabe se o fino tecido que a constitui é endotelial, fibroblástico ou até mesmo histiocítico. Um estudo (BAUER *et al*, 2012) sugere que a origem seja mesenquimal e, portanto, sugere ainda a possibilidade desta estrutura se originar no endotélio da córnea, estrutura a qual tem origem na mesoderme (SLATTER, 2005). Existe a especulação que a membrana celular seja um estágio inicial da membrana fibrovascular (PEIFFER *et al*, 1990).

A membrana vascular consiste de ramificações de vasos sanguíneos, sendo considerada uma etapa posterior à membrana celular (PEIFFER *et al*, 1990). A membrana designada como fibrosa é composta por células fusiformes e tecido conjuntivo fibroso frouxo (SANDBERG *et al*, 2012). Em contrapartida, outros autores (DUBIELZIG *et al*, 2010b) descrevem a MF somente como fibrovascular de uma forma geral, não levando em consideração o estágio de maturação da MF.

Na rotina do LABOCO, entre maio de 2010 até novembro de 2013 foram submetidos para exame histopatológico 100 bulbos oculares inteiros provenientes de cães, dos quais 69 apresentavam proliferação de MF. A tabela 4 mostra o percentual de MF nas localizações intraoculares mais frequentes dentro da casuística do LABOCO dentre o período de maio de 2010 a novembro de 2013.

Tabela 4 – Percentual da presença da membrana fibrovascular nas principais localizações intraoculares de 69 bulbos oculares dentro da casuística do LABOCO dentre o período de maio de 2010 a novembro de 2013, totalizando 69 bulbos oculares.

<b>Localização da membrana fibrovascular</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Retrocorneana	7	10,1
Pré-iridiana	64	92,8
Pós-iridiana	24	34,8
Ciclítica	8	11,6
Vítreo	0	0
Retina	0	0
Disco óptico	0	0
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>-</b>

Dos casos clínicos descritos a seguir, todos os bulbos oculares tiveram proliferação da MF sob a forma fibrovascular propriamente dita, predominando a neoformação de tecidos fibroso e vascular, sendo na maioria dos casos acompanhado por infiltrado inflamatório. Levando em conta a literatura (PEIFFER *et al*, 1990) que diz que as diferentes categorias da MF representam apenas um estágio diferente de maturação, podemos dizer que a categoria mais avançada, fibrovascular, pode estar associada à existência de doenças ou traumas que cursam com intensa resposta inflamatória. Provavelmente por esta razão, todos os bulbos oculares tinham a forma fibrovascular, pois em todos havia alterações que cursavam com intensa resposta inflamatória, ou doenças crônicas, como glaucoma e tumores intraoculares. A tabela 5 mostra o percentual dos principais achados histológicos associados à formação da membrana fibrovascular dos 69 bulbos oculares de cães acometidos pela MF.

#### **4.7 Alguns exemplos de casos clínicos com formação da membrana fibrovascular**

##### **4.7.1 Neoplasia Intraocular**

As neoplasias intraoculares estão comumente relacionadas com a presença de MF (PEIFFER *et al*, 1990). Destacam-se, dentre tais tumores, as neoplasias epiteliais do corpo ciliar e as melanocíticas (PEIFFER *et al*, 1990; Bresnick & GAY, 1967; Ashton, 1957; Gimbone *et al*, 1973). Essas neoplasias

costumam estar associadas à intensa resposta inflamatória, causando uveíte grave (COLLINS & MOORE, 1999). Dos 69 bulbos oculares submetidos ao serviço do LABOCO que possuíam proliferação de MF, 13 (18,8 %) apresentavam algum tipo de neoplasia intraocular.

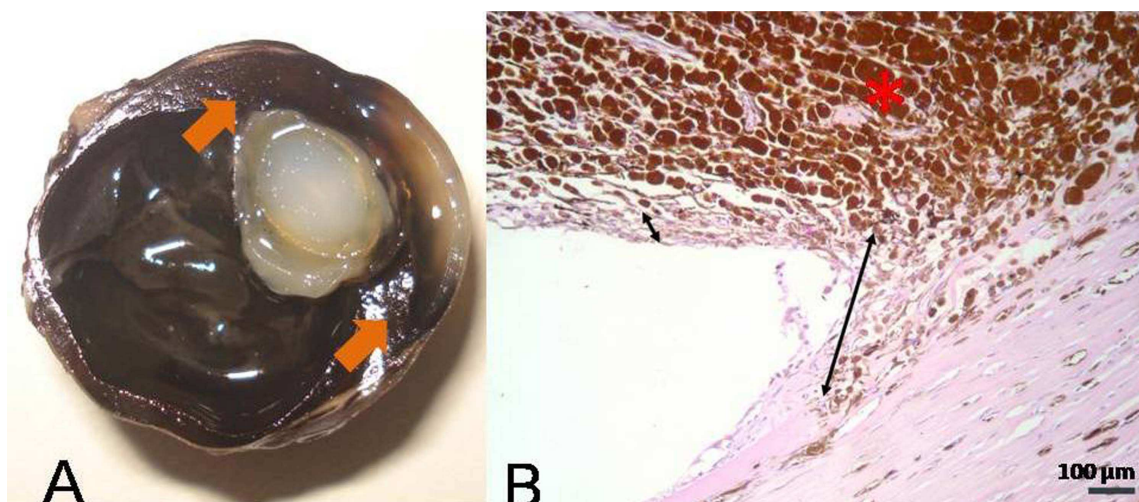


Figura 13 - Bulbo ocular de uma cadela da raça Doberman Pinscher com 16 anos de idade e histórico de neoplasia intraocular. A - Observe a presença de massa pigmentada na íris (setas alaranjadas) (LABOCO). B - Fotomicroscopia do ângulo iridotrabeculocorneano. Note a formação de MF (setas pretas) frente ao melanocitoma que ocorreu na íris (asterisco) (OS HE x 20) (LABOCO).

#### 4.7.2 Perfuração ocular

Úlceras corneanas graves que evoluem para perfuração ocular são situações que comumente levam a uma uveíte (COLLINS & MOORE, 1999), podendo acarretar na formação da MF (PEIFFER *et al*, 1990). Dentre os 69 bulbos oculares com presença de MF, 16 (23,2%) apresentavam úlceras corneanas em variados graus de extensão e contaminação.

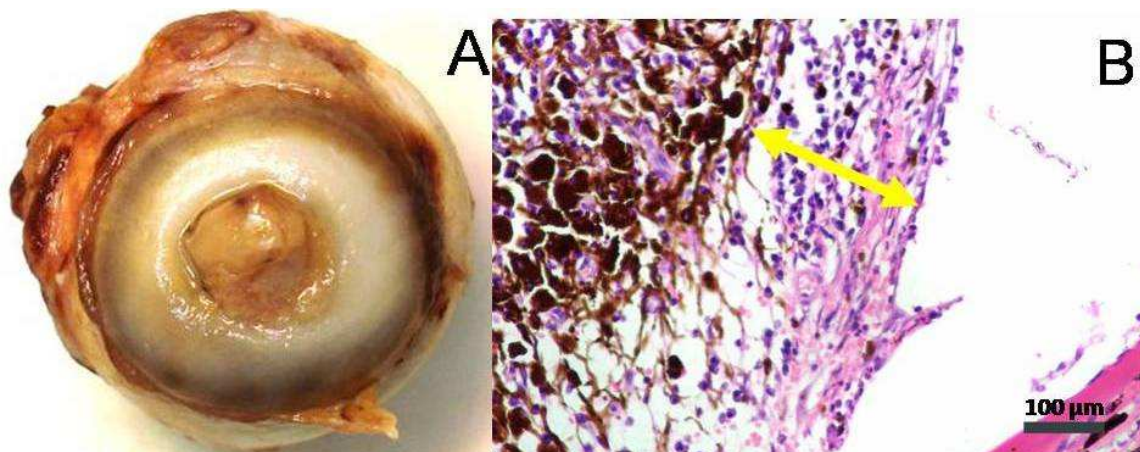


Figura 14 – Bulbo ocular enucleado de uma cadela sem raça definida com 15 anos de idade e histórico de perfuração ocular há 7 dias (LABOCO). A - Percebe-se ruptura da córnea medindo 5x4mm. B – Fotomicrografia da íris. Note a formação de MF (seta amarela) e infiltrado inflamatório linfocítico-plasmocítico (OD HE x 20) (LABOCO).

#### 4.7.3 Uveíte

Acredita-se que a maior parte das formações de MF esteja relacionada ao desenvolvimento de uveíte crônica (PEIFFER *et al*, 1990). A proliferação neovascular se desenvolve a partir da reação inflamatória uveal, semelhante ao que ocorre durante a formação de um tecido de granulação formado em qualquer outra parte do corpo (PEIFFER *et al*, 1990; PERRY *et al*, 1975; STEFANSSON *et al*, 1984). Dos bulbos oculares da nossa casuística acometidos com MF, 48 (69,6%) apresentavam uveíte em diferentes intensidades.

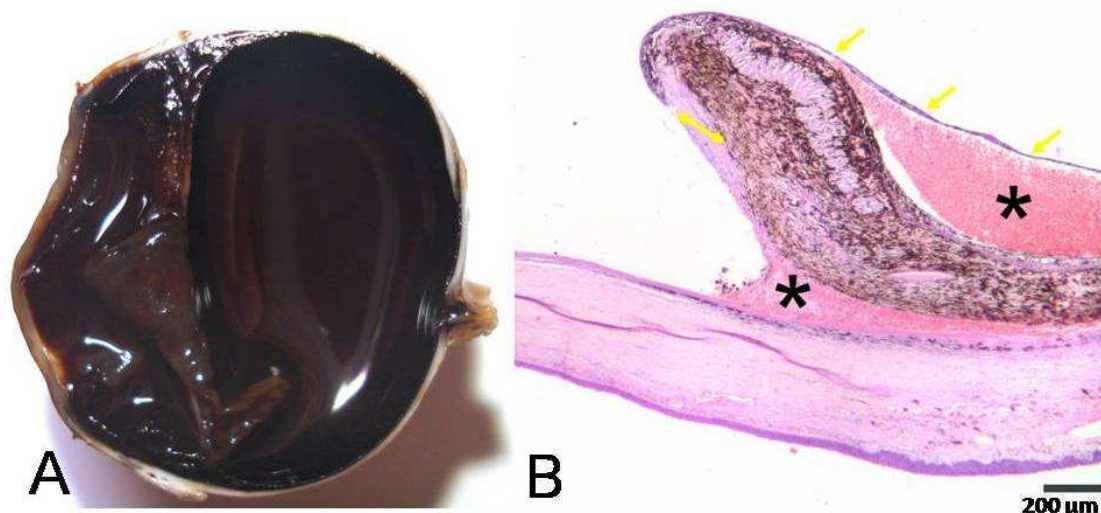


Figura 15 – Bulbo ocular de um cão sem raça definida com aproximadamente nove anos de idade e histórico desconhecido. A - Nota-se vítreo acastanhado, provável hemorragia (confirmada no exame histopatológico), íris espessada e estrutura semelhante à cápsula de lente (LABOCO). B – Fotomicrografia da íris e córnea. Note a grande hemorragia nas câmaras anterior (hifema) e posterior (asteriscos), e formação de MF (setas amarelas), causando sinéquia anterior periférica (OS HE. x 2,5) (LABOCO).

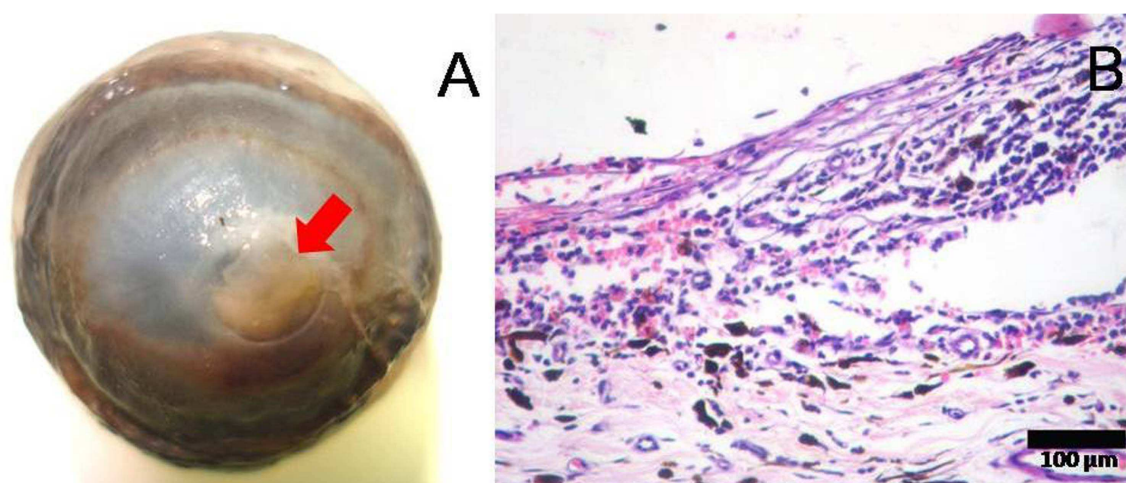


Figura 16 – Bulbo ocular de um cão da raça Pequinês, 12 anos, com histórico de trauma. A – Nota-se uma úlcera de córnea profunda na região central, medindo 4 mm de diâmetro, responsável por desencadear uma panuveíte. Nota-se edema de córnea e uma aparente sinéquia anterior (LABOCO). B - Fotomicrografia da proliferação fibrovascular na face anterior da íris (OS HE x 20) (LABOCO).

#### 4.7.4 Glaucoma Crônico

O glaucoma crônico pode ser uma causa da MF, pois essa condição é responsável por causar hipóxia retiniana ou isquemia (DUBIELZIG *et al*, 2010b), as quais são mecanismos importantes na fisiopatologia dessa estrutura. Dentre

os bulbos oculares acometidos pela MF, 30 (43,5%) apresentavam glaucoma crônico, posteriormente confirmado no exame histopatológico.

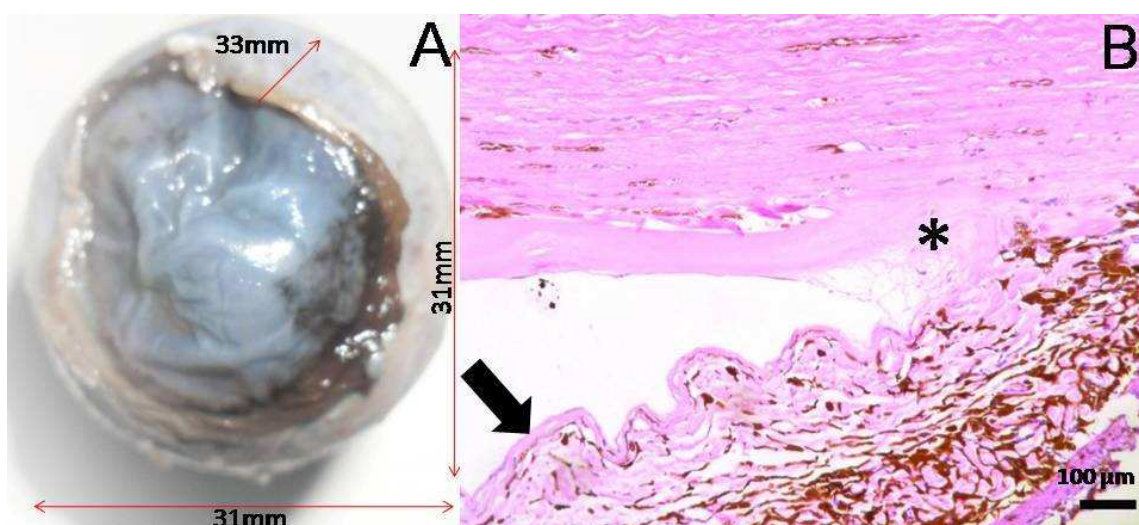


Figura 17 – Cão, Pastor Belga, 7 anos, acometido com glaucoma crônico há anos. A - Bulbo ocular medindo 33x31x31mm (LABOCO). B - Fotomicrografia do ângulo iridotrabaculocorneano. Observe que a membrana de Descemet faz continuidade com o estroma da íris (asterisco preto), sendo este um achado histológico patognomônico do glaucoma primário. Note a presença da MF (seta preta) (OS HE. x 20) (LABOCO).

A goniodisgenesia é uma alteração genética (GELLAT & BROOKS, 1999). No caso acima, o animal apresentava glaucoma crônico há anos. Sendo assim, especula-se que a MF encontrada no exame provavelmente foi decorrente do glaucoma previamente instalado.

#### 4.7.5 Descolamento de Retina

Muitos casos de descolamento de retina estão associados à formação de MF, uma vez que a lesão retiniana está envolvida na fisiopatologia dessa estrutura (PEIFFER *et al*, 1990, BRESNICK & GAY, 1967; ASHTON, 1957; GIMBONE *et al*, 1973). Dos bulbos 69 oculares que possuíam proliferação de MF, 36 (52,2 %) apresentaram descolamento patológico de retina.

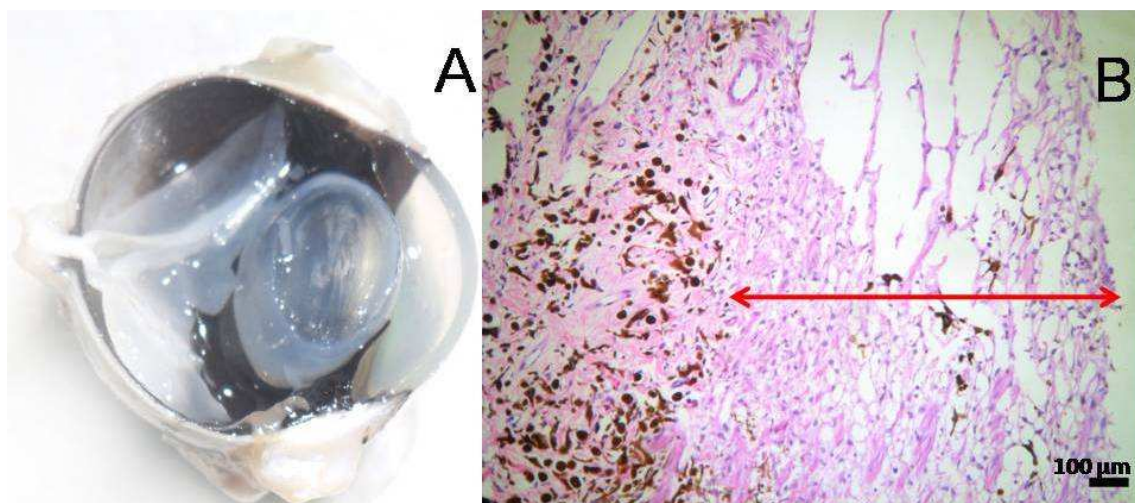


Figura 18 – Foto macroscópica do bulbo ocular de uma cadela mestiça Rottweiler de 10 anos em corte anteroposterior. A - Observa-se descolamento de retina. B – Fotomicrografia do bulbo ocular (LABOCO). Observa-se proliferação da MF (seta vermelha) advindo do estroma da íris (HE. x 20) (LABOCO).

#### 4.8 Achados histológicos decorrentes da proliferação da membrana fibrovascular

##### 4.8.1 Hifema

O hifema caracteriza-se pela presença de sangue na câmara anterior. Esta condição é frequente em olhos com *rubeosis iridis*, (56,7%) (PEIFFER *et al*, 1990), entretanto varia muito sua gravidade. De acordo com o mesmo estudo, o elevado número de casos de bulbos oculares apresentando hifema pode ser atribuído à grande fragilidade dos neovasos formados, sendo a enucleação uma das grandes responsáveis pelo achado. Dentre os bulbos oculares que apresentaram MF, 18 (26,1%) apresentavam hifema.

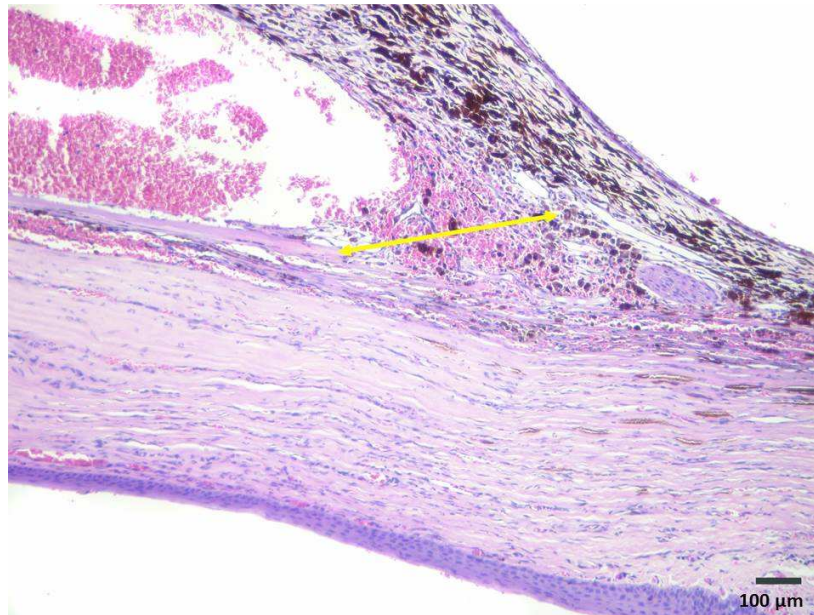


Figura 19 - Fotomicrografia do bulbo ocular de uma cadela sem raça definida, com 6 anos de idade, e histórico de persistência da artéria hialóide. Observar a formação de MF (seta amarela) e hemorragia na câmara anterior (hifema) (OD HE. x 20) (LABOCO).

#### 4.8.2 *Ectropion uveae* ou ectrópio da úvea

De forma semelhante como ocorre macroscopicamente com as pálpebras no ectrópio, a eversão da margem pupilar com adesão da margem livre da íris para a face anterior é denominada microscopicamente de *ectropion uveae* (PEIFFER *et al*, 1990; DUBIELZIG *et al*, 2010b). Dentre os bulbos oculares acometidos pela MF, cinco (7,2%) apresentaram *ectropion uveae*.

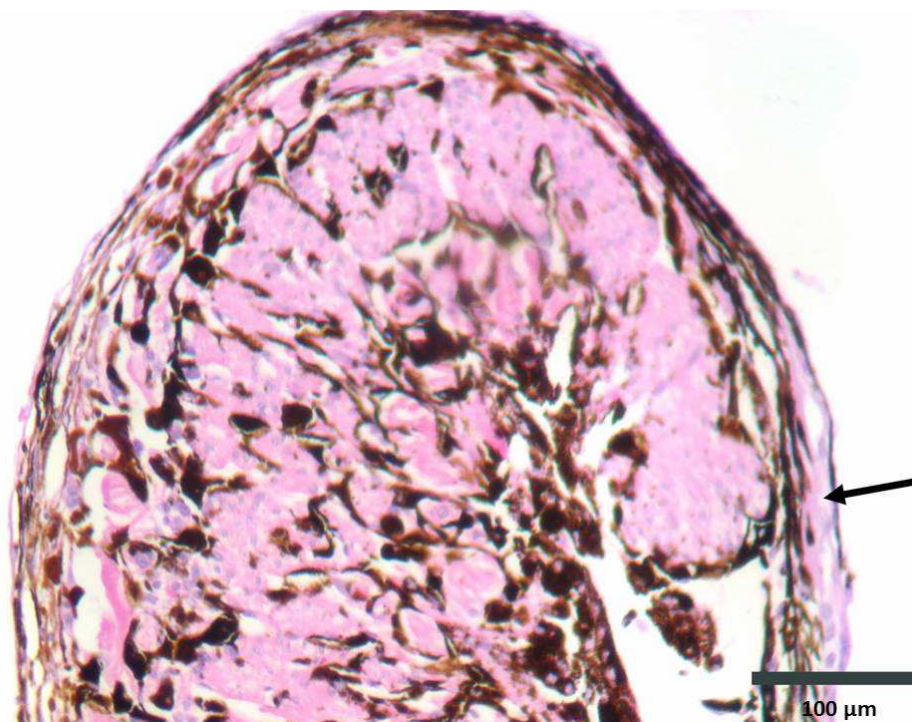


Figura 20 – Fotomicrografia evidenciando *ectropion uveae* em cão sem raça definida com 10 anos de idade que apresentava glaucoma primário (goniodisgenesia). Note a formação de MF e consequente *ectropion uveae* (seta preta) (OS HE. x 40) (LABOCO).

#### 4.8.3 *Entropion uveae* ou entrópio da úvea

Esta condição, também denominada inversão da margem pupilar da íris, consiste na inversão posterior da margem livre da íris (PEIFFER *et al*, 1990; DUBIELZIG *et al*, 2010b). Dentre os bulbos oculares que tinham presença de MF, 11 (15,9%) apresentaram *entropion uveae*.

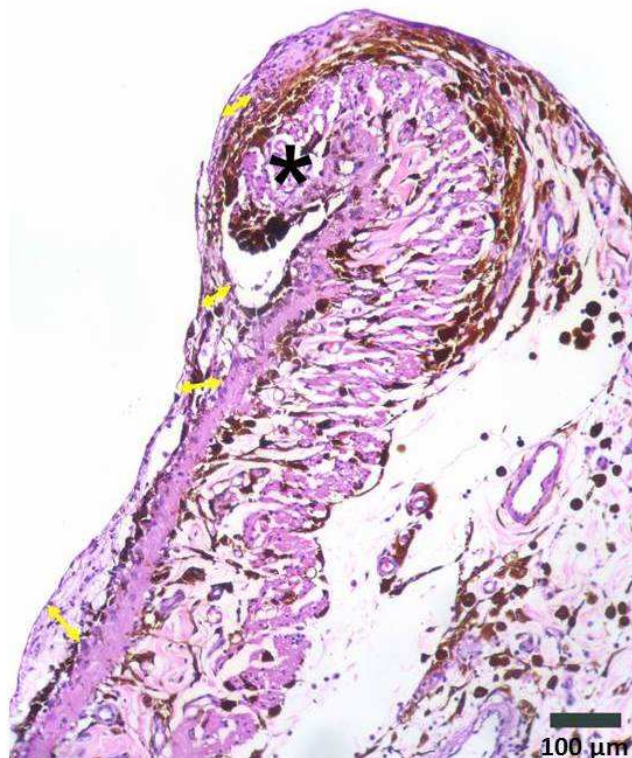


Figura 21 – Fotomicrografia destacando o *ectropion uveae* em um cão da raça Poodle com 11 anos de idade e histórico de glaucoma secundário à uveíte facogênica e facoclástica. Note a formação de MF (setas amarelas) que se estende para a face posterior da íris, formando *entropion uveae* (asterisco) (OD HE. x 20) (LABOCO).

#### 4.8.4 Sinéquia Anterior

A sinéquia anterior consiste na adesão entre íris e córnea, podendo ser uma consequência da proliferação fibrovascular (PEIFFER *et al*, 2010; DUBIELZIG *et al*, 2010). Destes bulbos oculares com presença de MF, 31 (44,9%) apresentaram sinéquia anterior, seja periférica ou total (completa).

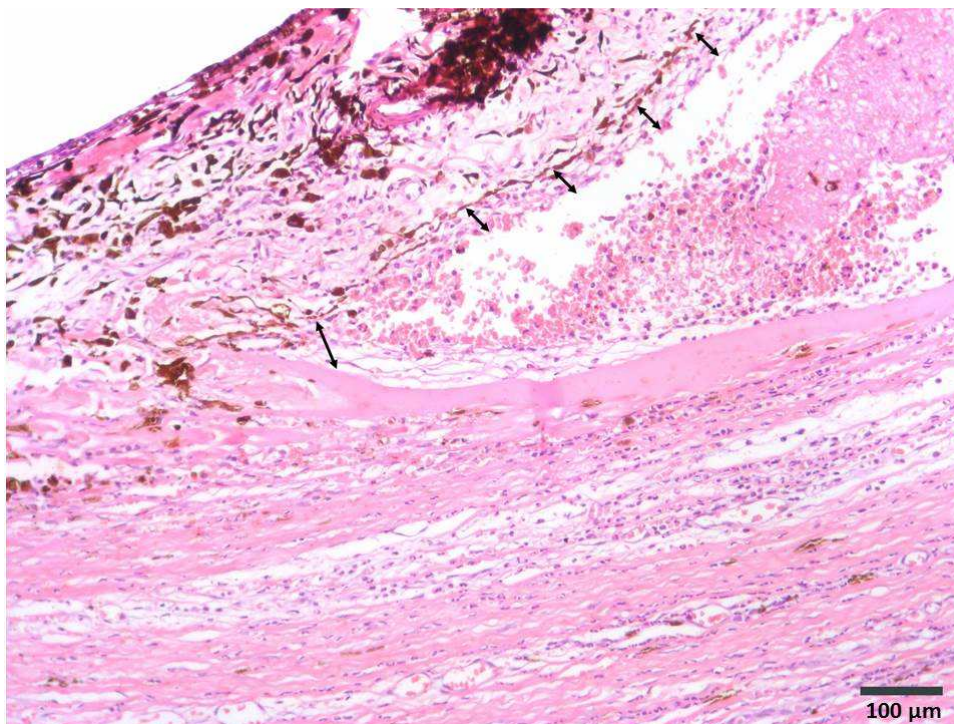


Figura 22 – Fotomicrografia destacando o ângulo iridotrabeulocorneano do olho direito de uma cadela da raça Lhasa Apso com sete anos de idade e histórico de glaucoma secundário à uveíte facogênica. Note a formação da MF (setas pretas) causando sinéquia anterior periférica. Observe também hemorragia na câmara anterior (hifema). É possível observar ainda infiltrado inflamatório purulento (OD, HE. x 20) (LABOCO).

#### 4.8.5 Glaucoma

O glaucoma, além de ser uma das causas da MF devido à hipóxia e isquemia retinianas (DUBIELZIG *et al*, 2010b) é também uma consequência dessa membrana, pois a proliferação fibrovascular obstrui o ângulo iridotrabeculocorneano causando, assim, o glaucoma neovascular (PEIFFER *et al*, 2010; DUBIELZIG *et al*, 2010). Dentre os bulbos oculares acometidos pela MF, 37 (53,2%) possuíam histórico de glaucoma, posteriormente confirmados no exame histopatológico.



Figura 23 – Fotomicrografia destacando a formação fibrosa obstruindo o ângulo iridotrabeculocorneano (setas) no bulbo ocular de cadela sem raça definida com oito anos de idade e histórico de Schwannoma de cães de olhos azuis (SCTBED). (OS HE. x 2,5) (LABOCO).

Tabela 5 – Percentual dos principais achados histológicos associados à formação da membrana fibrovascular em 69 bulbos oculares de cães dentro da casuística do LABOCO.

<b>Achados histológicos associados à MF</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
Úlcera de córnea	16	23,2
Sinéquia anterior	31	44,9
Hifema	18	26,1
<i>Ectropion uveae</i>	5	7,2
<i>Entropion uveae</i>	11	15,9
Uveíte	48	69,6
Descolamento de retina	36	52,2
Glaucoma	37	53,2
Neoplasia	13	18,8
<b>Total</b>	<b>215</b>	<b>-</b>

#### 4.9 Considerações finais

A membrana fibrovascular é um achado histológico frequente em diversas enfermidades oculares, podendo estar relacionada tanto como causa ou consequência destas, além de desempenhar um papel importante no desenvolvimento e prognóstico, principalmente no glaucoma neovascular. É importante deixar claro que apesar de sua formação ser semelhante à de tecido de granulação, nos quais em outros tecidos não acarretariam em consequências graves, a MF dentro do olho muito provavelmente trará problemas graves. Entretanto, no Brasil a MF é ainda pouco estudada, sendo necessários maiores estudos sobre sua etiologia, fisiopatologia e morfologia.

#### 4.10 Referências

DUBIELZIG, R.R.; KETRING, K.L.; McLELLAN, G.J. *et al.* The principles and practice of ocular pathology. *In*:\_\_\_\_\_. **Veterinary Ocular Pathology: a comparative review**. London: Saunders Elsevier, 2010. p.1-8.

PEIFFER, R. L. Jr.; WILCOCK, B. P.; YIN, H. The pathogenesis and significance of pre-iridalfibrovascular membrane in domestic animals.**Veterinary Pathology**, v.27, p.41-45, 1990.

PEIFFER, R.L.: Ciliary body epithelial tumors in the dog and cat: a report of thirteen cases. **Journal Small Animal Practice**, v.29, p.347-370, 1983.

DUBIELZIG, R.R.; KETRING, K.L.; McLELLAN, G.J. *et al.* M.Theuvea.*In*:\_\_\_\_\_. **Veterinary Ocular Pathology: a comparative review**. London: Saunders Elsevier, 2010. p. 245-322.

SALUS, R: Rubeosisiridis diabetes, eineunbekanntediabetischeIrisveränderunj. **Med Klin**, v.24, p.256-258, 1928.

GARTNER, S.;HENKIND, P. Neovascularization of the iris (*rubeosis iridis*). **Survey of Ophthalmology**,v.22, n.5,,p.291-312, 1978.

BRESNICK, G.H.;; GAY, A.J.: Rubeosisiridis associated with branch retinal arteriolar occlusions. **Archives of Ophthalmology**, v.77, p.176-180, 1967.

CHAN, C.C.; LITTLE, H.L.: Infrequency of retinal neovascularization following central retinal vein occlusion. **Ophthalmology**, v.66, p.256-262, 1979.

HENKIND, P.: Ocular neovascularization. The Krill memorial lecture. **American Journal of Ophthalmology**, v.85, p.287-301, 1978.

MINODA, K.C.: Retinoblastoma and iris neovascularization: a light and electron microscopic study. **Japanese Journal of Ophthalmology**, v.15, p.215-222, 1971.

MOAZED, K.; ALBERT, D, SMITH, T.R.: Rubeosis iridis in "pseudogliomas". **Survey of Ophthalmology**, p.2585-90, 1980.

SPAULDING, A.G.: Rubeosis iridis in retinoblastoma and pseudoglioma. **Transactions of American Ophthalmological Society**, v.76, p.584-609, 1978.

WALTON, D.S., GRANT, W.M.: Retinoblastoma and iris neovascularization. **American Journal of Ophthalmology**, v.165, p.598-599, 1968.

SMITH, M.E; OTT, F.T. Rubeosis iridis and primary angle closure glaucoma. **International Ophthalmology Clinics**, v.11, n.3, p.161-70, 1971.

15. ASHTON, N.: Retinal vascularization in health and disease. **American Journal of Ophthalmology**. v. 44, p.7-17, 1957.

GIMBONE, M.A.; LEAPMAN, S.B.; COTRAN, R.S., FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: iris neovascularization at a distance from experimental intraocular tumors. **Journal of the National Cancer Institute**, v.50, n.2, p.19-228, 1973.

GOSPODAROWICZ, D.; ABRAHAM, J.A., SCHILLING, J. Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary derived folliculo stellate cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 86, p.7311-7315, 1989.

FERRARA, N.; HENZEL, W.J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.161, p. 851-858, 1989.

LEUNG, D.W.; CACHIANES, G.; KUANG, W.J; GOEDDEL, D.V.; FERRARA, N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. **Science**, v. 246, p.1306-1309, 1989.

SANDBERG, C.A. ; HERRING, I.P. ; HUCKLE, W.R. ; LeROITH, T. ; PICKETT, J. ; ROSSMEISL, J.H. Aqueous humor vascular endothelial growth factor in dogs: association with intraocular disease and the development of pre-iridal fibrovascular membrane. **Veterinary Ophthalmology**, v.15, p.21-30, 2012.

PERRY, H.D.; YANOFF, M.; SCHEIE, H.G.: Rubeosis in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. **Archives of Ophthalmology**, v.93, p.337-339, 1975.

STEFANSSON, E.; LANDERS, M.B., WOLBARSHT, M.L.; KLINTWORTH, G.K. Neovascularization of the iris: an experimental model in cats. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.25, n.3, p.361-364, 1984.

JOHN, T.; SASSANI, J.W.; EAGLE, R.C. Jr. Scanning electron microscopy of rubeosis iridis. **Pennsylvania Academy of Ophthalmology and Otolaryngology**, v.35, p.119-121, 1982.

JOHN, T.; SASSANI, J.W.; EAGLE, R.C. Jr. The myofibroblastic component of rubeosis iridis. **Ophthalmology**, v.90, p.721-728, 1983.

MOORE, D.L.; McLELLAN, G.J.; DUBIELZIG, R.R. A study of the morphology of canine eyes enucleated or eviscerated due to complications following phacoemulsification. **Veterinary Ophthalmology**, v.6, p.219-226, 2003

ZARFOSS, M. K.; BREAU, C. B.; WHITELEY, H. E.; HAMOR, R. E.; FLAWS, J. A.; LABELLE, P.; DUBIELZIG, R. R. Canine pre-iridalfibrovascular membranes: morphologic and immunohistochemical investigations. **Veterinary Ophthalmology**, v.13, n.1, p.4-13, 2010.

BAUER, B. S.; SANDMEYER, L. S.; HALL, R. B.; GRAHN, B. H. Immunohistochemical evaluation of fibrovascular and cellular pre-iridal membranes in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.15, n.1, p.54-59, 2012.

SLATTER, Douglas. Desenvolvimento e anormalidade congênitas. In: \_\_\_\_\_. **Fundamentos de Oftalmologia Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2005. p. 23-35.

COLLINS, B. K.; MOORE, C. P. Diseases and surgery of the canine anterior uvea. In: GELATT, Kirk N. **Veterinary Ophthalmology**. 3ed. Media: Williams & Wilkins, 1999. p.755-795.

GELATT, Kirk N.; BROOKS, Dennis E. The canine glaucomas. In: \_\_\_\_\_. **Veterinary Ophthalmology**. 3ed. Media: Williams & Wilkins, 1999. p.701-754.

## **5 ANEXO**

### **VITA**

Renan Schiebel Medeiros é médico veterinário formado na Universidade Estácio de Sá, campus Vargem Pequena situada no Rio de Janeiro, no ano de 2010. Trabalhou na área de clínica de pequenos animais por dois anos com ênfase em oftalmologia clínica e medicina intensiva. Atualmente está se especializando patologia ocular na Universidade Federal do Paraná.