

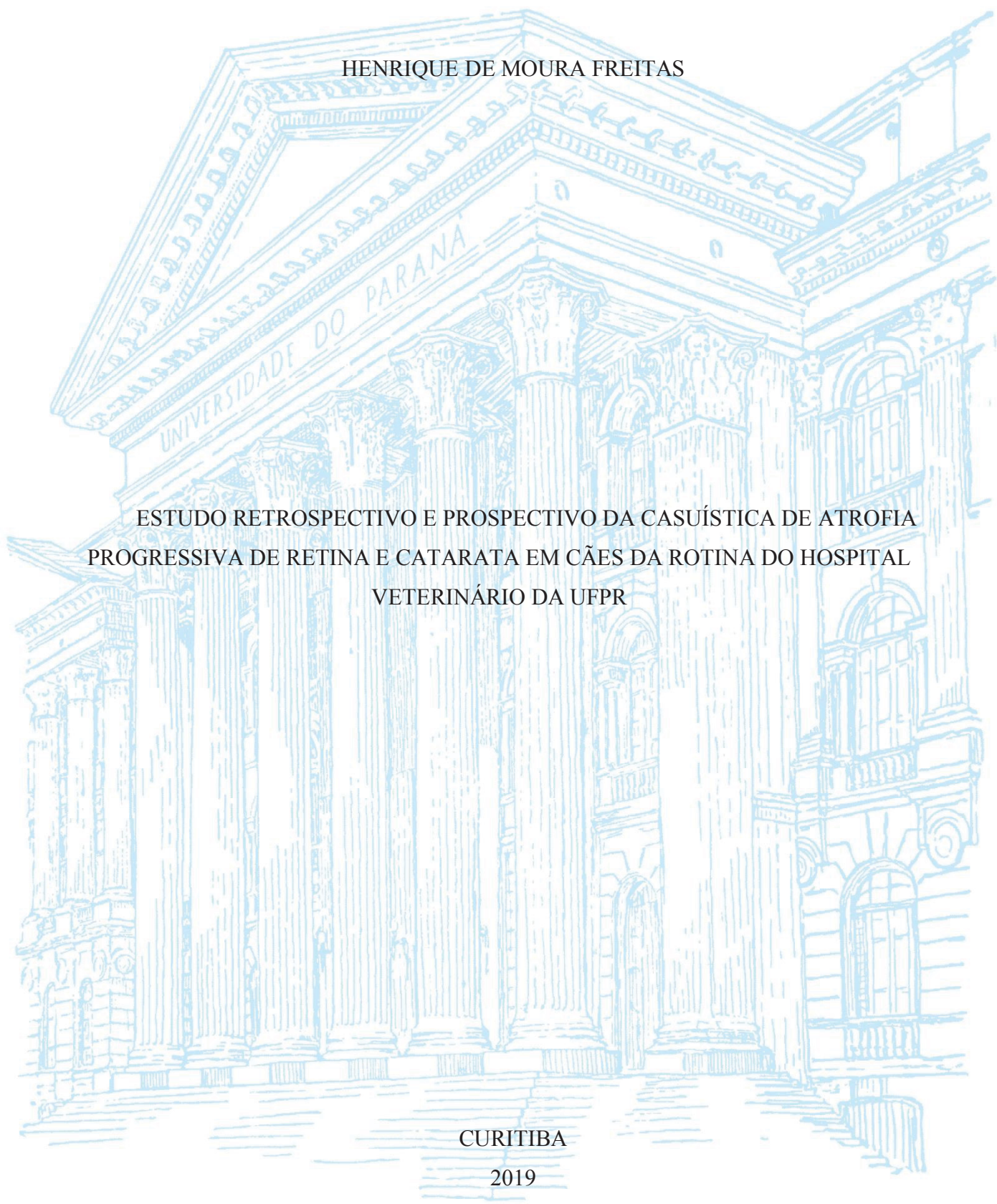
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

HENRIQUE DE MOURA FREITAS

ESTUDO RETROSPECTIVO E PROSPECTIVO DA CASUÍSTICA DE ATROFIA
PROGRESSIVA DE RETINA E CATARATA EM CÃES DA ROTINA DO HOSPITAL
VETERINÁRIO DA UFPR

CURITIBA

2019



HENRIQUE DE MOURA FREITAS

ESTUDO RETROSPECTIVO E PROSPECTIVO DA CASUÍSTICA DE ATROFIA
PROGRESSIVA DE RETINA E CATARATA EM CÃES DA ROTINA DO HOSPITAL
VETERINÁRIO DA UFPR

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

Orientador: Ph.D. Fabiano Montiani Ferreira

CURITIBA

2019

F866e

Freitas, Henrique de Moura

Estudo retrospectivo e prospectivo da casuística de atrofia progressiva de retina e catarata em cães da retina do Hospital Veterinário da UFPR / Henrique de Moura Freitas. - Curitiba, 2019. 104 p.: il.,

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Orientador: Fabiano Montiani Ferreira

1. Terapia gênica. 2. Fisiopatologia. 3. Cães. 4. Eletroretinografia. 5. Oftalmoscopia. I. Ferreira, Fabiano Montiani (Orientador). II. Título. III. Universidade federal do Paraná.

CDU 619:616



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS AGRARIAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS - 40001016023P3

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de HENRIQUE DE MOURA FREITAS intitulada: ESTUDO RETROSPECTIVO E PROSPECTIVO DA CASUÍSTICA DE ATROFIA PROGRESSIVA DE RETINA E CATARATA EM CÃES DA ROTINA DO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UFPR, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 20 de Fevereiro de 2019.



FABIANO MONTIANI FERREIRA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



HELOISA HELENA ABIL RUSS GIACOMETTI

Avaliador Externo (UFPR/HC)



ROGERIO RIBAS LANGE

Avaliador Interno (UFPR)

AGRADECIMENTOS

Lembro-me dos meus primeiros dias de graduação na Universidade Federal de Viçosa (UFV), entrei lá como um garoto tímido que quase não falava, que não tinha muitos amigos, que estava numa nova aventura longe dos pais, cerca de 900 km de casa. Mas logo o Senhor Deus cercou os meus caminhos e colocou muitos amigos ao meu redor, transformou um moço de coração tímido em alguém amoroso que aprendera a encontrar a felicidade nas coisas mais singelas, que foi cercado de pessoas simples que mal sabiam falar, mas que puderam me ensinar valores que as mais renomadas faculdades não conseguem ensinar. Assim certamente não cesso de agradecer a Deus porque Ele me transformou, me deu a condição de mesmo com muitas dificuldades que foram impostas pela vida passar com sucesso por diversas etapas de um árduo processo de graduação que durou 5 anos.

A cidade de Viçosa me ensinou não somente a ser um médico veterinário, aliás acredito que essa foi a menor das minhas faculdades, mas me apresentou a Deus como o meu melhor amigo, onde pude contemplar muitos momentos que jamais irão voltar, mas que nunca vou esquecer. Durante esse tempo conheci verdadeiros mestres como o Professor Joaquin Patarroyo, Professora Marlene Vargas e a Professora Emily Carlo Correna Reis, que me apresentaram para a pesquisa por meio de anos de estágio e iniciação científica. Ao mesmo tempo me entregou amigos como o Tiago Vieira, Emilly Alckmim, Rodrigo Esteves Júnior, Wesley Oliveira, Aletícia Meira, as irmãs Claudia e Flávia, o nosso amigo irmão Dimas, fora os companheiros do curso de medicina veterinária em especial o Dante Danilo, Igor Tostes, Bárbara Bellonato e Elisandra Lopes que sempre nos ajudaram em quase tudo. Esse período também me fez perceber que eu gostava muito da exposição em público através da arte da comunicação e então o objetivo de entrar em um programa de mestrado passou a ser um sonho.

Após mandar alguns e-mails para diversos professores, eis que um deles chegou na caixa postal do Professor Fabiano Montiani Ferreira. Ele me disse que se eu passasse na prova de mestrado me orientaria, creio que mais uma vez foi uma obra de Deus porque dificilmente um professor aceita orientar alguém que nunca viu. Agradeço ao professor por ter me suportado, por ter me aceito e se tornado uma inspiração para mim. Muitos conhecem o professor Fabiano como um excelente profissional de oftalmologia veterinária, mas alguns tiveram o privilégio de te conhecer também nos momentos de descontração, pois muitas

vezes o senhor não foi somente um mestre da oftalmologia, mas sim um amigo, assim como o Professor Rogério Ribas Lange e o Professor Juan Duque Moreno que também não poderiam deixar de fazer parte desse parágrafo da minha história.

Agradeço aos meus eternos amigos de mestrado, em especial ao único grupinho que permaneceu até o fim: Bárbara Barbi, Júlio Pereira, Jorge Iscoa e Thyara Weizenmann, sem a companhia de vocês esses dois anos de mestrado seriam muito mais difíceis.

Agradeço aos residentes do LABOCO, em especial a Maria Eduarda, Mariza Bortolini e Nathalia Seabra por cederem parte dos seus horários para a agenda do meu projeto e pelo auxílio contínuo e aos alunos de pós-graduação Eloisa Muehlbauer e Flávio Freitag por gentilmente cederem as suas senhas do Vetus para que eu pudesse fazer o meu estudo retrospectivo. Nesse mesmo sentido agradeço a aluna de Iniciação científica Ana Isabella por compartilhar os seus dados e aos funcionários da secretaria da residência e da recepção e diretoria do HV por me ajudarem na busca da casuística e exploração do arquivo morto do hospital.

Agradeço aos alunos, funcionários e professores da CVE-PUCPR, em especial ao Professor Marconi Rodrigues de Farias, pelos seus ensinamentos e por permitirem o meu crescimento profissional por meio do acompanhamento de diversos projetos.

Também agradeço à minha família de adoção em Curitiba composta pela casa do irmão Saulo, sua esposa Ozélia, seus filhos Eduardo e Caio e noras Carol e Mirian, pela casa da irmã Elielse, seu esposo Vanderlei e suas 3 filhas Vandy, Tamiris e Thalita, pelos amigos Rodrigo, Tiago, Marcos, Thierre, Ramon, entre outros da família CCB que com certeza não poderiam ficar de fora.

Finalmente agradeço à minha família, desde o meu saudoso avô Paulo Alves de Moura e minha avó Zelinda Alves de Moura, passando pelo meu pai e financiador José Carlos Rodrigues de Freitas, meu segundo pai José Lourenço Tomaz, minha mãe e melhor amiga Rosimeire Alves de Moura Tomaz, meus irmãos Thomas de Moura Tomaz, Erick de Moura Tomaz e Rafaela Ferreira Freitas, além das tias Cléo e Nice, que assim como muitos outros com certeza não deixaram de orar por mim.

Agradeço imensamente a todos que participaram de cada segundo da minha carreira acadêmica e em especial a CAPES pelo financiamento, sem o qual seria impossível a realização desse sonho.

"Quem dita que se cumprisse o meu desejo e Deus me desse o que eu espeto"

(Jo 6:8)

RESUMO

A presente dissertação compreende quatro capítulos, o primeiro consiste de uma revisão de literatura que abrange um breve histórico da atrofia progressiva de retina (APR), abordando os principais tipos de atrofia já caracterizados, os respectivos genes envolvidos que já foram identificados e as principais raças de cães acometidas. Esse capítulo também aborda o uso de animais como modelo experimental para doenças hereditárias nos seres humanos. O segundo capítulo trata de um estudo retrospectivo e prospectivo da casuística de APR no hospital veterinário (HV) da Universidade Federal do Paraná (UFPR). O artigo aborda a casuística relativa aos animais atendidos no período de 2014 a 2018 no Laboratório de Oftalmologia Comparada da UFPR (LABOCO). Tal estudo avalia a epidemiologia dessa distrofia por meio da avaliação dos prontuários médicos e apresenta uma análise estatística descritiva dos animais acometidos. Concomitantemente, o estudo tem o caráter prospectivo, avaliando animais diagnosticados, por meio do histórico clínico, exame oftálmico, eletrorretinografia e registro fotográfico do fundo de olho. Tal estudo tem como objetivo preencher uma lacuna científica nacional, uma vez que a avaliação epidemiológica da APR no Brasil é ainda relativamente escassa. Outrossim, essa doença é homóloga à retinose pigmentar (ou retinite pigmentosa), um grupo de doenças hereditárias que causa degeneração na retina de seres humanos, podendo ser gerados valiosos modelos animais para pesquisa. O terceiro capítulo abrange um estudo epidemiológico da catarata em animais atendidos pelo LABOCO no HV-UFPR, uma das principais doenças atendidas pelo setor. E por fim o último capítulo abrange uma revisão de literatura sobre a oftalmoscopia, uma das mais importantes ferramentas no diagnóstico de doenças de retina.

Palavras-chave: APR. ERG. Distrofias de retina. Catarata. Oftalmoscopia.

ABSTRACT

The present dissertation is comprised of four chapters; the first consists of a literature review that covers a brief history of progressive retinal atrophy (PRA), addressing the main types already characterized, with genes already identified and the main breeds of dogs affected. The second chapter consists of a retrospective and prospective study of the PRA caseload at the Veterinary Hospital (VH) of the Federal University of Paraná (UFPR). The research investigates the PRA cases diagnosed between the years 2014 and 2018 by the professor, residents and post-graduate students of the Laboratory of Comparative Ophthalmology of the UFPR (LABOCO). This study examines the epidemiology of this dystrophy through a rigorous evaluation of medical records of the VH and presents a descriptive statistic of the results. Concomitantly, the study has a prospective character, evaluating a sample of animals diagnosed with the condition, by means of ophthalmic evaluation, electroretinography and fundus photography. Such a study becomes very important as the epidemiological investigations of PRA in Brazil are scarce and this disease is homologous to retinitis pigmentosa and may serve as a model to study of this disease in human beings. The third chapter covers an epidemiological evaluation of cataracts in animals diagnosed at LABOCO, one of the main diseases attended by the sector. Finally, the last chapter covers a review of the literature on ophthalmoscopy, one of the main tools in the diagnosis of retinal diseases.

Key-words: APR. ERG. Retinal dystrophies. Cataract. Ophthalmoscopy.

LISTA DE FIGURAS

1. Capítulo I – Figura 1- Fundo de olho de cão, macho, da raça Cocker Spaniel Americano de 5 anos, em estágio final de APR.
2. Capítulo II - Figura 1 - Fundos oculares
3. Capítulo II - Figura 2 – Traçado eletrorretinográfico de cães atendidos pelo LABOCO
4. Capítulo IV - Figura 1 - Oftalmoscópio de Loring
5. Capítulo IV – Figura 2 – Principais tipos de oftalmoscópios modernos.
6. Capítulo IV – Figura 3 - Correto posicionamento de um oftalmoscópio binocular indireto e lente de 20D durante o exame de um cão

LISTA DE TABELAS

1. Capítulo I - Quadro 1 - Raças de cães descritas com distrofias de retina. Adaptado de Downs et al., (2014).
2. Capítulo II - Tabela 1 - Distribuição dos animais doentes e normais atendidos pelo Laboratório de Oftalmologia Comparada entre 2014 e 2018 em relação a população total de cães da mesma raça
3. Capítulo II - Tabela 2 - Distribuição de animais diagnosticados pelo Laboratório de Oftalmologia Comparada entre 2014 e 2018 com atrofia progressiva de retina classificados por raça, em relação ao total de animais doentes
4. Capítulo II - Tabela 3 - Média de idade de diagnóstico de atrofia progressiva de retina e início dos sinais clínicos da doença por raça de cão acometida
5. Capítulo II - Tabela 4 - Resultados dos Testes visuais por olho acometido em cães diagnosticados com atrofia progressiva de retina entre 2014 e 2018
6. Capítulo II - Tabela 5- Resultados do Percurso com obstáculos em cães diagnosticados com atrofia progressiva de retina entre 2014 e 2018
7. Capítulo II - Tabela 6 - – Número de olhos diagnosticados com catarata classificados por estágio de maturação em cães diagnosticados com atrofia progressiva de retina entre 2014 e 2018
8. Capítulo II - Tabela 7 – Principais alterações encontradas no exame de fundo de olho dos cães diagnosticados com atrofia progressiva de retina entre 2014 e 2018
9. Capítulo II - Tabela 8 - Média de Tempo implícito da onda-a e onda-b dos animais doentes e normais por intensidade de luz.
10. Capítulo III – Tabela 1 – Distribuição racial em pequenos animais diagnosticados com e sem catarata pelo Laboratório de Oftalmologia Comparada entre agosto de 2016 e julho de 2018
11. Capítulo III – Tabela 2 - Distribuição de animais diagnosticados com catarata pelo laboratório de oftalmologia comparada entre agosto de 2016 e julho de 2018 classificados por sexo
12. Capítulo III – Tabela 3 - Distribuição dos animais diagnosticados com catarata pelo laboratório de oftalmologia comparada, entre agosto de 2016 e julho de 2018 classificados por olho afetado

13. Capítulo III – Tabela 4 - Média de idade de diagnóstico de catarata dos animais atendidos pelo Laboratório de Oftalmologia Comparada entre agosto de 2016 e julho de 2018.
14. Capítulo III – Tabela 5- Distribuição do número de olhos diagnosticados com catarata pelo Laboratório de Oftalmologia Comparada entre agosto de 2016 e julho de 2018 classificados por estágio de maturação
15. Capítulo III – Tabela 6- Número de animais diagnosticados com catarata pelo Laboratório de Oftalmologia Comparada no período de agosto de 2016 a julho de 2018 de acordo com a possível etiologia da doença
16. Capítulo III – Tabela 7- Alterações oculares concomitantes a catarata em cães e gatos diagnosticados pelo Laboratório de Oftalmologia Comparada entre agosto de 2016 e julho de 2018

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO GERAL.....	16
1.1	OBJETIVO GERAL.....	17
1.2	Objetivos específicos.....	17
1.3	JUSTIFICATIVA.....	17
2.	CAPÍTULO I- DISTROFIAS HEREDITÁRIAS DA RETINA, PRINCIPAIS AVANÇOS NO ESTUDO DA ATROFIA PROGRESSIVA DE RETINA.....	18
2.1	RESUMO.....	18
2.2	ABSTRACT.....	18
2.3	INTRODUÇÃO.....	19
2.4	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.4.1	Uso de cães como modelo experimental para doenças da retina.....	20
2.4.2	Terapia gênica.....	20
2.4.3	Atrofia Progressiva de Retina.....	21
2.4.4	Fisiopatologia.....	21
2.4.5	Diagnóstico e epidemiologia.....	23
2.4.5.1	Exame eletrorretinográfico.....	23
2.4.5.2	Os testes de DNA.....	24
2.4.6	Principais tipos de APR.....	25
2.4.6.1	<i>Late onset</i>	26
2.4.6.2	<i>Early onset</i>	27
2.4.6.3	APR ligada ao cromossomo X.....	29
2.4.6.4	APR com herança dominante.....	30
2.5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
2.6	REFERÊNCIAS.....	32
3.	CAPÍTULO II - ESTUDO RETROSPECTIVO E PROSPECTIVO DA CASUÍSTICA DE ATROFIA PROGRESSIVA DE RETINA EM CÃES DA ROTINA DO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UFPR.....	37
3.1	RESUMO.....	37
3.2	ABSTRACT.....	38

3.3	INTRODUÇÃO.....	39
3.4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
3.5	RESULTADOS.....	42
3.5.1	Avaliação epidemiológica.....	42
3.5.2	Avaliação clínica.....	47
3.5.3	Registro fotográfico do fundo ocular.....	48
3.5.4	Eletrorretinografia.....	49
3.6	DISCUSSÃO.....	50
3.7	CONCLUSÃO.....	54
3.8	REFERÊNCIAS.....	54
4.	CAPÍTULO III - AVALIAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE CATARATAS EM PEQUENOS ANIMAIS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO DE 169 CASOS.....	58
4.1	RESUMO.....	58
4.2	ABSTRACT.....	59
4.3	INTRODUÇÃO.....	60
4.4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	61
4.5	RESULTADOS.....	63
4.6	DISCUSSÃO.....	70
4.7	CONCLUSÃO.....	73
4.8	REFERÊNCIAS.....	74
5.	CAPÍTULO IV – A HISTÓRIA DA OFTALMOSCOPIA NA CIÊNCIA MÉDICA E VETERINÁRIA.....	76
5.1	RESUMO.....	76
5.2	ABSTRACT.....	76
5.3	INTRODUÇÃO.....	77
5.4	REVISÃO DE LITERATURA.....	77
5.4.1	Considerações históricas sobre a oftalmologia.....	77
5.4.2	A invenção e o desenvolvimento dos diferentes tipos de oftalmoscópio.....	79
5.4.3	Algumas contribuições da oftalmoscopia para a clínica médica e oftalmológica.....	84
5.4.4	Contribuições da oftalmoscopia para a medicina veterinária.....	82
5.5	CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	83
5.6	REFERÊNCIAS.....	87
6.	CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	89
7.	REFERÊNCIAS GERAIS.....	90
8.	ANEXOS.....	103

1. INTRODUÇÃO GERAL

Os seres humanos e os outros animais compartilham uma mesma origem biológica. As moléculas, o código genético, as linhagens celulares entre todos os animais conhecidos são, em última análise, muito semelhantes. Assim, as funções normais e os processos patológicos em quaisquer desses animais também ocorrem de maneira muito semelhante, tornando a medicina praticamente a mesma e a análise comparativa para obtenção de dados de suma importância. Dentro da medicina comparativa, surge então a oftalmologia comparativa que busca o conhecimento da estrutura, fisiologia e patologia ocular nas diversas espécies de animais, possibilitando assim o estudo de doenças típicas de seres humanos nos modelos animais. Os cães pelo porte substancialmente maior do que dos roedores e conseqüentemente com bulbos oculares de tamanho similar ao do homem, compõe um modelo de doenças espontâneas muito interessante e valioso. No primeiro capítulo desse estudo consta uma breve revisão de literatura a respeito da atrofia progressiva de retina (APR), doença diagnosticada em cães, mas que se desenvolve de maneira muito semelhante à retinose pigmentar (RP), que é uma distrofia da retina relativamente comum, que causa cegueira em seres humanos. O segundo capítulo é um estudo retrospectivo e prospectivo da casuística de APR, entre animais diagnosticados pelo serviço de oftalmologia comparada do Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal do Paraná, entre os anos de 2014 e 2018. O terceiro capítulo trata-se de um estudo retrospectivo e epidemiológico dos casos de catarata diagnosticados entre 2016 e 2018 no HV da UFPR. Finalmente, o quarto capítulo aborda uma revisão de literatura sobre a oftalmoscopia, uma das mais importantes ferramentas para o diagnóstico de retinopatias. O objetivo desse trabalho é proporcionar um banco de dados sobre APR e catarata, evidenciando a casuística do HV-UFPR podendo inclusive ser extrapolada como representante da casuística brasileira ou, pelo menos, sul-brasileira. Deste modo, por se tratarem de doenças de cunho hereditário, há a possibilidade de identificar características particulares novas ou inéditas em determinadas raças, objetivando estudos mais aprofundados. Esse projeto teve aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPR com certificado de aprovação sob o protocolo de número 045/2017.

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a casuística de APR e catarata no Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO) do Hospital Veterinário da UFPR e proporcionar um banco de dados.

1.2 Objetivos específicos

- Analisar a casuística de APR dentro do LABOCO da UFPR no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018 e a de catarata entre agosto de 2016 e dezembro de 2018.
- Coletar dados e fazer correlações estatísticas.
- Identificar e descrever a doença em novas raças a fim de produzir novas publicações e contribuir para a elucidação da doença e de novos tratamentos em humanos e animais.

1.3 JUSTIFICATIVA

As distrofias de retina e a catarata são importantes causas de déficit visual em cães e nos seres humanos, portanto os cães são um excelente modelo de estudo para essas doenças. No entanto, existem poucos estudos avaliando a casuística dessas doenças nessa espécie, principalmente em relação à casuística brasileira. O estudo da epidemiologia brasileira, ou sul-brasileira da APR torna-se então um trabalho inédito e de real importância para o melhor entendimento dessas doenças nesses animais e possibilita a extrapolação para a espécie humana.

2. CAPÍTULO I - DISTROFIAS HEREDITÁRIAS DA RETINA, PRINCIPAIS AVANÇOS NO ESTUDO DA ATROFIA PROGRESSIVA DE RETINA

2.1 RESUMO

As distrofias de retina são causas comuns de cegueira em cães, em seres humanos e em outros animais. Dentre as principais distrofias diagnosticadas em seres humanos estão a amaurose congênita de Leber (ACL) e a retinose pigmentar (RP). Essas duas doenças possuem semelhança com distrofias hereditárias de retina encontradas em cães, sendo a RP muito semelhante à atrofia progressiva de retina (APR). O objetivo desse trabalho é descrever esse grupo de doenças por meio de uma revisão de literatura. O estudo dos modelos experimentais animais possibilitam a identificação de genes responsáveis por essas doenças e permitem a elucidação de novos tratamentos, como a terapia gênica, a terapia com células-tronco e testes genéticos. Assim, o estudo das distrofias hereditárias em animais é essencial para o entendimento dessas doenças em seres humanos.

Palavras-chave: Distrofias de retina. APR. Modelos animais.

2.2 ABSTRACT

Retinal dystrophies are common causes of blindness in humans, dogs, and other animals. Among the main dystrophies diagnosed in humans are the Leber's congenital amaurosis (LCA) and retinitis pigmentosa (RP). These two diseases resemble hereditary dystrophies found in dogs, as evidenced by retinitis pigmentosa (RP) and its similarity to progressive retinal atrophy (PRA). The goal of this work is to describe this group of diseases through a literature review. Experimental models in animals allow for the identification of the genes responsible for these diseases, in addition to fostering new treatments, such as gene therapy, stem-cell therapy and more concrete diagnostic methods, such as genetic

tests. Thus, the study of hereditary dystrophies in animals is essential for understanding these diseases in humans.

Key-words: Retinal dystrophies. PRA Animal models.

2.3 INTRODUÇÃO

A visão é uma importante adaptação evolutiva dos animais que proporciona condições para ocuparem os mais diversos nichos, quer seja em locais com baixa intensidade de luz, como em locais bem iluminados, dependendo da característica de suas células fotorreceptoras. Tais células fazem parte de uma estrutura nervosa chamada retina, que transforma estímulos luminosos em impulsos nervosos elétricos, um processo chamado fototransdução¹. Entre as principais afecções da retina estão as distrofias hereditárias progressivas.

As distrofias hereditárias da retina são causa de perda funcional da visão, causando na maioria das vezes uma cegueira progressiva. Elas afetam cerca de 200.000 pessoas nos Estados Unidos e 4,5 milhões de pessoas em todo o mundo². Esse grupo heterogêneo de doenças é caracterizado por degeneração de fotorreceptores, denominados cones e bastonetes, encontrados na camada de fotorreceptores da neuroretina, camada responsável pelo fenômeno de fototransdução. Na medicina as principais distrofias retinianas caracterizadas nesse grupo são a retinose pigmentar (RP), a amaurose congênita de Leber (ACL), a doença de Stargardt, a distrofia macular de Best e a síndrome de Usher³.

Com o avanço da tecnologia da biologia molecular foi possível elucidar a origem dessas doenças. Por meio de modelos experimentais e análises biomoleculares, vários genes defeituosos envolvidos na patogenicidade dessas distrofias foram revelados. As distrofias retinianas podem ser causadas experimentalmente ou aparecem espontaneamente nos animais, assim modelos experimentais espontâneos possibilitam uma fonte de entendimento da fisiopatologia dessas doenças sem quebrar princípios éticos e de bem-estar

animal. Por exemplo, as mutações na subunidade beta da GMP cíclico fosfodiesterase causam distrofias retinianas no camundongo, nos cães da raça Setter Irlandês e nos seres humanos. Assim, animais com distrofias espontâneas que são homólogas as dos seres humanos também podem ser utilizados como modelos de investigação de novos tratamentos com o uso de drogas ou terapia celular ou gênica⁴.

2.4 REVISÃO DE LITERATURA

2.4.1 Uso de cães como modelo experimental para doenças da retina

São conhecidas pelo menos 400 raças de cães, elas possuem fenótipos variados, seja na constituição corporal, fisiologia, comportamento ou até mesmo na expressão de determinados genes. Pelo menos 450 doenças hereditárias que acometem os cães já foram descritas⁵.

Essa variabilidade genética também se reflete na fisiopatologia ocular proporcionando semelhanças quanto às doenças que acometem seres humanos e animais. A RP é certamente a distrofia de retina mais estudada por meio de modelos animais, trata-se de condição que causa déficit visual periférico e nictalopia (cegueira noturna) em seres humanos. São conhecidos pelo menos 40 genes que causam RP. Essa condição pode ser herdada de maneira autossômica recessiva, autossômica dominante ou pode ainda ser ligada ao cromossomo X. O uso de animais como modelo experimental é de suma importância para elucidar os genes responsáveis, características clínicas e os mecanismos celulares que causam a manifestação dessa doença nos seres humanos, possibilitando o desenvolvimento de tratamentos eficientes e com menores custos. A APR é uma doença semelhante à RP que acomete mais de 100 raças de cães. Foram descritos pelo menos 12 genes envolvidos nessa doença e esses representam semelhanças genotípicas e fenotípicas com os genes da RP)⁶.

2.4.2 Terapia gênica

Um dos genes potencialmente causadores de distrofia de retina mais estudados é o RPE65, ele é responsável pela tradução de uma proteína abundante no epitélio

pigmentar da retina (EPR) que é responsável direta pelo metabolismo da vitamina A. No entanto, sabe-se que mutações nesse gene levam a ACL em animais e seres humanos⁷. A terapia gênica tem demonstrado ser capaz de alterar com sucesso a maquinaria genética responsável por diversas doenças como câncer, imunodeficiências hereditárias, talassemias, hemofilia e doenças da retina⁸. Le Meur et al. (2007)⁷ demonstraram que a terapia gênica, pela injeção sub-retiniana de adenovírus recombinante do tipo 2 (AAV2), na região tapetal da retina de cães da raça Briard, possibilitou recuperação visual e funcional da retina em todos os cães que passaram por esse procedimento no prazo de 12 meses após uma única aplicação do vetor. Sabe-se que até então não existia nenhum tratamento eficiente para essas distrofias tanto em cães quanto em seres humanos. Vários ensaios clínicos em seres humanos já foram realizados desde então, sendo que em um deles realizado em cinco pacientes, houve melhora clínica significativa do quadro de ACL, a visão dos pacientes permaneceu de maneira estável nos 36 meses de avaliação após o tratamento⁸.

2.4.3 Atrofia Progressiva de Retina

As distrofias retinianas são comuns em cães de raça pura, dentre as principais distrofias estão as APRs, já caracterizadas em mais de 100 raças diferentes⁹. As APRs estão no grupo de distrofias retinianas hereditárias e causam perda progressiva da visão levando à cegueira.

2.4.4 Fisiopatologia

No início da doença são afetados mais comumente os bastonetes, que são células fotorreceptoras responsáveis pela captação de estímulos luminosos em baixa intensidade de luz e pela percepção do movimento, gerando nictalopia (déficit visual noturno). Com a evolução desse processo, devido à proximidade entre os diferentes fotorreceptores, com a consequente geração de resíduos celulares tóxicos, também são acometidos os cones, esses são fotorreceptores retinianos responsáveis pela captação de estímulos luminosos de maior intensidade e pela percepção das cores, afetando assim a visão diurna, todavia existem distrofias que se iniciam com a degeneração de cones, mas são mais raras¹⁰.

Associados a esses eventos a APR tem por sinais clínicos mudanças no aspecto do fundo de olho visíveis à oftalmoscopia, como hiperrefletividade do fundo tapetal, atrofia dos vasos da retina e do disco óptico, na maioria das vezes acompanhada por catarata secundária bilateral⁹.

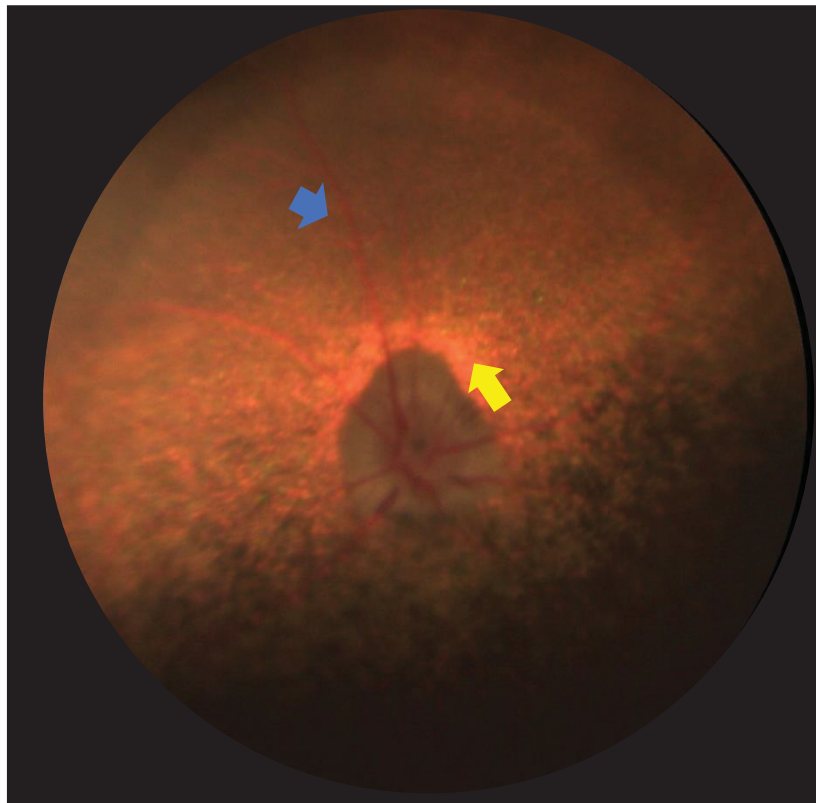


Figura 1 – Fundo de olho de cão, da raça Cocker Spaniel Americano de 5 anos, em estágio final de APR. Note as áreas de hiperrefletividade (setas amarelas) ao redor do disco óptico, diminuição do calibre das arteríolas e vênulas (seta azul) e o aspecto granular da região tapetal. Note que os vasos sobre o disco óptico também estão bastante diminuídos de calibre. Fonte: os autores.

A retina na APR torna-se cada vez mais fina facilitando a reflexão da luz, de maneira a incrementar a refletividade tapetal; a periferia da retina torna-se de aspecto granular, com o avanço da doença o sangue deixa de passar pelos vasos retinianos, como demonstrado pela atenuação dos vasos na oftalmoscopia e começam a aparecer aglomerados de pigmentos na região tapetal. Tal característica é consequência da intensa atividade fagocítica do epitélio pigmentar retiniano que deixa ali seus resquícios na forma de pigmento de lipofuscina. Concomitantemente ocorrem áreas de despigmentação do fundo não tapetal, um fenômeno denominado de

“pavimentação,” e os axônios das células ganglionares começam a se degenerar tornando o aspecto do disco óptico mais acinzentado devido à perda da mielina¹⁰.

2.4.5 Diagnóstico e epidemiologia

2.4.5.1 Exame eletrorretinográfico

A análise eletrorretinográfica (ERG) é de grande importância para o diagnóstico definitivo das APRs, esse método de diagnóstico foi utilizado pela primeira vez por Dewar, em 1877, mas não foi publicado¹¹. Gotch, em 1876, foi o primeiro a separar o resultado da ERG em duas ondas¹². Einthoven e Jolly, em 1908, foram os primeiros a observarem detalhado traçado eletrorretinográfico do olho de um sapo a partir de um galvanômetro¹³. Perry, Thomson e Tansley, em 1953, foram os precursores dos estudos eletrorretinográficos em cães¹⁴.

Esse método se baseia na estimulação dos fotorreceptores da retina por meio de *flashes* de luz e na transferência desse estímulo elétrico para um aparelho eletrônico que amplifica o sinal elétrico e registra a atividade retiniana em ondas eletrorretinográficas. Essas podem ser ausentes ou diminuídas quando o processo de fototransdução não está acontecendo efetivamente, sugerindo falha de transmissão de fora para dentro da retina^{15,16}. Esse exame é essencial no pré-cirúrgico da catarata¹⁷, pois é sabido que cães com APR muitas vezes apresentam catarata bilateral, portanto, nesses casos a cirurgia de catarata não levará o animal a voltar a enxergar e terá caráter somente preventivo para reduzir os efeitos da inflamação causada pela catarata ou exclusivamente estético. É importante também frisar que a ERG não afirma que o animal está enxergando, mas sim que a fototransdução está acontecendo e normalmente registra alterações elétricas antes mesmo de surgirem mudanças no aspecto do fundo de olho por meio da oftalmoscopia nos casos de degenerações da retina¹⁸.

Existem diversos tipos de aparelhos e protocolos de ERG como o *Flash ERG (FERG)*, *Long Flash ERG*, *Scotopic Threshold Response (STR)* e o *Photopic Negative Response (PhNR)*, o *FERG* é o mais utilizado para a avaliação da retina de cães no pré-cirúrgico de catarata e geralmente avalia a retina como um todo, não

diferencia a resposta elétrica dos diferentes fotorreceptores a não ser que seja feita adaptação ao escuro ou ao claro ou se for utilizado um foco de luz cromática¹⁸.

Outro tipo de degeneração da retina em que o uso da ERG também é igualmente ou possivelmente até mais essencial para o diagnóstico é a *Sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARDs)*, essa doença manifesta-se maneira semelhante a APR, no entanto é uma doença adquirida e ainda pouco entendida, normalmente ela não apresenta sinais precoces de degeneração pela avaliação oftalmoscópica, além de ocorrer perda visual súbita (e não progressiva como na APR) e midríase fixa. Após a avaliação eletrorretinográfica nota-se ausência de ondas na ERG dos animais doentes, devido à perda aguda de fotorreceptores podendo confundir-se com a APR, no entanto, a avaliação do histórico clínico é de suma importância para esse diagnóstico, mais de 75 % dos animais com *SARDs* possuem alterações nos exames laboratoriais consistentes com endocrinopatias e muitos proprietários queixam de poliúria, polidipsia e ganho de peso antes e/ou durante o aparecimento dos sinais oculares agudos da doença¹⁹, outros possíveis diagnósticos diferenciais são cegueira central e neurite óptica.

Na medicina há muito tempo já é conhecido que as distrofias da retina têm caráter hereditário e foram identificados até hoje pelo menos 172 genes que estão associados a elas⁹. Nos cães, após os avanços da engenharia genética, já foram identificados diversos genes ligados às distrofias, sendo que na maioria são genes autossômicos recessivos¹⁰. No aspecto geral, a literatura descreve como as raças mais acometidas pela APR o Poodle Toy e miniatura, o Labrador Retriever e o Cocker Spaniel Inglês²⁰.

2.4.5.2 Os testes de DNA

A investigação biomolecular se tornou então muito importante nessa doença, pois se trata de uma alteração hereditária, ou seja, há grande possibilidade dessa doença se manifestar na geração seguinte, sendo necessário reconhecer os animais doentes e portadores, uma vez que já existem muitos testes moleculares validados no mercado, possibilitando a identificação de diversos genes mutantes¹⁰.

A era dos testes de DNA se iniciou no Reino Unido onde Clements et al. (1993)²¹ criou um teste para identificação do gene *rcd1* (*rod-cone dysplasia 1*) que causa displasia de bastões e cones em cães da raça Setter Irlandês e tinha sido identificado no mesmo ano por Suber et al. (1993)²². A principal intenção da criação desses testes na época era evitar que cães que expressassem esses genes mutantes passassem essa característica para sua progênie, combatendo o fenótipo da doença dentro da raça estudada. Assim os testes de DNA permitiam a identificação de animais afetados antes mesmo da expressão dos sinais clínicos da doença²³.

A maioria dos testes de DNA tem como objetivo identificar possíveis mutações nos genes de interesse, isso é um processo custoso e bastante demorado, facilitado com o mapeamento do genoma canino, pelo menos sete diferentes testes foram descritos até o início do presente século. Entretanto, esses testes são específicos para um determinado defeito genético, ou seja, só identificam a mutação de interesse, ou seja, se o animal tiver outro gene que também causa APR, ela não será diagnosticada por meio desses testes moleculares²³.

Outra forma de investigação diagnóstica possível são os testes baseados em *linkage*, esses utilizam marcadores de DNA que se posicionam próximo do gene de interesse. O principal teste baseado em *linkage* desenvolvido é um marcador do gene *prcd* (*progressive rod-cone degeneration*) que está relacionado ao desenvolvimento de APR em cerca de 29 raças de cães. A principal limitação desses testes é que sempre existe a possibilidade de ocorrer um *cross-over* entre o gene da doença e o marcador durante a meiose²³.

Além do estudo eletrorretinográfico e dos testes biomoleculares a avaliação histopatológica é de suma importância para o diagnóstico de APR. Ela permite a identificação do tipo celular afetado e se ocorreu a degeneração primeiro ou se simplesmente o desenvolvimento celular foi incompleto, por meio de técnicas de imunohistoquímica¹⁰. Outro método de diagnóstico é a tomografia de coerência óptica (OCT), esse método possibilita a visualização de imagens da retina semelhantes a cortes histológicos *in vivo*^{24,25}.

2.4.6 Principais tipos de APR

A APR pode ser classificada pela idade de início dos sinais clínicos e taxa de progressão. Algumas formas são então de início precoce (*early onset*) e outras de início tardio (*late onset*)¹⁰. Diversos tipos de APR já foram descritos e muitos genes já foram relacionados à doença (Tabela 1).

A APR de desenvolvimento precoce normalmente se desenvolve durante o período pós-natal de maturação da retina (2-6 semanas de vida), resulta do desenvolvimento retiniano anormal ou degeneração progressiva, que se inicia durante ou imediatamente após a retinogênese. Normalmente ela tem progressão rápida e alcança seus estágios finais um pouco antes do cão se tornar adulto. Em contrapartida, a APR de início tardio ocorre após o desenvolvimento da retina e tem por características a baixa viabilidade dos fotorreceptores e comprometimento das suas funções, no entanto os sinais clínicos podem aparecer somente no final da vida do animal⁹.

2.4.6.1 *Late onset*

A maioria das descrições na literatura referem-se às APRs de início tardio (*late onset*). Entre elas destaca-se a *progressive rod-cone degeneration (prcd)*, que é análoga à RP e um objeto importante de estudo como um modelo da doença encontrada em seres humanos. Nessa doença ocorre degeneração tanto de cones, quanto de bastonetes nos aspectos estruturais e funcionais de maneira tardia, ou seja, a doença não se manifesta até o animal se tornar jovem ou adulto, Acland et al. (1998)²⁶ sugerem que o *loci* responsável pela *prcd* está no cromossomo canino número nove. O Poodle, Cocker Spaniel e Labrador Retriever são as raças mais acometidas por esse tipo de APR.

No caso dos Poodles, a nictalopia manifesta-se tipicamente entre três e cinco anos de idade, normalmente acompanhada de sinais de degeneração precoces pela oftalmoscopia e formação de catarata secundária. As alterações no ERG podem não ocorrer até as 28 semanas de idade²⁷. Nos cães da raça Cocker Spaniel, de modo geral, a doença comporta-se de maneira mais tardia e com progressão mais lenta do

que nos da raça Poodle. Nessa raça a degeneração retiniana nos estágios iniciais costuma poupar o canto nasal e temporal formando “ilhas”²⁰. Mais recentemente Svenson et al. (2016)²⁸ relataram um tipo de APR (*prcd*) em cães da raça Pastor Polonês da Planície, ela foi definida como distrofia de início tardio, o primeiro sinal da doença foi uma atenuação vascular discreta, mas facilmente visível na periferia do fundo ocular, sem indicativo de hiperrefletividade tapetal. Os donos dos animais relataram que os mesmos tinham medo de escuro, mas sem sinais de nictalopia. Uma redução na função dos bastonetes foi detectada por meio do ERG, inclusive a amplitude das ondas estava reduzida mesmo sem sinais de degeneração na oftalmoscopia. Nesse estudo, a doença demonstrou progressão bastante lenta, de maneira que alguns animais ainda enxergavam mesmo com 10-11 anos de idade.

Barnett & Curtis (1978)²⁹ descreveram um tipo diferente de APR no Terrier Tibetano, essa distrofia tinha por principais características nictalopia e sinais de degeneração da retina na oftalmoscopia a partir de um ano de idade com alterações no ERG a partir de 10 meses de idade. A perda de fotorreceptores também se iniciava nos bastões até progredir para os cones e culminar na atrofia da retina por completa.

Cooper et al. (2014)³⁰ mostraram em seu estudo um tipo de APR desconhecido até então, em cães da raça Valhund Sueco, esses animais apresentavam os sinais iniciais de degeneração com áreas de despigmentação variando de marrom a vermelho na região tapetal da retina e sinais de afinamento da retina em animais com em média 4,3 anos de idade e apresentaram no estágio final da doença um afinamento de quase toda a retina e sinais de cegueira noturna e déficit visual diurno ou até mesmo cegueira total em média após quatro anos.

2.4.6.2 *Early onset*

A *rod/cone dysplasia (rcd)* é um tipo de APR de início precoce, em cães afetados a retina permanece normal até por volta de 13 dias de idade²², depois vai sofrendo progressiva degeneração, primeiro de fotorreceptores e depois de todas camadas da retina¹⁰. Existem três formas de *rcd* conhecidas, a *rcd1* que foi descrita a primeira vez no Setter Irlandês (AGUIRRE et al., 1978)³¹; a *rcd2* que foi descrita a primeira vez no Collie³²; e a *rcd3* descrita no Welsh Corgi Cardigan³³. A *rcd1* foi

a primeira APR em que o gene de mutação foi identificado, estudos demonstraram que os filhotes afetados possuem acúmulo anormal de GMPc em suas retinas, os cães com essa alteração normalmente ficam cegos antes de um ano de idade³⁴. Em *rcd2* também foi descrita a falha na hidrólise de GMP e posterior acúmulo na retina, mas essa concentração diminui rapidamente, uma vez que os fotorreceptores já sofreram degeneração³⁵. A *rcd3* foi descrita como muito similar ao *rcd1*, mas em vez de ocorrer mutação na subunidade β da GMPc fosfodiesterase, ocorre na subunidade α e não tem muitas descrições a respeito da clínica da doença³³.

Acland & Aguirre (1987)¹⁵ descreveram uma *early retinal degeneration (erd)*, essa distrofia é de caráter precoce, mas de progressão lenta, em que a disgenesia dos fotorreceptores é seguida de degeneração estrutural e perda de função da retina. Esse distúrbio foi descrito em Elkhound Norueguês, os cães afetados tinham nictalopia após seis semanas de idade e ficavam cegos com 12-18 meses de idade. Com cerca de um ano de idade, o ERG desses cães começou a demonstrar ausência de ondas²⁰.

Aguirre & Rubin (1971)³⁶ descreveram um tipo de *rod dysplasia (rd)* em Elkhound norueguês que tinha como sinais clínicos nictalopia após seis meses de idade e cegueira total entre três e cinco anos de idade, sendo que não havia hiperrefletividade tapetal até dois anos de idade. Devido a degeneração da retina, o ERG nunca era normal nessa APR²⁰.

Pashall et al. (1991)³⁷ reportaram uma APR em que foi descrito um tipo de *photoreceptor dysplasia (pd)* em Schnauzer Miniatura, essa afecção é caracterizada por ser de início precoce, o histopatológico e o ERG demonstraram danos à retina logo nos primeiros dias de vida do animal, mas os sinais de degeneração observados por meio da fundoscopia são muito tardios. Os bastonetes são afetados mais rápido do que os cones, fato é que após seis meses de idade os cones tornaram-se predominantes na camada de fotorreceptores da retina desses animais.

Curtis & Barnett (1993)³⁸ reportaram um tipo de APR generalizada em Dachshund miniatura de pelo longo, os cães afetados apresentaram sinais de degeneração retiniana por meio da oftalmoscopia logo aos seis meses de idade, nessa mesma idade, iniciou-se a nictalopia, os autores relataram marcada variação na

progressão da doença nesses cães, necessitando de mais estudos. A ERG apresentava alterações a partir de nove meses de idade e existia considerável diminuição do número de núcleos da camada nuclear externa a partir de 10,5 semanas de idade no exame histopatológico. Os autores do estudo sugeriram a utilização dessa doença como modelo para a RP.

As *cone-rod dystrophy (crd)* foram descritas pela primeira vez por Kijas et al., (2004)³⁹ em cães das raças American Staffordshire Bull Terrier (*crd1*) e Pit Bull Terrier (*crd2*). Os cães afetados possuíam midríase moderada, déficit visual grave e nistagmo. A ERG apresentava alterações referentes a cones e bastonetes, no entanto, as primeiras eram mais evidentes, o traçado eletrorretinográfico demonstrava ausência de atividade elétrica da retina com 12 semanas de idade. Os primeiros indícios de degeneração da retina observados por meio da avaliação fundoscópica foram evidentes entre três e seis semanas de idade. Posteriormente Goldstein et al. (2010)⁴⁰ identificaram a *crd3* em cães da raça Terrier Irlandês do Glen do Imaal que apresentava alterações na ERG a partir de 15 meses de idade, no entanto, a camada nuclear externa apresenta alterações histopatológicas a partir de 4,7 semanas de idade, que progridem lentamente até 5 anos de idade.

Somma et al. (2016)²⁵ descreveram um novo tipo de APR em cães da raça Whippet, o estudo demonstrou perda de função dos bastonetes e alterações na ERG antes da maturação da retina, antes de um mês de idade. Os cães jovens apresentavam nistagmo, de maneira similar ao dos seres humanos com ACL, característica que não foi encontrada em cães adultos com cegueira total. A fundoscopia de dois jovens animais revelou pequenas bolhas que se tornaram menos aparentes com a progressão da doença. O ERG demonstrou ausência de onda b nos cães jovens e com a progressão da perda de receptores, apresentou ausência total de ondas, assim a doença culminou em cegueira total.

2.4.6.3 APR ligada ao cromossomo X

Existem três APRs que são descritas como ligadas ao cromossomo X (*XLPR*), a *XLPR1* ocorre no Husky Siberiano e no Samoieda⁴¹, a *XLPR2* que foi identificada em uma linha de cães sem raça definida¹⁰ e a *XLPR3* identificada em

Border Collies⁴². Na *XLPR1* ocorre a morte dos bastonetes antes dos cones e os sinais no ERG aparecem logo aos seis meses de idade, o estágio final da doença com substancial hiperrefletividade tapetal e acentuada atenuação dos vasos retinianos ocorre por volta dos 4 anos de idade. A alteração nas ondas do ERG também ocorre por volta dos 6 meses na *XLPR2*, mas os sinais de degeneração da retina e a total perda de função ocorre por volta dos dois anos de idade¹⁰.

Kropatsch et al. (2016)⁴³ também relataram esse tipo de APR em cães da raça Weimaraner. A *XLPR3* foi descrita por pesquisadores franceses, essa distrofia tem por característica nictalopia e perda da visão diurna de maneira progressiva, evoluindo para cegueira total entre três e quatro anos de idade, alterações nas ondas da ERG foram observadas a partir de dois anos de idade³⁹.

2.4.6.4 APR com herança dominante

Kijas et al. (2003)⁴⁴ descreveram uma forma de APR com herança dominante no Mastiff inglês e no Bull Mastiff. Os cães afetados tinham alterações no ERG por volta dos 12 -18 meses de idade, nessa afecção a retina central era afetada antes da periferia e a hiperrefletividade normalmente era ao redor e lateral da papila óptica, nesse tipo de APR ocorre a mutação do gene que codifica a porção proteica da rodopsina, a exata patogenia dessa APR ainda não está elucidada¹⁰.

Quadro 1: Raças de cães descritas com distrofias de retina e tipos de genes associados a doença.

Adaptado de Downs et al., (2014)⁴⁵.

Tipos de APR	Gene	Raças conhecidas
Distrofia de cones e bastonetes do tipo 1 (CORD1)	RPGRIP1	Dachshund miniatura de pelo longo
APR do Golden Retriever Tipo 1 (GRPRA1)	SLC4A3	Golden Retriever
APR do Golden Retriever Tipo 2 (GRPRA2)	TTC8	Golden Retriever, Labrador Retriever

Degeneração de cones e bastonetes do Tipo 4 (RCD4)	C2ORF71	Setter de Gordon, Setter Irlandês, Setter inglês e Terrier tibetano
Atrofia Progressiva de Retina do Tipo 3 (PRA3)	FAN161A	Spaniel Tibetano e Terrier Tibetano
Distrofia de cones e bastonetes (CRD)	NPHP4	Dachshund (wirehaired) standard
Distrofia de cones e bastonetes do tipo 3 (CRD3)	ADAM9	Terrier do Glenn do Imaal
Degeneração retiniana precoce (ERD)	STK38L	Elkhound Norueguês
Distrofia de cones e bastonetes do Tipo 1 (RDC1)	PDE6B	Setter Irlandês e Sloughi
Acromatopsia (ACHM)	CNGB3	Pointer inglês de pelo curto
APR autossômica dominante (aDPRA)	RH0	Bullmastiff e Mastiff Inglês
APR generalizada (gPRA)	CCDC66	Schapendoes
APR Tipo A	PCD	Schnauzer Miniatura
Amaurose Congênita de Leber Canina	cLCA	Briard (Pastor-de-brie)
Distrofia de cones e bastonetes do Tipo 3 (RCD3)	PDE6A	Welsh Corgi Cardigan Cocker Spaniel Americano, Cão Esquimó Americano, Australian Cattle Dog, Pastor Australiano, Pastor Australiano (Miniatura), Australian Stumpy Tail Cattle Dog, Chesapeake Bay Retriever, Cão-de-crista-chinês, Poodle, Markiesje, Cocker Spaniel Inglês, Boiadeiro de Entlebuch, Lapphund Finlandês, Golden Retriever, Karelian Bear Dog, Kuvasz, Labrador Retriever, Lapponian Herder, Poodle médio, Elkhound Norueguês, Retriever da Nova Escócia, Cão d'água Português, Cão d'água Espanhol, Lapphund Sueco e Yorkshire Terrier
Degeneração progressiva de cones bastonetes (PRCD)	PRCD	

2.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos a respeito das distrofias hereditárias da retina em cães são essenciais para proporcionar maior conhecimento quanto a fisiopatologia e potenciais tratamentos dessas

doenças nos seres humanos. A oftalmologia comparativa proporciona a criação de modelos experimentais para essas doenças a partir de avaliações dos animais doentes. Nesse contexto, o conhecimento mais amplo a respeito das APRs possibilita a exploração de complexa maquinaria genética e fisiopatológica que com certeza proporcionará benefícios como possíveis tratamentos, permitindo alguma alternativa à essas doenças que quase sempre levam a cegueira e são irreversíveis, tanto para seres humanos quanto para animais.

2.6 REFERÊNCIAS

1. Ofri R . Optics and Physiology of Vision., 04. In: Gelatt KN.; Gilger BC; Kern TJ (eds.): *Veterinary Ophthalmology*. 5th ed. Wiley-Blackwell, New Jersey, USA. 2013: 684–702.
2. Hohman TC. Hereditary Retinal Dystrophy. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2016; 1- 31.
3. Bernardis I.; Chiesi L.; Tenedini E.; Artuso L.; Percesepe A.; Artusi, V.; Ciardella A. Unravelling the Complexity of Inherited Retinal Dystrophies Molecular Testing: Added Value of Targeted Next-Generation Sequencing. *BioMed Research International*. 2016; 2016: 1- 14.
4. Petersen-Jones SM. Animal models of human retinal dystrophies. *Eye*, 1998a; 12: 566-570.
5. Switonski M. Dog as a model in studies on human hereditary diseases and their gene therapy. *Reproductive Biology*. 2014; 14 (1): 44–50.
6. Beltran WA. The use of canine models of inherited retinal degeneration to test novel therapeutic approaches. *Veterinary Ophthalmology*. 2009; 12 (3): 192–204.
7. Le Meur G.; Stieger K.; Smith AJ.; Weber M.; Deschamps JY.; Nivard D.; Rolling, F. Restoration of vision in RPE65-deficient Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium. *Gene Therapy*. 2007; 14 (4): 292–303.
8. Naldini L. Gene therapy returns to center stage. *Nature*. 2015; 526 (7573): 351–360.

9. Miyadera K.; Acland GM.; Aguirre GD. Genetic and phenotypic variations of inherited retinal diseases in dogs: the power of within-and across-breed studies. *Mammalian Genome*. 2012; 23 (1-2): 40-61.
10. Petersen-Jones SM. Advances in the molecular understanding of canine retinal diseases. *Journal of small animal practice*. 2005; 46 (8): 371-380.
11. Dantas AM. Eletrorretinografia. In: Dantas AM; Costa JGC.; Neto LP; Yamane, R.; Elias CA. *Eletrofisiologia Ocular*. 1.ed. Editora Cultura Médica, Rio de Janeiro, Brasil. 1995; 141-225.
12. Bacellar M.; Montiani-Ferreira F.; Somma AT.; Barros-Filho I R. The history of electroretinography. *Archives of Veterinary Science*. 2008; 13 (4): 285-291.
13. Einthoven W.; Jolly WA. The form and magnitude of the electrical response of the eye to stimulation by light at various intensities. *Experimental Physiology*. 1908; 1 (4): 373-416.
14. Balicka A.; Trbolová A.; Vrbovská T. Electroretinography (A Review). *Folia Veterinaria*. 2016; (60): 1.53–58.
15. Acland GM.; Aguirre GD. Retinal degenerations in the dog: IV. Early retinal degeneration (erd) in Norwegian elkhounds. *Experimental eye research*. 1987; 44 (4): 491-521.
16. Gearhart PM.; Gearhart CC.; Petersen-Jones SM. A novel method for objective vision testing in canine models of inherited retinal disease. *Investigative ophthalmology & visual scienc*. 2008; 49 (8): 3568-3576.
17. Komaromy AM.; Smith PJ.; Brooks DE. Electroretinography in dogs and cats. Part I. Retinal morphology. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*. 1998; 20: 339.
18. Ekesten, B. Electrodiagnostic Evaluation of Vision, 10, Part 4. In: Gelatt KN.; Gilger BC; Kern TJ (eds.): *Veterinary Ophthalmology*. 5th ed. Wiley-Blackwell, New Jersey, USA. 2013: 684–702.
19. Komáromy AM.; Abrams KL.; Heckenlively JR.; Lundy SK.; Maggs DJ.; Leeth CM.; Van der woerd A. Sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARDS) - a review and proposed strategies toward a better understanding of pathogenesis, early diagnosis, and therapy. *Veterinary Ophthalmology*. 2016; 19 (4): 319–331.

20. Petersen-Jones SM. A review of research to elucidate the causes of the generalized progressive retinal atrophies. *The Veterinary Journal*. 1998b; 155 (1): 5-18.
21. Clements PJ.; Gregory CY.; Petersen-Jones SM.; Sargan DR.; Bhattacharya SS. Confirmation of the rod cGMP phosphodiesterase β subunit (PDE β) nonsense mutation in affected rcd-1 Irish setters in the UK and development of a diagnostic test. *Current eye research*. 1993; 12 (9): 861-866.
22. Suber ML.; Pittler SJ.; Qin N.; Wright GC.; Holcombe V.; Lee RH.; Hurwitz RL. Irish setter dogs affected with rod/cone dysplasia contain a nonsense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993; 90 (9): 3968-3972.
23. Petersen-Jones S. Current DNA-based tests for hereditary eye disease. *Veterinary Ophthalmology*. 2001; 4: 233–236.
24. Huang D.; Swanson EA.; Lin CP.; Schuman JS.; Stinson WG.; Chang W. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254 (5035). 1178-1181.
25. Somma AT.; Moreno JCD.; Sato MT.; Rodrigues BD.; Bacellar-Galdino M.; Occelli LM.; Montiani-Ferreira F. Characterization of a novel form of progressive retinal atrophy in Whippet dogs: a clinical, electroretinographic, and breeding study. *Veterinary Ophthalmology*. 2016: 1-10.
26. Acland GM.; Ray K.; Mellersh CS.; GU W.; Langston AA.; Rine J.; Aguirre GD. Linkage analysis and comparative mapping of canine progressive rod–cone degeneration (prcd) establishes potential locus homology with retinitis pigmentosa (RP17) in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998; 95 (6): 3048-3053.
27. Aguirre G.; Alligood J.; O'Brien P.; Buyukmihci N. Pathogenesis of progressive rod-cone degeneration in miniature poodles. *Investigative ophthalmology & visual Science*. 1982; 23 (5): 610-630.
28. Svensson M.; Olsén L.; Winkler PA.; Petersen-Jones SM.; Bergström T.; Garncarz Y.; Narfström K. Progressive retinal atrophy in the Polski Owczarek Nizinny dog: a clinical and genetic study. *Veterinary ophthalmology*. 2016; 19 (3): 195-205.
29. Barnett KC.; Curtis R. Lens luxation and progressive retinal atrophy in the Tibetan Terrier. *Veterinary Record*. 1978; 103 (8): 160-160.

30. Cooper AE.; Ahonen S.; Rowlan JS.; Duncan A.; Seppälä EH.; Vanhapelto P.; Komáromy AM. A novel form of progressive retinal atrophy in Swedish vallhund dogs. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e106610.
31. Aguirre G.; Farber D.; Lolley R.; Fletcher RT.; Chader GJ. Rod-cone dysplasia in Irish setters: a defect in cyclic GMP metabolism in visual cells. *Science*. 1978; 201 (4361): 1133-1134.
32. Wolf ED.; Vainisi SJ.; Santos-Anderson R. Rod-cone dysplasia in the collie. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1978; 173 (10): 1331-1333.
33. Petersen-Jones SM.; Entz DD.; Sargan DR. cGMP phosphodiesterase- α mutation causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh corgi dog. *Investigative ophthalmology & visual Science*. 1999; 40 (8): 1637-1644.
34. Djajadiningrat-Laanen SC.; Boevé MH.; Stades FC.; Oost BV. Familial non-rcd 1 generalized retinal degeneration in Irish setters. *Journal of small animal practice*. 2003; 44 (3): 113-116.
35. Acland GM.; Fletcher RT.; Gentleman S.; Chader GJ.; Aguirre GD. Non-allelism of three genes (rcd1, rcd2 and erd) for early-onset hereditary retinal degeneration. *Experimental eye research*. 1989; 49 (6): 983-998.
36. Aguirre GD.; Rubin LF. Progressive retinal atrophy (rod dysplasia) in the Norwegian Elkhound. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1971; 158 (2): 208-218.
37. Parshall CJ.; Wyman M.; Nitroy S.; Acland GM.; Aguirre GD. Photoreceptor dysplasia: an inherited progressive retinal atrophy of miniature schnauzer dogs. *Progress in Veterinary & Comparative Ophthalmology*. 1991;1 (3): 187.
38. Curtis R.; Barnett KC. Progressive retinal atrophy in miniature longhaired dachshund dogs. *British Veterinary Journal*. 1993; 149 (1): 71-85.
39. Kijas JK.; Zangerl B.; Miller B.; Nelson J.; Kirkness EF.; Aguirre GD.; Acland GM. Cloning of the canine ABCA4 gene and evaluation in canine cone-rod dystrophies and progressive retinal atrophies. *Molecular vision*. 2004; 10: 223.

40. Goldstein O.; Mezey JG.; Boyko AR.; Gao C.; Wang W.; Bustamante CD.; Acland GM. An ADAM9 mutation in canine cone-rod dystrophy 3 establishes homology with human cone-rod dystrophy 9. *Molecular vision*. 2010; 16: 1549.
41. Acland GM.; Blanton SH.; Hershfield B.; Aguirre GD. XLPRA: A canine retinal degeneration inherited as an X-linked trait. *American journal of medical genetics*. 1994; 52 (1): 27-33.
42. Vilboux T.; Chaudieu G.; Jeannin P.; Delattre D.; Hedan B.; Bourgain C.; André C. Progressive retinal atrophy in the Border Collie: A new XLPRA. *BMC Veterinary Research*. 2008; 4 :1–13.
43. Kropatsch R.; Akkad DA.; Frank M.; Rosenhagen C.; Altmüller J.; Nürnberg P.; Dekomien G. A large deletion in RPGR causes XLPRA in Weimaraner dogs. *Canine genetics and epidemiology*. 2016; 3 (1): 1-9.
44. Kijas JW.; Miller BJ.; Pearce-Kelling SE.; Aguirre GD.; Acland GM. Canine models of ocular disease: outcross breedings define a dominant disorder present in the English mastiff and bull mastiff dog breeds. *Journal of Heredity*. 2003; 94 (1): 27-30.
45. Downs LM.; Hitti R.; Pregolato S.; Mellersh CS. Genetic screening for PRA-associated mutations in multiple dog breeds shows that PRA is heterogeneous within and between breeds. *Veterinary Ophthalmology*. 2014; 17 (2): 126–130.

3. CAPÍTULO II - ESTUDO RETROSPECTIVO E PROSPECTIVO DA CASUÍSTICA DE ATROFIA PROGRESSIVA DE RETINA EM CÃES DA ROTINA DO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UFPR –

3.1 RESUMO

Objetivo: Avaliar a casuística e epidemiologia de Atrofia Progressiva de Retina em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná – UFPR

Procedimentos: Os prontuários médicos de cães atendidos na rotina do Hospital Veterinário da UFPR foram selecionados de acordo com o relatório de casuística de atendimentos mensal dos residentes e pós-graduandos do Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO). Os prontuários médicos dos animais com diagnóstico presuntivo de Atrofia Progressiva de Retina (APR), atendidos pelo serviço de oftalmologia comparada entre os anos de 2014 e 2018 foram revistos, 30 animais foram selecionados para a realização de exame eletroretinográfico em flash (FERG) e 14 animais para o registro fotográfico do fundo de olho. As alterações quanto a avaliação dos testes visuais como percurso com obstáculos, reflexo pupilar a luz, ofuscamento, teste com bolinha de algodão e reação à ameaça foram registradas, assim como a avaliação epidemiológica e do histórico clínico dos animais. Esses dados foram avaliados por meio de estatística descritiva e inferencial.

Resultados: Um total de 2055 cães foram avaliados pelo LABOCO entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018. Cento e trinta animais foram diagnosticados presuntivamente com APR (6,33%). Entre os doentes, 67 (51,53%) animais eram machos e 63 (48,47%) eram fêmeas, o Teste de Qui Quadrado não mostrou diferença significativa entre sexos. A média da idade dos animais afetados foi de 9,06 (\pm 3,91 anos) e a idade média do início dos sinais foi 8,55 (\pm 3,92 anos), compreendendo cães entre três meses e 16 anos. Dezoito raças foram representadas, 27 cães eram sem raça definida (SRD). Os cães da raça mais representada foram os Poodles (n=26; 20,00%), seguida de Cocker Spaniel (n=19; 14,62%). Os animais da raça Spitz Alemão apresentaram o valor da razão de chances consideravelmente mais alto para o desenvolvimento de APR (15,36). Setenta e dois cães apresentaram catarata (55,38%), 133 olhos foram classificados por meio do estágio de maturação, o estágio incipiente foi o mais prevalente no estudo (n=48 olhos; 36,09%). Vinte e três animais dos 30 avaliados apresentaram resposta negativa na ERG (76,66%).

Conclusão: Na população de cães avaliada pelo LABOCO no período de estudo, 6,33% apresentaram diagnóstico clínico de APR, Poodles e Cockers foram as raças mais prevalentes no estudo, assim como dados do Reino Unido. O Spitz Alemão apresentou altos valores de razão de chances, demonstrando que novos estudos devem ser realizados em raças com alto potencial para desenvolvimento dessa doença.

Palavras-chave: APR. ERG. Distrofias de retina. Catarata,

3.2 ABSTRACT

Objective To evaluate the caseload and the epidemiology of progressive Retinal Atrophy in dogs of the Veterinary Hospital of the Federal University of Paraná - UFPR

Procedures The medical records of dogs from the ophthalmology practice routine of the Veterinary Hospital of UFPR were selected according to the monthly caseload report of residents and post-graduate students of the Laboratory of Comparative Ophthalmology (LABOCO). The medical records of animals with a presumptive diagnosis of Retinal Atrophy of Retina (APR), attended by the ophthalmology department compared between the years 2014 and 2018 were reviewed, 30 animals were selected to perform the electroretinographic examination in flash (FERG) and 14 animals for eye fund photographic record. Changes in the evaluation of visual tests such as obstacle course, pupillary light reflex, dazzle reflex, cotton ball test and reaction to the threat were recorded, as well as the epidemiological evaluation and the clinical history of the animals. These data were evaluated through inferential and descriptive statistics.

Results A total of 2055 dogs were evaluated by LABOCO between January 2014 and December 2018. One hundred and thirty animals were presumptively diagnosed with PRA (6.33%). Among the affected dogs, 67 (51.53%) animals were male and 63 (48.47%) were females, the Chi-square test did not show significant ($p < 0.05$). The mean age of affected animals was 9.06 (± 3.91 years) and mean age of onset of signs was 8.55 (± 3.92 years), comprising dogs between 3 months and 16 years. Eighteen breeds were represented, 27 dogs were mixed breed (SRD). The dogs of the most represented breed were Poodles ($n = 26$; 20.00%), followed by Cocker Spaniel ($n = 19$; 14.62%). The animals of the Pomeranian breed presented a significantly higher Odds Ratio for the development of APR (15.36).

Seventy-two dogs presented cataract (55.38%), 133 eyes were classified through the maturation stage, incipient cataracts were the most prevalent in this study (n = 48 eyes, 36.09%). Twenty three animals of the 30 evaluated presented a negative response in ERG (76.66 %).

Conclusion In the dog population evaluated by LABOCO in the study period, 6.33% of the dogs showed signs of PRA, Poodles and Cockers were the most prevalent breeds in the study, as well as British data. The Pomeranian showed high odds ratios, showing that new studies should be performed in breeds with high potential for development of this disease.

Key-words: PRA. ERG. Retinal dystrophies. Cataract.

3.3. INTRODUÇÃO

As distrofias de retina são um grupo de doenças hereditárias que podem causar cegueira em seres humanos e demais animais. Dentre as principais distrofias está a Atrofia Progressiva de Retina (APR), doença que tem como principal sinal a nictalopia ou cegueira noturna e que já foi descrita em cerca de 100 raças de cães¹ e algumas raças de gatos como o Persa², o Siamês e o gato doméstico de pelo curto (DSH americano)³, o Abissínio e o Somali⁴. Essa doença foi descrita pela primeira vez por Magnusson (1911)⁵ afetando cães da raça Setter de Gordon, na Suécia, e é muito semelhante à retinose pigmentar (RP), degeneração retiniana que causa cegueira em seres humanos⁶, sendo considerada na literatura científica como doenças homólogas.

Estima-se que 4,5 milhões de pessoas no mundo possuam algum tipo de distrofia hereditária⁷. Por se tratar de uma doença relativamente comum entre seres humanos e de ainda não haver tratamento disponível, os cães afetados com a APR passam a ser um ótimo modelo experimental para elucidar possíveis tratamentos como a terapia gênica, pois muitos genes mutantes encontrados em seres humanos já foram descritos afetando cães⁸. Um exemplo é o gene RPE65 que é responsável pela síntese de uma importante proteína do epitélio pigmentar da retina (EPR), mas quando esse sofre mutações é causador da amaurose congênita de Leber (ACL) em cães e seres humanos. Um estudo conduzido na França⁹, com cães da raça Briard, diagnosticados com ACL canina, utilizou com sucesso adenovírus

recombinante do tipo 2 (AAV2) como piloto para estudos em seres humanos o que demonstra a importância da oftalmologia comparativa.

Algumas raças, que são também comuns no Brasil, como Labrador Retriever, Cocker Spaniel e Poodle são as mais afetadas pela APR segundo pesquisas britânicas¹⁰. Todavia, a avaliação epidemiológica da APR na casuística brasileira ainda é muito escassa. Recentemente, um estudo conduzido por pesquisadores do LABOCO identificou um novo tipo de APR em cães da raça Whippet¹¹, o que demonstra a importância dessa avaliação. Assim o principal objetivo do presente trabalho foi avaliar epidemiologicamente os cães afetados com APR na perspectiva da casuística brasileira, podendo identificar novos padrões da doença e conduzir a estudos mais objetivos.

3.4 MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados dos cães que foram atendidos no Laboratório de Oftalmologia Comparada do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná – UFPR, com sinais de degeneração da retina, suspeitos ou diagnosticados com Atrofia Progressiva de Retina foram coletados pelo software Vetus® (São Paulo, SP, Brasil) e por meio da análise das fichas dos animais atendidos entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018. Os dados relativos a nome, raça, idade, sexo, presença de doenças concomitantes, presença de déficit visual ou nictalopia, sinais de degeneração pela oftalmoscopia (precisamente hiperrefletividade tapetal, granulação tapetal, atenuação vascular e atrofia do disco óptico), presença de catarata secundária e os dados pessoais dos proprietários dos animais foram coletados e transcritos para uma planilha do software Excel (Microsoft®, Redmond, WA, EUA).

O projeto foi registrado junto a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPR.

Dentre os 2055 animais atendidos pelo LABOCO no período de estudo, foram selecionados alguns animais para a realização de avaliação oftálmica de acordo com a data de avaliação pelos residentes. A avaliação oftálmica consistiu na realização de prova de obstáculos em ambiente iluminado e na penumbra, reflexo pupilar direto e consensual (RPL), reação à ameaça, teste com bolinha de algodão e reflexo de ofuscamento. O reflexo

pupilar e o de ofuscamento foram realizados com auxílio de transiluminador Finoff de fibra-óptica de halogênio de 3,5V (Welch Allyn®, Nova Iorque, EUA).

Também fez parte da avaliação oftálmica a oftalmoscopia indireta após midríase induzida com um colírio de tropicamida 1% (Mydriacyl®, Novartis®, São Paulo, SP, Brasil) com auxílio de transiluminador Finoff de fibra-óptica de halogênio de 3,5V (Welch Allyn®, Nova Iorque, EUA) e lente de 20D (OPTOMED OY LTD., Finlândia)

Quatorze cães que não apresentavam catarata em estágios tardios de maturação, nem esclerose nuclear (ENC) muito densa que prejudicasse a qualidade fotográfica do fundo de olho, foram selecionados para o registro do fundo de olho por meio do aparelho ClearView® (ClearView Optical Imagem System; Optibrand, Ft Collins, CO, EUA).

Dentre esses animais que foram selecionados para consulta, 26 foram encaminhados para a realização da ERG, esses foram somados a quatro animais que tinham registros eletrorretinográficos nos prontuários médicos do hospital. O exame foi feito com autorização dos proprietários dos animais por meio de termo de consentimento livre e esclarecido. Os cães com histórico de hiperadrenocorticismo associados a suspeita de *Sudden Acquired Retinal Degeneration Syndrome (SARDs)* ou glaucoma foram excluídos dessa avaliação, pois essas doenças também podem causar ausência de ondas na ERG. Os cães foram preparados para o exame com a instilação em cada olho de colírio de Tropicamida 1% (Mydriacyl; AlconTM, São Paulo, SP, Brasil) combinado com Fenilefrina 10% (Allergan, Guarulhos, SP, Brasil), com intervalo de 5 minutos entre os colírios até atingir midríase completa. Um mini Ganzsfield portátil (HM_sERG modelo 1000, Ocuscience®, Michigan, EUA) foi utilizado para realização do exame eletrorretinográfico em flash, os animais não foram submetidos a protocolos de anestesia ou sedação. O exame foi realizado após adaptação em escuro por 20 minutos.

Os animais foram posicionados em decúbito esternal, o eletrodo ativo (ERG-Jet, Fabrinal SA, La Chaux-de-Fonds, Suíça) foi posicionado sobre a córnea e as agulhas hipodérmicas de platina (Modelo E2, Grass Technologies, Warwick, EUA) foram posicionadas como eletrodo de referência e eletrodo terra. O eletrodo de referência foi posicionado cerca de 2 cm do canto lateral do olho próximo ao pavilhão auricular e o eletrodo terra foi posicionado na base do pescoço, próximo à escápula. As intensidades de flashes de

luz aplicadas foram de 10 mcd.s/m², 3000 mcd.s/m² e 10000 mcd.s/m². As amplitudes e tempos implícitos das ondas-a e ondas-b foram mensuradas pelo software ERGVIEW 4.380V (Ocuscience®, Michigan, EUA) e os dados gerados foram analisados por meio de estatística descritiva e inferencial.

Para os dados relativos ao sexo dos animais o teste de Qui Quadrado foi utilizado. A média de idade de início dos sinais da doença foi comparada em cada raça por meio do Teste t de Student não pareado, após a avaliação de normalidade pelo teste Shapiro Wilk, ambas análises utilizaram um nível de significância de $P < 0,05$ e foram realizadas por meio do software estatístico Graphpad QuickCalcs (Graphpad Software Inc., La Jolla, CA, EUA). A análise de dados não normais como o tempo implícito da ERG foi realizada pelo teste Mann-Whitnet ($P < 0,05$). A razão de chances (*odds ratio*) para o desenvolvimento de APR em cada raça foi calculada pelo software MEDCALC® (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica). Os valores da razão de chances foram considerados significativos quando não apresentaram o valor “1” em seu intervalo de confiança (IC). Os dados de estatística descritiva foram calculados por meio do software Excel (Microsoft®, Redmond, WA, EUA).

3.5 RESULTADOS

3.5.1 Avaliação epidemiológica

Dois mil e cinquenta e cinco animais foram atendidos pelo LABOCO entre os anos de 2014 e 2018. Novecentos e quarenta e oito cães eram machos (46,13%) e 1107 eram fêmeas (53,87%). Entre esses animais, 130 (6,33%) foram diagnosticados com APR. Entre os cães doentes, 67 eram machos (51,53%) e 63 fêmeas (48,47%), o valor de Qui Quadrado não foi significativo para $P < 0,05$. Dezoito raças foram representadas entre os cães com APR. A raça mais prevalente no estudo foi Poodle (n=26; 20,00%), seguida de Cocker Spaniel (n=19; 14,62%) e Lhasa Apso (n=13; 10,00%) (Tabela 1). A raça que possuiu maior porcentagem de cães doentes proporcionalmente ao número de cães atendidos da mesma raça na população foi Spitz Alemão (50%) que foi também a que apresentou o valor da razão de chances significativamente mais alto de acordo com o valor de IC (Tabela 1 e 2).

Tabela 1 – Distribuição dos animais doentes e normais atendidos pelo Laboratório de Oftalmologia Comparada entre 2014 e 2018 em relação a população total de cães da mesma raça.

Raça	Nº de animais doentes	Nº de animais normais	% de doentes	Total
Sem raça definida (SRD)	27	471	5,42	498
Poodle Toy	26	194	11,82	220
Cocker Spaniel	19	76	20,00	95
Lhasa Apso	13	224	5,49	237
Labrador Retriever	9	34	20,93	43
Spitz Alemão	5	5	50,00	10
Shih tzu	4	175	2,23	179
Yorkshire Terrier	4	101	3,81	105
Maltês	4	38	9,52	42
Dachshund	4	26	13,33	30
Pinscher	3	90	3,23	93
Pit Bull	3	21	12,50	24
Bichon Frisé	2	6	25,00	8
Terrier Brasileiro	2	3	40,00	5
Pug	1	63	1,56	64
Beagle	1	38	2,56	39
Schnauzer Miniatura	1	33	2,94	34
Chow Chow	1	22	4,35	23
Whippet	1	3	25,00	4
Outros	0	302	0,00	302
Total	130	1925	6,33	2055

Tabela 2 – Distribuição de animais diagnosticados pelo Laboratório de Oftalmologia Comparada entre 2014 e 2018 com atrofia progressiva de retina classificados por raça, em relação ao total de animais doentes com respectivo cálculo de razão de chances.

Raça	Nº de animais doentes	% cães doentes	Razão de chances	IC
SRD	27	20,77	0,81	0,52 - 1,25
Poodle Toy	26	20,00	2,23	1,42 - 3,51
Cocker Spaniel	19	14,62	4,16	2,43 - 7,13
Lhasa Apso	13	10,00	0,84	0,47 - 1,52
Labrador Retriever	9	6,92	4,13	1,94- 8,82
Spitz Alemão	5	3,85	15,36	4,39 - 53,76
Shih tzu	4	3,08	0,32	0,12 - 0,87
Yorkshire Terrier	4	3,08	0,57	0,21 - 1,58
Dachshund	4	3,08	2,32	0,80 - 6,75
Maltês	4	3,08	1,58	0,55 - 4,49
Pinscher	3	2,31	0,48	0,15 - 1,54
Pit Bull	3	2,31	2,14	0,63 - 7,28
Bichon Frisé	2	1,54	5,00	1,00 - 25,01
Terrier Brasileiro	2	1,54	10,01	1,66 - 60,45
Beagle	1	0,77	0,38	0,05 - 2,83
Chow Chow	1	0,77	0,67	0,09 - 5,01
Pug	1	0,77	0,23	0,03 - 1,67
Schnauzer Miniatura	1	0,77	0,44	0,06 - 3,28
Whippet	1	0,77	4,97	0,51 - 48,08
Total	130	100	-	-

A média de idade de início dos sinais clínicos (nictalopia ou catarata) relatada pelos proprietários foi $8,55 \pm 3,92$ anos e a média de idade dos animais no diagnóstico foi de $9,06 \pm 3,91$ anos, as idades de diagnóstico variaram de três meses a 16 anos, nenhuma raça teve média significativamente mais alta ou mais baixa em relação a população pelo teste t de Student com $P < 0,05$ (Tabela 3).

Tabela 3 – Média de idade de diagnóstico de atrofia progressiva de retina em anos e início dos sinais clínicos da doença por raça de cão acometida, na casuística do LABOCO.

Raça	Nº de animais	Idade de início (média/anos)	Idade ao diagnóstico (média/anos)
SRD	27	8,85 ± 3,88	9,26 ± 3,79
Poodle Toy	26	9,05 ± 3,54	9,69 ± 4,17
Cocker Spaniel	19	9,39 ± 3,68	9,79 ± 3,60
Lhasa Apso	13	9,08 ± 3,25	10,15 ± 3,36
Labrador Retriever	9	6,78 ± 1,92	7,67 ± 1,58
Spitz Alemão	5	3,15 ± 3,99	3,35 ± 4,30
Shih tzu	4	7,74 ± 2,06	8,00 ± 2,16
Yorkshire Terrier	4	5,38 ± 4,39	7,25 ± 4,03
Dachshund	4	9,75 ± 5,12	9,75 ± 5,12
Maltês	4	8,25 ± 3,30	8,75 ± 4,11
Pinscher	3	11,00 ± 2,65	11,00 ± 2,65
Pit Bull	3	2,75 ± 3,70	5,00 ± 3,46
Bichon Frisé	2	9,50 ± 2,12	9,50 ± 2,12
Terrier Brasileiro	2	15,00 ± 1,41	16,00 ± 0,00
Beagle	1	4	4
Chow Chow	1	13	13
Pug	1	7	9
Schnauzer Miniatura	1	8	8
Whippet	1	4	4
Total	130	8,55 ± 3,92	9,06 ± 3,91

3.5.2 Avaliação clínica

Dentre os 130 animais com APR, 208 olhos foram avaliados por meio do reflexo fotomotor direto e consensual e 206 olhos foram avaliados por meio de ofuscamento, reação à ameaça e teste da bolinha de algodão. Setenta e dois animais foram submetidos ao percurso com obstáculos. A reação à ameaça e o teste com a bolinha de algodão foram os testes visuais mais afetados pela doença, 65,05% dos animais apresentaram resposta negativa à ameaça e ao teste com a bolinha de algodão, 32,31% dos cães avaliados apresentaram pelo menos déficit visual escotópico no percurso com obstáculos e 19,23% apresentaram déficit visual total (Tabela 4 e 5). Noventa e nove proprietários (76,15%) relataram déficit visual ou nictalopia durante a anamnese.

Tabela 4 – Resultados dos Testes visuais por olho acometido em cães diagnosticados com atrofia progressiva de retina, na casuística do LABOCO entre 2014 e 2018.

Testes visuais (olhos)					
	RPL direto	RPL indireto	Ofuscamento	Ameaça	Bolinha de algodão
Presente	90 (43,27%)	92 (44,23%)	80 (38,83%)	72 (34,95%)	72 (34,95%)
Ausente/diminuído	118 (56,73%)	116 (55,77%)	126 (61,17%)	134 (65,05%)	134 (65,05%)
Total	208	208	206	206	206

Tabela 5 – Resultados do Percurso com obstáculos em cães diagnosticados com atrofia progressiva de retina, na casuística do LABOCO, entre 2014 e 2018.

Resultado - percurso com obstáculos	Nº de animais (%)
Déficit escotópico	42 (32,31%)
Déficit escotópico com déficit fotópico discreto	4 (3,07%)
Déficit total	25 (19,23%)
Sem deficit	6 (4,62%)
Desconhecido	53 (40,77%)
Total	130

Setenta e dois animais (55,38%) apresentaram catarata durante a avaliação das estruturas oculares, todos estágios de maturação foram encontrados, mas o estágio mais prevalente foi o de catarata incipiente (n= 48 olhos; 36,09%) (Tabela 6). Vinte e um dos 72 cães com catarata eram Poodles (29,16%).

Tabela 6 – Número de olhos diagnosticados com catarata classificados por estágio de maturação em cães diagnosticados com atrofia progressiva de retina, na casuística do LABOCO, entre 2014 e 2018.

Estágio de maturação da catarata	Nº de olhos (%)
Hipermatura	24 (18,04 %)
Madura	22 (16,54%)
Imatura	39 (29,32%)
Incipiente	48 (36,09%)
Total	133

Cento e quarenta e um olhos apresentaram lesões de fundo de olho, a lesão fundoscópica mais prevalente foi a atenuação vascular, 120 olhos tiveram essa alteração (85,10%) (Tabela 7).

Tabela 7 – Principais alterações encontradas no exame de fundo de olho dos cães diagnosticados com atrofia progressiva de retina, na casuística do LABOCO, entre 2014 e 2018.

Fundoscopia				
Hiperrefletividade	Atrofia vascular	Atrofia do disco óptico	Granulação tapetal	Total
78 (55,31%)	120 (85,10%)	2 (1,41%)	2 (1,41%)	141

3.5.3 Registro fotográfico do fundo ocular

Foram avaliados 14 cães por meio de registro fotográfico do fundo ocular, uma das imagens foi praticamente impossível avaliar devido à catarata incipiente, que atrapalhava o foco da câmera, sendo possível identificar somente a hiperrefletividade do tapete lúcido nesse animal. A diminuição do calibre vascular retiniano foi evidente em todas outras imagens independente da raça ou idade, onze animais apresentaram sinais evidentes de

afinamento da retina com hiperrefletividade tapetal, dez cães apresentaram granulação da região tapetal. Oito animais apresentaram sinais de atrofia do nervo óptico (Figura 1)

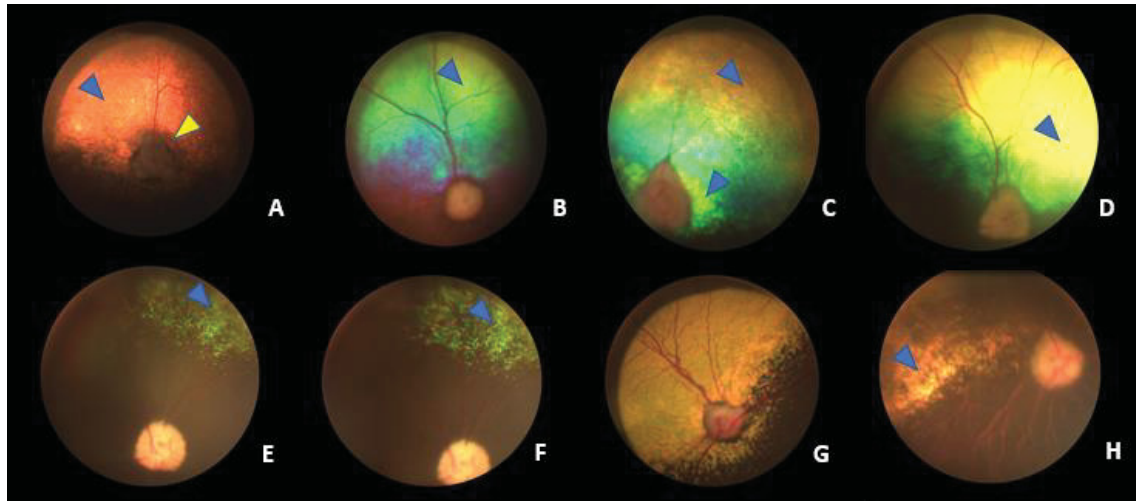


Figura 1 - Fundos oculares. A – Cocker Spaniel, macho, 5 anos, atrofia vascular pronunciada, hiperrefletividade tapetal peripapilar, atrofia moderada do disco óptico (ponta de seta amarela) e granulação intensa da região tapetal. B – Pit Bull, macho, 1 ano, atrofia vascular e hiperrefletividade tapetal discretas. C- Labrador Retriever, fêmea, 8 anos, atrofia vascular e hiperrefletividade tapetal pronunciadas com granulação da zona tapetal. D- SRD, fêmea, 11 anos, atrofia vascular moderada e hiperrefletividade tapetal pronunciada. E/F – Spitz alemão, macho, 9 anos, atrofia vascular pronunciada. G – Poodle, macho, 1 ano, atrofia vascular discreta. H- Yorkshire Terrier, fêmea, 9 anos, atenuação vascular e hiperrefletividade tapetal moderada. As pontas de seta azul simbolizam as áreas de hiperrefletividade tapetal. Note áreas de granulação na região tapetal nas figuras A, C, E/F e H. Fonte: os autores.

3.5.4 Eletroretinografia

Trinta cães foram submetidos ao exame eletroretinográfico (ERG), desses animais, 23 não apresentaram resposta eletroretinográfica e receberam o diagnóstico definitivo de APR, sete foram descartados após apresentarem resposta positiva na ERG. O valor do tempo implícito (TI) da onda-a foi significativamente menor no teste de Mann Whitney ($P < 0,05$) nos cães descartados (normais após a ERG) que receberam intensidades de luz de 3000 mcd.s/m² e 10000 mcd.s/m² e não significativo para 10 mcd.s/m² em relação aos confirmados (doentes) após a ERG. As amplitudes das ondas a e b e o TI de b variaram muito com as mesmas intensidades de luz (Tabela 8). O traçado eletroretinográfico perdeu a definição de onda- a e onda-b na maioria dos animais doentes (Figura 2). As médias das amplitudes da onda-a e da onda-b não foram significativamente diferentes no teste t de Student ($P < 0,05$).

Tabela 8 – Média de Tempo implícito da onda-a e onda-b dos animais doentes e normais atendidos no LABOCO entre 2014 e 2018, por intensidade de luz.

Intensidade de luz	TI Doentes onda-a (média)	TI Normais onda-a (média)	TI Doente onda-b (média)	TI Normal onda-b (média)
10 mcd.s/m ²	26,88 mS	15,03 mS	71,67 ± 60,65	77,40 ± 73,42
3000 mcd.s/m	24,48 mS	7,67 mS	76,13 ± 60,53	71,17 ± 68,16
10000 mcd.s/m	25,97 mS	16,37 mS	82,20 ± 53,60	35,40 ± 13,35

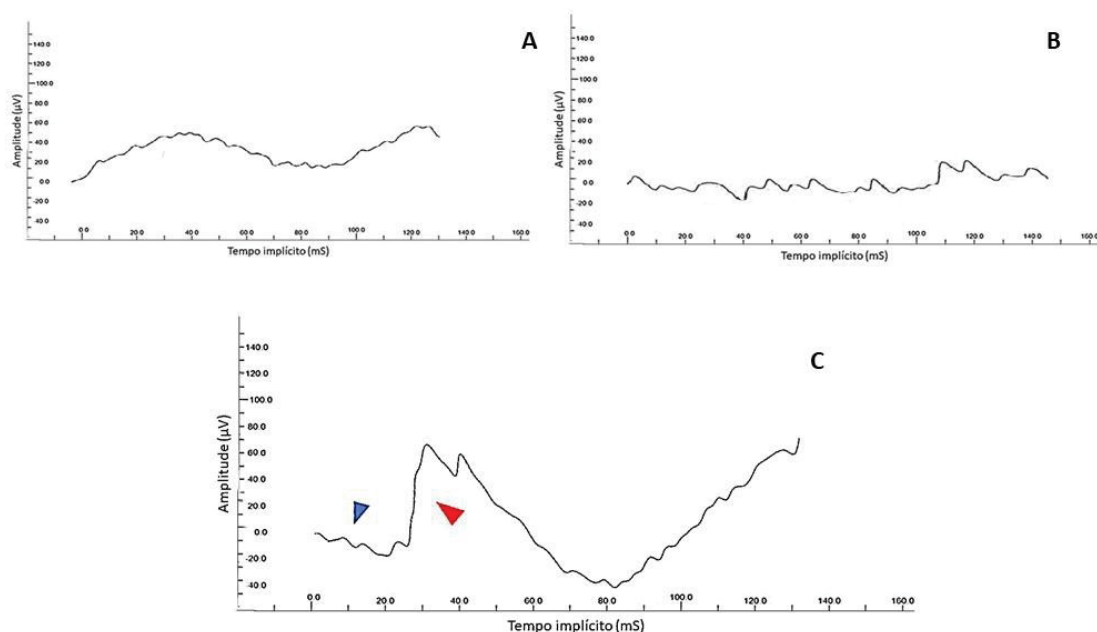


Figura 2 – Traçado eletrorretinográfico de cães atendidos no LABOCO. A – Pit bull, 1 ano, macho. B – Cocker Spaniel, 13 anos, fêmea. C - Poodle Toy, 8 anos fêmea. As figuras A e B representam animais confirmados com APR. Note que é muito difícil diferenciar a onda-a da onda-b nos animais doentes. A figura C representa um animal normal, note a onda-a, negativa (ponta de seta azul) e a onda-b, positiva (ponta de seta vermelha) bem definidos. Fonte: os autores.

3.6 DISCUSSÃO

As distrofias de retina são um grupo de doenças hereditárias que causam perda de visão em seres humanos e animais. Entre essas doenças estão a ACL e a RP, doença que afeta cerca de 1,6 milhões de pessoas no mundo¹² considerada homóloga à APR encontrada em mais de 100 raças de cães e algumas raças de gatos como Persa² e Abissínio⁴. O uso de modelos animais permite o reconhecimento da maquinaria genética envolvida nessas

doenças a fim de erradicar a doença nas populações seguintes, identificando os genes afetados por meio de testes de DNA e possibilita estabelecer colônias de animais afetados para estudar melhor os mecanismos fisiopatológicos da doença para testar possíveis terapias¹³.

Estudos epidemiológicos são essenciais para conhecer os mecanismos de qualquer doença, vários estudos de prevalência de doenças hereditárias importantes como catarata, ceratoconjuntivite seca e glaucoma já foram descritos^{14,15,16,17,18,19,20}. Em seres humanos diversos estudos epidemiológicos a respeito de distrofias hereditárias de retina como a RP são encontrados na literatura^{12,21}, no entanto, os estudos em cães normalmente abordam a APR em alguma raça em especial, que previamente suspeitava-se da ocorrência da doença, na maioria das vezes são estudos clínicos que envolvem biologia molecular, com intuito de identificar genes responsáveis pela doença em determinada raça.

Segundo Petersen-Jones (1998)¹⁰ as raças mais afetadas por APR no Reino Unido são Poodle, Cocker Spaniel e Labrador Retriever. No presente estudo as raças predominantes entre os cães doentes foram Poodle, Cocker Spaniel e Lhasa Apso, no entanto, o valor da razão de chances para a raça Lhasa Apso não foi significativo. Entre os cães doentes, os cães da raça Spitz Alemão e Terrier Brasileiro apresentaram significativamente maior razão de chances, seguida de Cocker Spaniel, Labrador Retriever e Poodle Toy, não existe descrição da presença de APR em Terrier Brasileiro na literatura e sua população é pouco significativa em número. Entretanto, a popularidade da raça Spitz Alemão só aumenta e isso torna importante o monitoramento dos casos de APR nessa raça. A média de idade de início dos sinais clínicos na população de cães com APR foi de $8,55 \pm 3,92$ anos, valor considerado alto, possivelmente esse número foi influenciado pela dificuldade dos proprietários em reconhecer os sinais de adaptação dos animais e a condição visual deficiente.

Um dos sinais clínicos mais precoces da APR é a nictalopia, ou cegueira noturna, que ocorre devido a degeneração precoce dos bastonetes, e a diminuição da responsividade do reflexo pupilar a luz¹⁰. Frequentemente os cães com APR tem medo do escuro²², ficam parados, sem reação quando são chamados pelos seus donos. Muitos proprietários procuram o atendimento veterinário após notarem a dificuldade visual em ambientes escuros, fato que corrobora com os resultados do presente estudo em que grande parte dos proprietários notaram sinais de deficiência visual em seus animais. A doença normalmente progride para

o déficit visual total após o início da degeneração dos cones e os animais se tornam totalmente cegos²³. Alguns cães se tornam agressivos após a cegueira e outros ficam mais quietos, dormem mais²², essas características foram observadas entre os cães avaliados e tornam muito importante a conscientização do proprietário de que por ser uma doença progressiva a maioria dos cães se adapta rapidamente a nova condição. O que torna importante não fazer mudanças muito drásticas no ambiente do animal para que facilite essa adaptação.

Com a perda de fotorreceptores a retina torna-se mais fina, os vasos começam a receber menos sangue e começam os sinais de degeneração como atrofia vascular e hiperrefletividade tapetal²⁵. No presente estudo a lesão mais prevalente foi a atrofia vascular. Essas lesões também foram identificadas nos animais selecionados para registro fotográfico do fundo de olho. A hiperrefletividade tapetal é perceptível facilmente pelos proprietários, esses muitas vezes relatam o aumento do brilho tapetal como o sinal mais precoce da doença, o que é consequência da morte de fotorreceptores e afinamento da retina, antes mesmo da nictalopia, que só é percebida quando o animal sai de seu ambiente de costume²².

Frequentemente as APRs são acompanhadas de catarata bilateral²⁴, 72 cães (55,38%) foram diagnosticados com catarata no presente estudo, desses, 61 (84,72%) tiveram catarata bilateral, valor acima de estudos prévios, onde 44% dos cães com APR tiveram catarata¹⁸. Os Poodles foram os cães mais acometidos por catarata e o estágio de maturação mais prevalente foi o de catarata incipiente, concordando com a literatura¹⁸. Muitos proprietários relatam que surgiu um aspecto de névoa no olho do animal e após esse episódio ele ficou cego, no entanto, somente estágios mais avançados de catarata causam cegueira por si, nesses casos a realização da ERG é uma exigência para o pré-cirúrgico de qualquer cirurgia de catarata, devendo-se descartar a APR antes de fazer qualquer prognóstico para a recuperação visual do animal²⁵. Quando não possuem APR, alguns cães que possuem catarata hipermetura reabsortiva podem até mesmo recuperar a visão sozinhos, entretanto, essa condição é extremamente inflamatória¹⁸. A lente com catarata tem maior chance de luxar-se do que estruturas normais, podendo obstruir o ângulo de drenagem do humor aquoso e por consequência causar glaucoma secundário¹⁵, fato que prejudica muito o prognóstico visual para o animal.

A ERG é uma ferramenta utilizada para diferenciar diversas causas de déficit visual como SARDs, neurite óptica e APR, também é útil quando a visualização das estruturas oculares está inacessível por qualquer tipo de opacidade, seja na lente ou na córnea e permite prever as distrofias de retina antes mesmo dos sinais oculares aparecerem²⁵. No presente trabalho sete animais suspeitos de APR foram descartados após o exame, demonstrando a importância da ERG para o diagnóstico da APR.

A grande maioria dos protocolos de ERG utilizam anestesia ou sedação devido ao excesso de interferências causado pela atividade muscular do animal²⁶. Os anestésicos também prejudicam a interpretação do ERG, pois a maioria desses fármacos causa depressão da amplitude e aumento do tempo implícito das ondas-a e ondas-b, no entanto, os erros de interpretação costumam ser maiores com animais acordados do que anestesiados, pois são muitos os artefatos causados pela atividade muscular²⁷. Existem poucos trabalhos na literatura com animais acordados^{27,28,29,30}. No presente trabalho foi utilizado um protocolo de ERG em flash muito utilizado no pré-cirúrgico de cataratas, essa técnica não permite diferenciar a resposta de cones e bastonetes e é pouco aplicada nos estudos de distrofias de retina que utilizam protocolos mais completos que possibilitam avaliar a atividade elétrica da retina com mais detalhes. Fatores intrínsecos como raça e idade do animal e extrínsecos como a utilização de aparelhos com campo eletromagnético também podem influenciar na resposta da ERG²⁷, por isso o ideal seria que cada laboratório utilizasse o seu padrão de referências.

Trabalhos anteriores^{31,32,33,34} descreveram retinopatias que causavam diminuição da amplitude das ondas a e b e aumento do tempo implícito. No presente estudo, as ondas a e b referentes a ERG dos animais afetados com APR foram diminuídas em todas as intensidades de luz e apresentaram amplitudes desuniformes, no entanto, o tempo implícito da onda-a e da onda-b foram significativamente maiores nos animais doentes com as intensidades de luz de 3000 mcd.s/m e 10000 mcd.s/m ($P < 0,05$). Provavelmente a amplitude seja mais sensível aos fatores intrínsecos e extrínsecos citados acima. Assim o tempo implícito pode ser uma boa ferramenta para interpretação da ERG em animais acordados.

3.7 CONCLUSÃO

Os estudos epidemiológicos são essenciais para compreensão do mecanismo fisiopatológico das doenças de retina. A partir deles, raças de cães acometidos ainda não descritas podem ser elencadas para benefício do ser humano e dos próprios animais, entre as raças estudadas. Nesse trabalho o Poodle e o Cocker Spaniel foram as raças mais acometidas pela APR, semelhante ao que diz a literatura britânica, no entanto, o Spitz Alemão apresentou um valor da razão de chances muito significativo e com o crescimento do número de cães dessa raça nos últimos anos, torna-se importante o monitoramento dessa doença nessa população. O estudo da ERG é essencial para o conhecimento do comportamento da doença em determinada raça e possibilita prever se o animal está doente antes mesmo dos sinais clínicos aparecerem. Assim, esse trabalho possibilitou a interpretação do exame eletrorretinográfico em animais sem sedação ou planos anestésicos direcionando a pesquisa das distrofias de retina para a epidemiologia brasileira e demonstrou a utilização do tempo implícito da onda-a e da onda-b como ferramenta de avaliação da ERG em animais acordados utilizando diferentes intensidades de luz.

3.8 REFERÊNCIAS

1. Whitley RD.; Mclaughlin SA.; Gilger BC. Update on eye disorders among purebred dogs. *Veterinary medicine* 1995; 90: 574-592.
2. Rubin LF.; Lipton DE. Retinal degeneration in kittens. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 162 (6.1973): 467-469.
3. Giuliano EA.; Van Der Woerd A. . Feline retinal degeneration: clinical experience and new findings (1994-1997). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1999;35 (6): 511–514
4. Narfström K.; David V.; Jarret O.; Beatty J.; Barrs V.; Wilkie D.; Menotti-Raymond M. Retinal degeneration in the Abyssinian and Somali cat (rdAc): Correlation between genotype and phenotype and rdAc allele frequency in two continents. *Veterinary Ophthalmology*. 2009;12 (5):285–291.
5. Magnusson H. Uber retinitis pigmentosa und Kongsingunitat beim Hunde. *Arch Vergl Ophthalmol*. 1911; 2: 147-149.
6. Petersen-Jones S. Advances in the molecular understanding of canine retinal diseases. *The Journal of Small Animal Practice*, 2005; 46 (8): 371–80.

7. Hohman TC. Hereditary Retinal Dystrophy. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2016; 1- 31.
8. Beltran WA. The use of canine models of inherited retinal degeneration to test novel therapeutic approaches. *Veterinary Ophthalmology*. 2009; 12 (3): 192–204.
9. Le Meur G.; Stieger K.; Smith AJ.; Weber M.; Deschamps JY.; Nivard D.; Rolling, F. Restoration of vision in RPE65-deficient Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium. *Gene Therapy*. 2007; 14 (4): 292–303.
10. Petersen-Jones SM. A review of research to elucidate the causes of the generalized progressive retinal atrophies. *Veterinary Journal*. 1998; 155 (1): 5–18.
11. Somma AT.; Moreno JCD.; Sato MT.; Rodrigues BD.; Bacellar-Galdino M.; Occelli LM.; Montiani-Ferreira F. Characterization of a novel form of progressive retinal atrophy in Whippet dogs: a clinical, electroretinographic, and breeding study. *Veterinary Ophthalmology*. 2016; 1-10
12. Chaumet-Riffaud AE.; Chaumet-Riffaud P.; Cariou A.; Devisme C.; Audo I.; Sahel JA.; Mohand-Said S. Impact of Retinitis Pigmentosa on Quality of Life, Mental Health and Employment Among Young Adults. *American Journal of Ophthalmology*. 2017; 117:169-174.
13. Petersen-Jones SM.; Komáromy AM. Dog Models for Blinding Inherited Retinal Dystrophies. *Human Gene Therapy Clinical Development*. 2015; 26 (1): 15–26.
14. Sansom J.; Barnett KC. Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. *Journal of Small Animal Practice* . 1985; 26 (3): 121–131.
15. Gelatt,KN.; MacKay EO. Secondary glaucomas in the dog in North America. *Veterinary Ophthalmology*. 2004; 7 (4): 245–259.
16. Kato K.; Sasaki N.; Matsunaga S.; Nishimura R.; Ogawa H. Incidence of canine glaucoma with goniodysplasia in Japan : a retrospective study. *The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science*. 2006; 68 (8): 853–858.
17. Sanchez RF.; Innocent G.; Mould J.; Billson FM. Canine keratoconjunctivitis sicca: Disease trends in a review of 229 cases. *Journal of Small Animal Practice*. 2007; 48 (4): 211–217.

18. Park SA.; Yi NY.; Jeong MB.; Kim WT.; Kim SE.; Chae JM.; Seo KM. Clinical manifestations of cataracts in small breed dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 2009; 12 (4): 205–210.
19. Strom AR.; Hässig M.; Iburg TM.; Spiess BM. 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*. 2011; 14 (2): 121–126.
20. Donzel E.; Arti L.; Chahory, S. Epidemiology and clinical presentation of canine cataracts in France: a retrospective study of 404 cases. *Veterinary Ophthalmology*. 2017; 20 (2): 131–139.
21. Grøndahl, J. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clinical Genetics* 1987; 31 (4): 255–264.
22. Barnett KG. Canine Retinopathies—II The Miniature and Toy Poodle. *Journal of Small Animal Practice*. 1965; 6 (2): 93–109.
23. Downs LM.; Hitti R.; Pregolato S.; Mellersh CS. Genetic screening for PRA-associated mutations in multiple dog breeds shows that PRA is heterogeneous within and between breeds. *Veterinary Ophthalmology*. 2014; 17 (2): 126–130.
24. Clements PJ.; Sargan DR.; Gould DJ.; Petersen-Jones SM. Recent advances in understanding the spectrum of canine generalised progressive retinal atrophy. *The Journal of Small Animal Practice*. 1996; 37 (4): 155–162.
25. Drazek M.; Lew M.; Lew S.; Pomianowski A. Electroretinography in dogs: A review. *Veterinarni Medicina*, 2014; 59 (11): 515–526.
26. Narfstrom K.; Petersen-Jones S. Diseases of the canine ocular fundus. In: Gelatt, KN; Gilger, BC and Kern, TJ (Eds.), *Veterinary ophthalmology*. (5th Edn.), Ames, Wiley-Blackwell. 2013: 1303-1392
27. Ekesten B.; Komáromy AM.; Ofri R.; Petersen-Jones SM.; Narfström K. Guidelines for clinical electroretinography in the dog: 2012 update. *Documenta Ophthalmologica*. 2013; 127 (2): 79–87.
28. Imai R.; Sugimoto S.; Ando T.; Sato S. A procedure for recording electroretinogram and visual evoked potential in freely moving cats. *The Journal of Toxicological Sciences*. 1990;15 (4): 263–274.

29. Djajadiningrat-Laanen SC.; Boevé MH.; Stades FC.; van Oost BA. Familial non-rcd1 generalised retinal degeneration in Irish setters. *The Journal of Small Animal Practice*. 2003; 44 (3): 113–6.
30. Yu HA.; Jeong MB.; Park SA.; Kim WT.; Kim S E.; Chae JM.; Seo KM. The determination of dark adaptation time using electroretinography in conscious Miniature Schnauzer dogs. *Journal of Veterinary Science*. 2007; 8 (4): 409–414.
31. Freeman KS.; Good KL.; Kass PH.; Park SA.; Nestorowicz N.; Ofri R. Effects of chemical restraint on electroretinograms recorded sequentially in awake, sedated, and anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2013; 74 (7): 1036–1042.
32. Safatle A.; Salomão S.; Berezovsky A.; Sacai P.; Fantoni D.; Yasbek K.; Barros PS. Retinal degeneration in a Pit Bull dog: electroretinographic findings. *Archives of Veterinary Science*. 2005;10 (2): 119–124.
33. Balicki I.; Nestorowicz N.; Ofri R. Funduscopic abnormalities and electroretinography in cases of retinopathy in German Shepherd dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 2013; 16 (6): 397–408.
34. Good KL.; Komáromy AM.; Kass PH.; Ofri R. Novel retinopathy in related Gordon setters: A clinical, behavioral, electrophysiological, and genetic investigation. *Veterinary Ophthalmology*. 2015; 1–11.

4. CAPÍTULO III - AVALIAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE CATARATAS EM PEQUENOS ANIMAIS: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 205 CASOS

4.1 RESUMO

Objetivo: Caracterizar aspectos clínicos e epidemiológicos em cães e gatos atendidos pelo serviço de oftalmologia comparada da Universidade Federal do Paraná diagnosticados com catarata.

Procedimentos: Os prontuários médicos dos cães e gatos diagnosticados com catarata pelo serviço de oftalmologia comparada da UFPR entre o período de 2016 a 2018 foram revistos. A etiologia foi determinada dentro das categorias: catarata congênita, senil ou associada com atrofia progressiva de retina, doença metabólica, uveíte ou ainda de causa desconhecida. Os sinais clínicos, o histórico, a idade de início dos sinais, o estágio de progressão, as doenças concomitantes e outras anormalidades oculares também foram avaliadas.

Resultados: Um total de 941 animais foram atendidos pelo laboratório de oftalmologia comparada entre agosto de 2016 e julho de 2018. Duzentos e cinco animais (21,78%) foram diagnosticados com catarata, totalizando 333 olhos, entre animais com catarata bilateral e unilateral. A população afetada consistiu de um gato e 204 cães, sendo 113 fêmeas (55,12%) e 92 machos (44,88%), o valor do teste de Qui Quadrado aplicado sobre a variável sexo não foi significativo ($P < 0,05$). A média de idade dos animais diagnosticados com catarata foi de $10,14 \pm 4,12$ anos. As idades variaram entre 10 meses e 18 anos. Vinte e nove raças diferentes foram representadas pelo estudo, sendo que 49 cães e um gato foram SRD (sem raça definida). O Poodle Toy ($n=40$; 19,51%) foi a raça mais prevalente no estudo, seguido de Lhasa Apso ($n=34$; 16,58%). O percentual de Poodle Toy afetado por catarata foi de 48,78%, enquanto que 31,19% dos cães da raça Lhasa Apso estavam com a doença. O Poodle Toy apresentou valores significativamente mais altos da razão de chances para desenvolvimento de catarata (3,98). Ou seja, essa raça apresentou 3,98 vezes maior chance de ter catarata do que o restante da população com catarata avaliada. O estágio de maturação mais prevalente entre as cataratas foi incipiente (32,13%) e 78,11% dos animais apresentaram catarata bilateral. A principal

etiologia de catarata identificada foi predisposição racial (34,14%) e a lesão oftálmica concomitante mais comum foi hiperemia conjuntival (66,34%).

Conclusão: A casuística de catarata em pequenos animais no LABOCO foi semelhante à europeia, a predisposição racial foi a principal causa de catarata identificada no estudo.

Palavras-chave: Catarata. Pequenos animais. Epidemiologia. Brasil.

4.2 ABSTRACT

Objective To determine the epidemiology and the clinical aspects of cataracts of the population of small animals of the service of comparative ophthalmology of the Federal University of Paraná.

Procedures Records of dogs and cats affected by cataracts presented at the service of comparative ophthalmology of the Federal University of Paraná during 2016-2018 were reviewed. The etiology was determined within categories as congenital cataract, senile or associated with progressive retinal atrophy, metabolic disease, uveitis or unknown cause. The clinical signs of affected animals, their medical history, age of diagnosis, stage of progression, associated diseases and others ocular abnormalities were also evaluated.

Results A total of 941 animals were presented at the comparative ophthalmology laboratory from August 2016 to July 2018. Two hundred and five animals (21.78%) were diagnosed with cataract in 333 eyes. The population included one cat and 204 dogs, 113 females (55.12%) and 93 males (44.88%), the Chi Square Test and the odds ratio were not significant. The mean age (\pm SD) of all animals affected by a cataract was 10.14 years (\pm 4.12 years). Animals ages ranged from 10 months to 18 years. Twenty-nine breeds of dogs were represented, 49 dogs and one cat were mixed breed. The Toy Poodle (n=40; 19.51%) was the breed overrepresented followed by Lhasa Apso (n = 34; 16.58%). The percentage of Toy Poodle affected by cataracts was 48.8%, while 31,19% of the Lhasa Apso was diagnosed with cataracts. The Toy Poodle showed a significantly higher odds ratio for cataract formation (3.98). That is, this breed had 3.98 times greater chance of having cataract than the rest of the population exposed to the disease in the study. The most prevalent cataract stage was incipient (32.13%) and 78.11% of the animals had bilateral cataract. The main etiology of cataract identified was breed predisposition (34.14%) and the main associated ocular lesion was hyperemia (66.34%).

Conclusion The caseload of cataracts in small animals at LABOCO was similar to European, and racial predisposition was the main cause of cataract identified in the study.

Key-words: Cataracts. Small animals. Epidemiology. Brazil.

4.3 INTRODUÇÃO

A lente é uma estrutura transparente e avascular com capacidade refrativa, ou seja, que direciona os raios de luz para um ponto da retina¹. As opacidades que ocorrem na lente propriamente dita ou em sua cápsula² que geram perda da sua transparência são chamadas de catarata e estão entre as lesões intraoculares mais comuns, consistindo na maior causa de cegueira em seres humanos³.

Existem muitas etiologias de catarata em pequenos animais descritas na literatura, principalmente em cães, como predisposição racial, doença congênita, idade, cataratas secundárias a doenças metabólicas como diabetes mellitus e trauma ou inflamação⁴.

Tipicamente as cataratas são relatadas como uma doença hereditária que ocorre na maioria das vezes em raças puras, podendo manifestar-se em diferentes idades e em diversas áreas da lente. Assim, as cataratas podem ser classificadas pela idade de formação da catarata (congênita, adulta e senil), pelo estágio de maturação (incipiente, imatura, matura e hiper-matura) e pelo modo de herança⁵.

Estudos para determinar a prevalência de catarata em seres humanos demonstraram que o aparecimento dessa doença é fortemente relacionado à idade, em abril de 2004 estudos indicaram que 20,5 milhões de americanos (17,2%) com mais de 40 anos tinham catarata em pelo menos um olho⁵, em 2020, cerca de 30 milhões de pessoas estão previstas para serem encaminhadas para a cirurgia de catarata em todo o mundo⁶. A incidência de catarata aumenta consideravelmente na idade avançada em seres humanos, com o pico de incidência entre 85-90 anos de idade, a catarata senil então é muito comum em seres humanos. No entanto, a catarata também pode ocorrer em pessoas mais jovens, na maioria das vezes relacionada a doenças metabólicas, principalmente ao *diabetes mellitus*⁷.

A prevalência de catarata em cães já foi descrita em estudos na Ásia, Europa, América do Norte e América do Sul. As raças mais afetadas por essa condição patológica no estudo asiático foram Poodle Toy/Miniatura, Shih Tzu e Yorkshire Terrier⁴. Na América do Sul, em estudo no Rio de Janeiro, Brasil, a raça mais afetada foi Poodle Toy

(13,8%)³. Na América do Norte, um estudo nos Estados Unidos relatou o Fox terrier de pelo liso (11,7%), o Bichon Havanês (11,57%) e o Bichon Frise (11,45%) como as raças mais afetadas por catarata⁵. Na Europa, em estudo francês, a raça mais afetada por catarata foi Yorkshire Terrier⁴.

Poucos estudos descrevem incidência, etiologia e alterações oculares associadas a catarata em pequenos animais⁴. A proposta desse estudo foi estabelecer dados iniciais para catarata na casuística brasileira.

4.4 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos dados dos prontuários médicos dos cães e gatos atendidos pelo laboratório de oftalmologia comparada da Universidade Federal do Paraná entre agosto de 2016 e julho de 2018 registrados no software Vetus[®] (São Paulo, SP, Brasil) foram coletados. Oitocentos e sessenta e um cães e 80 gatos foram representados no estudo. Todos os procedimentos foram executados de acordo com a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Paraná.

Os dados dos animais diagnosticados com catarata foram tabulados e separados por espécie, raça e gênero, assim como pelas eventuais doenças concomitantes como diabetes mellitus e hiperadrenocorticismo. O diagnóstico foi realizado pelos residentes e pós-graduandos do laboratório de oftalmologia comparada no período de estudo. A média de idade de diagnóstico foi calculada para cada raça. A análise dos dados e o cálculo da estatística descritiva foram realizados por meio do software Excel (Microsoft[®], Redmond, WA, EUA). A queixa da consulta, a idade, a bilateralidade das lesões, a etiologia, o estágio de desenvolvimento da catarata e as doenças oculares concomitantes registradas foram sempre relativos a primeira consulta.

O estágio de maturação foi classificado em incipiente, imaturo, maturo e hipermaturo. As cataratas foram classificadas em até 4 diferentes etiologias de acordo com as doenças concomitantes e predisposição racial conhecida.

A etiologia das cataratas foi classificada como catarata senil (relacionada a idade), catarata secundária a uveíte, catarata congênita, catarata secundária a luxação/subluxação da lente, catarata associada a doença metabólica, catarata secundária a atrofia progressiva de retina (APR), catarata associada a predisposição racial e catarata idiopática (causa desconhecida) de acordo com os sinais clínicos encontrados.

As raças Poodle, Dachshund, Schnauzer, Lhasa Apso, Yorkshire Terrier e Cocker Spaniel tem conhecida predisposição para desenvolvimento de catarata de acordo com o *Inherited Eye Diseases in Purebreed Dogs*⁸. As cataratas foram consideradas relacionadas a idade quando a idade na primeira consulta foi maior do que 7 anos. As cataratas foram associadas a doença metabólica se estivessem registradas como catarata intumescente ou se os animais tivessem diagnóstico de *diabetes mellitus*. Cataratas foram consideradas congênitas se associadas a outras anormalidades congênitas como microfaquia, microftalmia, persistência de vítreo hiperplásico primário, persistência de artéria hialoide, membrana pupilar persistente ou qualquer outra anormalidade congênita. Cataratas foram consideradas secundárias a luxação/subluxação ou uveíte da lente se estivessem presentes concomitantemente nas consultas anteriores.

O diagnóstico de afuncionalidade da retina foi realizado a partir dos sinais encontrados na oftalmoscopia indireta e no histórico clínico. Dezesesseis animais com suspeita de APR foram submetidos à eletrorretinografia (ERG). As pupilas foram dilatadas até a midriase máxima utilizando tropicamida 1% (Mydriacyl; Alcon TM, São Paulo, SP, Brasil) combinado com fenilefrina 10% (Allergan, Guarulhos, SP, Brazil)⁹.

Um eletrodo corneano de contato (ERG-Jet, Fabrinal SA, La Chaux-de-Fonds, Suíça) foi posicionado sobre a córnea e duas agulhas hipodérmicas de platina foram utilizadas como eletrodos de referência e eletrodo terra (Modelo E2, Grass Technologies, Warwick, EUA). Um aparelho portátil do tipo Ganzfield (HMsERG modelo 1000, RetVet Corp, Columbia, MO, EUA) para estimular cada olho por meio do protocolo de ERG flash sobre condições escotópicas⁹ após adaptação ao escuro por 20 minutos.

O teste de Qui Quadrado foi realizado para avaliar a proporção de raças afetadas por cataratas diagnosticadas em relação a população de cães atendidos pelo laboratório. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes. O valor da razão de chances também foi calculado para comparar a incidência de cada raça com a população de referência. O valor da razão de chances foi considerado significativo se o intervalo de confiança não incluía o valor 1,00. O teste t de Student foi utilizado para comparar as idades de diagnóstico.

4.5 RESULTADOS

Duzentos e cinco animais foram diagnosticados com catarata (333 olhos), a população estudada representou 21,78% do total de cães e gatos atendidos pelo serviço de oftalmologia comparada entre agosto de 2016 e julho de 2018. Um gato (0,49%) e 204 cães (99,51%) foram diagnosticados com catarata. A maior parte dos animais doentes pertencia as raças Poodle Toy (19,51%) e Lhasa Apso (16,58%). O valor da razão de chances foi significativamente maior para os cães da raça Poodle Toy (razão de chances = 3,98) (Tabela 1).

Cento e treze animais doentes (55,12%) eram fêmeas e 92 (44,88%) eram machos. Sessenta e nove (33,66%) animais eram fêmeas castradas e 44 animais (21,46%) eram fêmeas inteiras. Cinquenta e um animais (24,88%) eram machos inteiros e 41 (20%) eram machos castrados (Tabela 2). O teste de Qui Quadrado não mostrou diferença estatística para sexo com $P < 0,05$.

Cento e trinta e dois animais (78,11%) apresentaram catarata bilateral, em 36 animais (21,30%) a catarata só ocorreu no olho esquerdo e em 31 animais (18,34%) só no olho direito (Tabela 3) A média de idade de diagnóstico de catarata foi de $10,14 \pm 4,12$ (variando entre 10 meses e 18 anos de idade). A média de idade dos Poodles ($11,46 \pm 4,15$, $P < 0,05$) não foi estatisticamente significativa pelo teste de Student (Tabela 4).

Todos os estágios de maturação foram observados: incipiente ($n = 107$; 32,13%), imatura ($n = 54$ olhos; 16,22%), matura ($n = 75$ olhos; 22,52%) e hiper-matura ($n = 82$ olhos; 24,62%) (Tabela 5). A etiologia para catarata mais presumida foi predisposição racial ($n = 70$ animais; 34,14%), idade ($n = 65$ animais; 31,71%) e desconhecida ($n = 46$ animais; 22,44%) (Tabela 6).

A principal alteração ocular concomitante foi hiperemia conjuntival ($n = 136$; 66,34%), seguida de esclerose nuclear ($n = 38$; 18,54%), luxação/ subluxação da lente ($n = 34$; 16,68%) e APR ($n = 27$; 13,27%). Dezesesseis animais com catarata suspeitos de APR foram submetidos a eletrorretinografia, sete destes tiveram ondas normais (43,75%).

Tabela 1. Distribuição racial em pequenos animais diagnosticados com e sem catarata no Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO – UFPR), entre agosto de 2016 e julho de 2018.

Raças	Animais doentes	%	Animais normais	Total	Razão de chances	Intervalo de Confiança (CI)
Sem raça definida (SRD)	49	21,30	181	230	0,96	0,67 - 1,38
Poodle Toy	40	48,78	42	82	3,98	2,50 - 6,34
Lhasa Apso	34	31,19	75	109	1,74	1,12 - 2,70
Pinscher Miniatura	13	33,33	26	39	1,84	0,93 - 3,65
Yorkshire Terrier	9	21,43	33	42	0,97	0,46 - 2,07
Shih tzu	8	9,52	76	84	0,35	0,17 - 0,74
Maltês	6	30,00	14	20	1,55	0,59 - 4,08
Cocker Spaniel Inglês	5	50,00	5	10	3,64	1,04 - 12,69
Labrador Retriever	5	31,25	11	16	1,64	0,56 - 4,77
Cocker Spaniel Americano	4	30,77	9	13	1,6	0,49 - 5,25
Pug	4	12,50	28	32	0,5	0,17 - 1,44
Schnauzer Miniatura	4	28,57	10	14	1,44	0,45 - 4,63
Beagle	2	11,76	15	17	0,47	0,11 - 2,08
Dachshund	2	25,00	6	8	1,19	0,24 - 5,95
Terrier Brasileiro	2	100,00	0	2	18	0,86 - 376,59
Spitz Alemão	2	66,66	1	3	7,21	0,65 - 79,87
Golden Retriever	2	40,00	3	5	2,39	0,40 - 14,43
Akita	1	33,33	2	3	1,79	0,16 - 19,84
Basset Hound	1	33,33	2	3	1,79	0,16 - 19,84
Bichon Frise	1	50,00	1	2	3,59	0,22 - 57,57
Cane Corso	1	100,00	0	1	10,73	0,44 - 264,57
Chihuahua	1	20,00	4	5	0,89	0,10 - 8,03
Bulldogue Francês	1	25,00	3	4	1,19	0,12 - 11,52
Chow Chow	1	14,28	6	7	0,59	0,07 - 4,96
Smooth Fox Terrier	1	50,00	1	2	3,59	0,22 - 57,57
Jagdterrier	1	100,00	0	1	10,75	0,44 - 264,93
Pastor Alemão	1	10,00	9	10	0,39	0,05 - 3,13

Pequinês	1	5,55	17	18	0,21	0,03 - 1,56
Pit Bull	1	9,09	10	11	0,35	0,05 - 2,78
Scotch Terrier	1	50,00	1	2	3,59	0,22 - 57,57
Gatos SRD	1	1,81	54	55	0,06	0,008 - 0,45
Outras raças	0	0	91	91	0,02	0,001 - 0,28
Total	205	21,78	736	941		

Tabela 2. Distribuição de animais diagnosticados com catarata no Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO-UFPR) entre agosto de 2016 e julho de 2018 classificados por sexo.

Sexo	Animais afetados	%
Fêmeas inteiras	44	21,46
Fêmeas castradas	69	33,66
Total de fêmeas	113	55,12
Machos inteiros	51	24,88
Machos castrados	41	20,00
Total de machos	92	44,88

Tabela 3. Distribuição dos animais diagnosticados com catarata atendidos no Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO – UFPR), entre agosto de 2016 e julho de 2018 classificados por olho afetado.

Olho	Animais afetados	%
Direito e esquerdo	132	78,11
Esquerdo	36	21,30
Direito	31	18,34
Sem classificação	6	3,55
Total	205	100

Tabela 4. Média de idade de diagnóstico de catarata dos animais atendidos no Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO – UFPR), entre agosto de 2016 e julho de 2018.

Raça	Idade (média)	Número de animais
Akita	13	1
Basset Hound	15	1
Beagle	13 ± 2,83	2
Bichon Frise	18	1
Buldogue Francês	9	1
Cane Corso	4	1
Chihuahua	13	1
Chow Chow	4	1
Cocker Spaniel Americano	11,25 ± 2,87	4
Cocker Spaniel Inglês	14,20 ± 2,05	5
Dachshund	8,50 ± 6,36	2
Golden Retriever	7 ± 2,83	2
Jagdterrier	5	1
Labrador Retriever	8,40 ± 1,82	5
Lhasa Apso	9,52 ± 3,67	34
Maltês	8,40 ± 2,88	6
Pastor Alemão	8	1
Pequinês	3	1
Pinscher	12 ± 3,49	13
Pit Bull	6	1
Poodle toy	11,46 ± 4,15	40
Pug	8,75 ± 2,87	4
Schnauzer Miniatura	9,25 ± 1,5	4
Scotch Terrier	16	1
Shih tzu	8,25 ± 4,27	8
Smooth Fox Terrier	16	1
Spitz Alemão	4,40 ± 5,09	2
SRD	9,13 ± 3,81	49
SRD felino	18	1
Terrier Brasileiro	16,50 ± 0,71	2
Yorkshire Terrier	11,78 ± 5,02	9
Total	10,14 ± 4,12	205

Tabela 5. Distribuição do número de olhos diagnosticados com catarata no Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO – UFPR), entre agosto de 2016 e julho de 2018 classificados por estágio de maturação.

Estágio de maturação	Número de olhos	%
Hipermatura	82	24,62
Matura	75	22,52
Imatura	54	16,22
Incipiente	107	32,13
Sem classificação	15	4,50
Total	333	100

Tabela 6. Número de animais diagnosticados com catarata no Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO – UFPR) no período de agosto de 2016 a julho de 2018 de acordo com a possível etiologia da doença.

Etiologia	Número de animais afetados	%
Predisposição racial	70	34,14
Idade	65	31,71
Origem desconhecida	46	22,44
Luxação/ subluxação da lente	29	14,15
APR	27	13,17
Uveíte	18	8,78
Doença metabólica	15	7,32
Congênita	4	1,95
Total	205	100

Tabela 7. Alterações oculares concomitantes a catarata em cães e gatos diagnosticados no Laboratório de Oftalmologia Comparada (LABOCO – UFPR) entre agosto de 2016 e julho de 2018

Alteração ocular	Número de animais	%
Hiperemia	136	66,34
Esclerose nuclear	38	18,54
Luxação/ subluxação da lente	34	16,58
Atrofia Progressiva de Retina	27	13,17
Glaucoma	23	11,22
Uveíte	23	11,22
Ceratite ulcerative	22	10,73
Ceratoconjuntivite seca	21	10,24
Ceratote pigmentar	20	9,76
Atrofia da íris	19	9,27
Nódulo palpebral	15	7,32
Sinéquia anterior ou posterior	14	6,82
<i>Phthisis bulbi</i>	7	3,41
Ceratite de exposição	6	2,93
Leucoma	6	2,93
Protrusão de glândula de 3ª pálpebra	5	2,39
Entrópio	5	2,39
Distrofia corneana	4	1,95
Conjuntivite	4	1,95
Endotelite	4	1,95
Hialose asteroid	4	1,95
Calázio	3	1,46
Cromodacriorreia	3	1,46
Descolamento de retina	3	1,46
Discoria	3	1,46
Hifema	3	1,46
Membrana pupilar persistente	3	1,46
Triquíase	3	1,46
Blefarite	3	1,46
Entrrópio	3	1,46
Dacriocistite	2	0,97
Distiquíase	2	0,97
Episclerite	2	0,97
Microftalmia	2	0,97
Neoplasia	2	0,97
Abcesso infraorbital	1	0,49
Cílio ectópico	1	0,49
Cisto da íris	1	0,49
Coloboma	1	0,49
Displasia retiniana	1	0,49

<i>Ectropion uveae</i>	1	0,49
Epífora	1	0,49
Granuloma corneano	1	0,49
Hemorragia da retina	1	0,49
Laceração palpebral	1	0,49
Melanose uveal	1	0,49
Microcornea	1	0,49
Microfacia	1	0,49
Degeneração súbita adquirida da retina	1	0,49
Seclusão pupilar	1	0,49
Síndrome úveo-dermatológica	1	0,49
Sinerese vítrea	1	0,49
Úlcera indolente	1	0,49
Ptose palpebral	1	0,49
Síndrome de Horner	1	0,49
Estrabismo	1	0,49
Total	205	

4.6 DISCUSSÃO

As cataratas têm sido reportadas como uma das doenças mais encontradas em cães de raça pura. A doença é também uma importante causa de cegueira em seres humanos e animais. O único tratamento completamente efetivo atualmente ainda é a cirurgia, que é realizada com uma alta taxa de sucesso em diversas espécies de animais^{5,10}. Todavia, já foram descritos tratamentos para catarata com o uso de colírios tópicos, como o KinostatTM¹¹ e o Lanosterol¹², no entanto, o KinostatTM demonstrou eficiência somente no tratamento de cães diabéticos em estágios iniciais de catarata e o Lanosterol apesar de inibir a agregação proteica e diminuir significativamente a opacificação da lente em estágios diferentes de cataratas em cães não-diabéticos, ainda está indisponível no Brasil.

No presente estudo, 204 cães e um gato SRD foram diagnosticados com catarata. Estudos prévios mostraram que cataratas em gatos são influenciadas pela idade com média de 12.7 ± 3.5 ($P = 0.05$) e pela presença de diabetes mellitus ou desidratação¹³.

A prevalência de catarata nas raças estudadas foi de 21,78%, mais alta do que em estudo francês evidenciando cães assistidos pelo *Ophthalmology Unit of Alfort Veterinary School* (14,7%)⁴.

No presente trabalho, o Poodle Toy foi a raça mais diagnosticada com catarata, essa raça foi relatada como uma importante raça predisposta por diversos autores^{2,3}, e foi

documentada como suspeita de catarata hereditária por um comitê de geneticistas do *American College of Veterinary Ophthalmologists*². O valor da razão de chances foi significativamente maior para a mesma raça, um estudo da Coréia do Sul teve resultados similares (razão de chances = 2,6), bem como um outro norte americano (razão de chances = 6,1)¹⁴, Yorkshire Terrier foi a raça mais predisposta em trabalho europeu⁴. O valor da razão de chances para Yorkshire Terrier não foi significante.

A prevalência de fêmeas foi discretamente maior do que a de machos, entretanto, não foi estatisticamente significante pelo teste de Qui Quadrado ($P < 0,05$) assim como o valor da razão de chances também não foi significante. No estudo asiático mencionado acima², o valor da razão de chances foi significativo para a maior formação de catarata em fêmeas. Em nossa pesquisa as fêmeas castradas foram mais afetadas, assim como relatou trabalho norte-americano¹¹, entretanto, o valor da razão de chances e Qui Quadrado ($P < 0,05$) também não foram significativos.

A média de idade para a formação de catarata ($10,14 \pm 4,12$) foi maior do que a reportada na literatura, outro estudo brasileiro reportou a mesma média como 8,1 anos³. Esse dado não foi previsto porque a maioria dos cães apresentava catarata incipiente, ou seja, provavelmente os proprietários identificaram precocemente. A idade de surgimento da catarata também variou de acordo com as raças em trabalhos prévios².

Todos os estágios de maturação foram encontrados em nossa pesquisa, o mais prevalente foi incipiente (32,13%), estudos anteriores também mostraram resultados semelhantes, entretanto o estágio mais prevalente foi o de catarata imatura^{4,13}. A maioria dos animais teve catarata bilateral, em concordância com trabalhos prévios^{2,4,14}.

A etiologia mais presumida foi a predisposição racial, Poodle Toy, Yorkshire Terrier, Shih Tzu e Maltês são raças com conhecida predisposição para catarata hereditária², todas essas raças estiveram presentes em nossa população de estudo.

Outros autores relataram a predisposição racial como a etiologia mais presumida, em estudo recente a predisposição racial (28%), a idade (22,5%), a origem desconhecida (20,3%) e a APR (12,4%) foram as etiologias mais encontradas⁴. Em nossa pesquisa a predisposição racial representou 34,14%, seguida de idade (31,71%), origem desconhecida (22,44%) e luxação/ subluxação da lente (14,15%). A porcentagem de animais que foram relatados com catarata possivelmente secundária a APR foi

discretamente maior do que em outros trabalhos². Park et al. (2009)² relataram que a prevalência de cataratas de origem desconhecida foi de 2,1%, no entanto, não consideraram cataratas em cães mestiços (SRD), ou seja, provavelmente existiam mais cães de raça pura do que em nosso estudo, aumentando o número de cataratas consideradas secundárias a predisposição racial e diminuindo o número de cataratas de origem desconhecida.

O número de cataratas associado a APR poderia na verdade ser menor, porque foram considerados todos cães com histórico de nictalopia ou hiperrefletividade tapetal ou atenuação dos vasos da retina diagnosticados por meio da oftalmoscopia indireta, esse diagnóstico foi totalmente presuntivo e está sujeito a erros, pois o diagnóstico final da APR sempre deve ser feito com auxílio de eletrorretinografia.

No presente trabalho, 7,32% dos animais tiveram catarata associada a doença metabólica, especialmente quanto ao diabetes mellitus, esses valores foram um pouco acima do que estudos anteriores⁴.

A prevalência de cataratas secundárias a luxação/subluxação em nosso estudo foi discretamente menor do que o reportado por Donzel et al. (2017)⁴. É importante frisar que a luxação/subluxação da lente pode ser secundária a formação de catarata e também pode induzir a formação da mesma⁴, muitas vezes a própria formação da catarata pode enfraquecer as fibras zonulares causando a luxação e isso é difícil de diferenciar pelo histórico clínico.

As cataratas comumente causam inflamação e consequentemente uveíte, isso torna difícil diferenciar o que ocorre primariamente, a inflamação ou a catarata, porque na maioria das vezes o proprietário traz o animal já com catarata e não percebe os primeiros sinais da inflamação como a hiperemia conjuntival, entretanto, nós sabemos que na rotina predominantemente os estágios mais tardios da catarata são mais inflamatórios e nesses casos a uveíte seria secundária a catarata. Em estudos prévios, 12 animais de 404 diagnosticados com catarata possuíam etiologia secundária à uveíte, ou seja 2,97%⁴, no nosso esse número foi de 8,78%. Nesse percentual provavelmente estão inclusos os casos de uveíte secundário a trauma no nosso estudo, pois esse é uma causa potencial de catarata e sempre está associada a uveíte segundo conhecimentos do autor.

Em nosso trabalho, 1,95 % das cataratas foram consideradas congênitas, esse número foi menor do que o encontrado por outros autores⁴, Donzel et al. (2017) consideraram 5% das cataratas como congênitas.

A principal alteração concomitante encontrada foi a hiperemia conjuntival (66,34%), seguida de esclerose nuclear (22,54%), assim como outros autores², provavelmente porque a maioria dos animais diagnosticados tinham mais de sete anos de idade e normalmente a catarata é acompanhada de inflamação o que justifica a hiperemia conjuntival ser tão importante.

Cerca de 11,22% dos cães foram diagnosticados com glaucoma, esse número foi maior do que foi relatado por outros autores^{2,4}. A prevalência de descolamento de retina foi menor do que outros estudos^{2,4,14}, provavelmente porque a ultrassonografia ocular, que é o método mais fácil de evidenciar essa alteração só é realizada próximo a data da cirurgia em nossa rotina.

Um trabalho norte-americano relatou que 10,1% dos cães com catarata e diabetes mellitus e 8,3 % dos cães com catarata e sem diabetes mellitus tinham CCS no pré-operatório e 26,3% dos cães com catarata e diabetes mellitus e 14,1% dos cães com catarata e sem diabetes mellitus tinham CCS em até 41 dias de pós-operatório (primeiro retorno)¹⁵. No presente estudo 10,24% dos animais com catarata tiveram CCS considerando todo o período de avaliação. Novas pesquisas poderiam ser feitas para avaliar o pré-operatório e pós-operatório da cirurgia de catarata

Esse estudo retrospectivo teve várias limitações por consequência da falta de dados no preenchimento dos prontuários médicos, em alguns arquivos faltavam informações importantes como olho afetado, estágio de maturação da catarata, local das opacidades, lesões oculares concomitantes ou até mesmo faltavam dados do exame físico. O treinamento dos envolvidos no preenchimento das fichas pode ter influenciado nos dados desse trabalho.

4.7 CONCLUSÃO

Esse trabalho mostrou a prevalência, epidemiologia e achados oculares da população de pequenos animais assistida pelos residentes e pós-graduandos do laboratório de oftalmologia comparada da Universidade Federal do Paraná. O Poodle Toy

foi a raça mais prevalente no estudo e apresentou a maior chance de ter catarata entre as raças estudadas. As principais causas de catarata observadas foram predisposição racial, idade, luxação/ subluxação da lente e APR. A catarata é uma doença de caráter genético e hereditário, recomenda-se a exclusão desses animais do plantel de reprodução e a identificação das mutações presentes por meio de testes genéticos com o objetivo de reduzir essa prevalência nas próximas gerações.

4.8 REFERÊNCIAS

1. Davidson MG.; Nelms SR. Diseases of the lens and cataract formation. In: *Veterinary ophthalmology*. 5th edn. (ed. Gelatt KN) Ames, John Wiley & Sons, 2012; 1199 -1233.
2. Park SA.; Yi NY.; Jeong MB.; Kim WT.; Kim SE, Chae JM.; Seo KM. Clinical manifestations of cataracts in small breed dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 2009;12 (4):205-210.
3. Baumworcel N.; Soares AMB.; Helms G.; Rei PRL.; Castro MCN. Three hundred and three dogs with cataracts seen in Rio de Janeiro, Brazil. *Veterinary Ophthalmology*. 2009;12 (5):299-301.
4. Donzel E, Arti L, Chahory S. Epidemiology and clinical presentation of canine cataracts in France: a retrospective study of 404 cases. *Veterinary Ophthalmology*. 2017;20 (2):131-139.
5. Gelatt KN.; MacKay EO. Prevalence of primary breed-related cataracts in the dog in North America. *Veterinary Ophthalmology*. 2005;8 (2):101-111.
6. Alshamrani AZ. Cataracts Pathophysiology and Managements. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;70(January):151-154.
7. Becker C.; Schneider C.; Aballéa S.; Bailey C.; Bourne R.; Jick S.; Meier C. Cataract in patients with diabetes mellitus incidence rates in the UK and risk factors. *Eye*. 2018:1.
8. Rubin, LF. *Inherited eye diseases in purebred dogs*. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1989.
9. Somma, AT.; Moreno, JC. D.; Sato, MT.; Rodrigues, BD.; Bacellar-Galdino, M.; Occelli, LM.; Montiani-Ferreira, F. Characterization of a novel form of

- progressive retinal atrophy in Whippet dogs: a clinical, electroretinographic, and breeding study. *Veterinary Ophthalmology*. 2016: 1-10.
10. Lee CM.; Afshari NA. The global state of cataract blindness. *Current Opinion of Ophthalmology*. 2017; 28 (1):98-103.
 11. Kador PF.; Webb TR.; Bras D.; Ketring K.; Wyman M. Topical KINOSTAT ameliorates the clinical development and progression of cataracts in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Ophthalmology*. 2010;13 (6): 363–368.
 12. Zhao L.; Chen XJ.; Zhu J.; Xi YB.; Yang X.; Hu LD.; Zhang K. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature*. 2015;523 (7562): 607–611.
 13. Williams DL.; Heath MF. Prevalence of feline cataract: Results of a cross-sectional study of 2000 normal animals, 50 cats with diabetes and one hundred cats following dehydrational crises. *Veterinary Ophthalmology*. 2006;9 (5):341-349.
 14. Adkins EA.; Hendrix DVH. Outcomes of dogs presented for cataract evaluation: A retrospective study. *Journal American Animal Hospital Association*. 2005;41 (4):235-240.
 15. Gemensky-Metzler AJ.; Sheahan JE.; Rajala-Schultz PJ.; Wilkie DA.; Harrington J. Retrospective study of the prevalence of keratoconjunctivitis sicca in diabetic and nondiabetic dogs after phacoemulsification. *Veterinary Ophthalmology*. 2015;18 (6):472-480.

5. CAPÍTULO IV - A HISTÓRIA DA OFTALMOSCOPIA NA CIÊNCIA MÉDICA E VETERINÁRIA

5.1 RESUMO

O olho tem sido um antigo objeto de curiosidade e estudos, na Babilônia já havia relatos de primitivas investigações sobre a natureza do órgão da visão, assim como no antigo Egito e Grécia. O principal objetivo do presente trabalho foi fazer uma revisão histórica do desenvolvimento do equipamento que possibilitou explorar a mística do que estaria atrás da pupila e que moveu diversos pesquisadores a estudarem as estruturas internas oculares possibilitando a descoberta de importantes condições oftálmicas em seres humanos e animais, demonstrando a importância dessa ferramenta para a medicina e veterinária. O oftalmoscópio foi desenvolvido pelo físico alemão Hermann von Helmholtz, em 1851, a partir de então passou por diversas adaptações que possibilitaram a exploração de um mundo até então desconhecido: o fundo ocular. Com o crescimento das especialidades na medicina veterinária, ferramentas como o oftalmoscópio se incluem entre os principais utensílios do oftalmologista veterinário, mas ainda são pouco conhecidos pelos clínicos tradicionais.

Palavras chave: Oftalmologia. Oftalmoscópio. Animais. Medicina veterinária.

5.2 ABSTRACT

The eye has been an ancient object of curiosity and studies, in Babylon there were already reports of primitive investigations into the nature of the organ of sight, just as in ancient Egypt and Greece. The main objective of the present work was to make a historical review of the development of the equipment that made it possible to explore the mystique of what would be behind the pupil and that moved several researchers to study the internal ocular structures making possible the discovery of important ophthalmic conditions in humans and animals, demonstrating the importance of this tool for medicine and veterinary medicine. The ophthalmoscope was developed by the German physicist Hermann von Helmholtz in 1851, from then on it underwent several adaptations that allowed the exploration of a world previously unknown: the ocular fundus. With the growth of specialties in veterinary medicine, tools like the ophthalmoscope are among the top tools of the

veterinary ophthalmologist, but are still little known by traditional clinicians.

Key-words: Ophthalmology. Ophthalmoscope. Animals. Veterinary medicine.

5.3 INTRODUÇÃO

A retina é a única porção do sistema nervoso central visível do exterior. Da mesma forma, o fundo ocular é a única região anatômica na qual a vasculatura pode ser visualizada sem a necessidade de um procedimento cirúrgico. Além da oftalmologia médica e veterinária, muito do que é diagnosticado e tratado na medicina interna tem relação vascular e, portanto, a visualização do fundo de olho é uma ótima maneira de se obter informações sobre a vascularização geral do paciente e alertar sobre sinais de doenças sistêmicas¹. Além disso, o exame fundoscópico pode elucidar processos patológicos mais críticos, com exemplos abundantes que incluem o reconhecimento de endocardite, candidemia disseminada, diabetes, hipertensão e acidente vascular cerebral^{2,3,4,5,6} e doenças que podem levar à cegueira^{7,8}.

A visualização da retina mostra-se então de suma importância para a clínica médica e a invenção do oftalmoscópio por Hermann von Helmholtz possibilitou grandes descobertas e a investigação de diferentes retinopatias. O presente trabalho tem o objetivo de trazer um breve histórico a respeito da invenção do oftalmoscópio e uma revisão das suas melhorias ao longo do tempo por meio de uma revisão de literatura, demonstrando a sua importância e suas aplicações como ferramenta clínica para a medicina e veterinária.

5.4 REVISÃO DE LITERATURA

5.4.1 Considerações históricas sobre a oftalmologia

Em 2250 a.C, na Babilônia, foi instituído o Código de Hamurabi, tal conjunto de leis já indicava o uso de técnicas que demonstravam conhecimentos de oftalmologia. O lema “olho por olho e dente por dente” também se aplicava aos médicos da época que eram chamados para avaliar afecções odontológicas como a presença de abscessos dentários que estavam pressionando e comprometendo o olho. Caso houvesse alguma complicação e o paciente viesse a perder o seu olho, o médico também deveria ter o seu olho removido, segundo tal código naquela época⁹.

Por volta de 1525 a.C., o papiro de Ebers foi escrito. Tal documento encontrado pelo monge alemão George Ebers, em 1873, demonstrava práticas médicas como o uso terapêutico de plantas tais quais o alho-poró e a papoula para tratamento de afecções oftálmicas. O documento era composto de 110 colunas, sendo que 8 delas eram dedicadas à procedimentos oftálmicos. Os egípcios da época também utilizavam um amuleto denominado “Olho de Hórus”, que tinha o objetivo de espantar o mal agouro e facilitar a caminhada para a vida após a morte¹⁰, esse símbolo inclusive é utilizado até hoje pelo ACVO (Colégio Americano de Oftalmologistas Veterinários).

Em meados de 800 a.C. na Índia, Sushruta, tido como o pai da cirurgia e oftalmologia indiana, surge com suas pesquisas para desconstruir rituais mágicos que até então eram tidos como milagrosos na Índia védica. Sushruta utilizava misturas que envolviam mais de 760 plantas, leite e carne de diversas espécies de animais para seus tratamentos. Descreveu 76 doenças oculares, cinquenta e uma delas tratáveis cirurgicamente, as quais chamava de Nayana-Budbada, e as agrupou de acordo com a fisiopatologia e as estruturas anatômicas envolvidas. Também inventou técnicas de antisepsia baseando-se em fumigar a sala com mostarda branca, guggul, dentre outras ervas, além de ser tido por muitos como o primeiro médico a realizar facectomia extra-capsular¹¹.

Na Grécia Antiga, Hipócrates, em 460 a.C., considerado o pai da medicina, introduziu a ciência da observação médica e o pensamento indutivo. Hipócrates acreditava na existência de 4 humores cardiais (sangue, fleuma, bile amarela e bile negra), esses causariam as doenças de acordo com o pensamento da época. Técnicas de venossecção e trepanação eram utilizadas em enfermidades de evolução aguda e leite materno, cobre, ferro eram utilizados em afecções de caráter crônico⁹.

A escola de Alexandria também foi responsável por introduzir alguns conhecimentos à oftalmologia como a utilização de medicamentos aplicados topicamente na superfície ocular e a descrição da catarata e da anatomia do olho, por estudiosos como Aulo Cornélio Celso, Caio Plínio Segundo e Cláudio Galeno, nos dois primeiros séculos do primeiro milênio⁹.

Por séculos tentou-se entender por que a pupila é escura e por que os olhos de alguns animais refletiam luz. Jean Méry, em 1704, fez um experimento em que ele submergiu um

gato e observou pela primeira vez os vasos da retina por meio da dilatação da pupila do animal causada pela hipóxia¹².

Todavia, o estudo do fundo ocular revolucionou-se após a descoberta do oftalmoscópio em 1851, por Hermann von Helmholtz, instituindo uma técnica denominada oftalmoscopia¹³.

5.4.2 A invenção e o desenvolvimento dos diferentes tipos de oftalmoscópio

Hermann von Helmholtz, um físico alemão, apresentou em 1851, na Berlim Physical Society seu oftalmoscópio na sua obra *Augenspiegel*, esse consistia em um conjunto de placas de vidro superpostas que deveriam ser iluminadas com luz externa, assim foi criado o primeiro oftalmoscópio direto, com a formação de uma imagem ampliada, virtual e normal e um pequeno campo de visão. Esse aparelho também dispunha de lentes côncavas soltas para corrigir a ametropia do paciente e do examinador, demonstrando que um oftalmoscópio deve ter uma fonte de iluminação, uma superfície refletora e um meio de correção do foco do fundo ocular¹⁴, tal instrumento possibilitou a identificação detalhada do fundo ocular¹⁵.

Anos antes, em 1847, Charles Babbage, o inventor da calculadora, inventou um instrumento que fazia a mesma função do oftalmoscópio de von Helmholtz, no entanto, seu equipamento não foi aceito quando foi apresentado pela primeira vez a um oftalmologista da época chamado Wharton-Jones, muito provavelmente porque Wharton-Jones era míope e não conseguiu utilizar o aparelho, assim o equipamento não foi patenteado e von Helmholtz foi intitulado como o inventor do oftalmoscópio¹⁶.

Inicialmente a fonte de iluminação era a vela, no entanto, a luz proveniente da mesma era sempre muito fraca, assim, logo utilizou-se lamparinas a óleo e a gás para melhorar a qualidade da iluminação, até que em 1879 Thomas Edson inventou a lâmpada elétrica que foi implementada pela primeira vez por William Dennett em um oftalmoscópio, melhorando significativamente a qualidade da iluminação, logo Thomas Reid e Henry Juler também utilizaram essa nova tecnologia para a oftalmoscopia em 1886¹⁷.

Após a invenção de von Helmholtz, Epkens de Amsterdam em 1851 implementou uma abertura circular entre as placas de vidro para facilitar a visualização pelo observador, tão logo, Egbert Rekoss, em 1852, na Alemanha, inventou os discos de Rekoss, onde foi possível

fixar as lentes de correção, que antes eram soltas, em dois discos e corrigir os erros de refração no processo de observação, pois as estruturas ópticas deixaram de produzir imagens convergentes. Após essa adaptação foi possível incluir lentes convexas e côncavas em discos diferentes ou até no mesmo disco melhorando a qualidade da fundoscopia¹⁴.

Em 1852, na Alemanha, Christian Theodor Ruete, professor da Universidade de Leipzig, inventou o oftalmoscópio indireto, ele utilizou um espelho côncavo perfurado ao meio que refletia a luz de uma vela no olho do paciente. A abertura do espelho era acoplada a um espelho convexo de 13 a 20 dioptrias, que colimava a luz que refletia do olho do paciente, formando uma imagem invertida com menor magnificação e por consequência, maior campo de visão¹⁸.

Em 1853, Adolf Coccius, também de Leipzig, Alemanha, adaptou um espelho plano quadrado a uma lente biconvexa que poderia direcionar a luz até a abertura central do espelho, por meio de um cabo manual, esse espelho mais tarde foi trocado por um côncavo melhorando o poder de dioptrias do oftalmoscópio¹⁷.

Ulrich, da Alemanha, no mesmo ano, foi o primeiro a adaptar um sistema de tubos ao oftalmoscópio, onde eram acoplados lentes e espelhos em um tubo e em um segundo tubo uma fonte de luz dando origem a um novo oftalmoscópio indireto¹⁴.

Eduard Jaeger, em 1854, na Áustria, foi o primeiro a utilizar espelhos intercambiáveis, com o sistema de placas de vidro de von Helmholtz adaptado ao espelho côncavo de Ruete, ele costumava durante as consultas desenhar o fundo de olho de seus pacientes e foi o primeiro a publicar uma obra com os fundos de olho de pacientes saudáveis e doentes em 1855¹⁹.

Em 1869, Edward Loring, foi o primeiro oftalmologista dos Estados Unidos a contribuir para o desenvolvimento de um oftalmoscópio. Ele foi responsável por três diferentes oftalmoscópios, o primeiro modelo, chamado de “Wecker”, era constituído de dois discos destacáveis, um de lentes convexas e outro de côncavas. O segundo modelo tinha um disco com uma fileira de 23 lentes e o terceiro era constituído de um espelho que poderia ser inclinado atrás do oftalmoscópio mais um conjunto suplementar de lentes¹⁴ (Figura 1).



Figura 1 - Oftalmoscópio de Loring. Note a simplicidade do terceiro modelo produzido. Normalmente, vinha acompanhado de uma lente. Do outro lado do seletor de lentes do instrumento havia um espelho. Fonte: os autores.

Um problema recorrente nos modelos de oftalmoscópio era a disposição oblíqua dos espelhos, deformando a imagem do fundo de olho, assim, em 1875, John Cooper utilizou espelhos que se inclinavam em seu eixo vertical para esquerda ou direita em direção a fonte de luz, sobre um disco Rekoss possibilitando o observador visualizar o fundo perpendicularmente¹⁷.

Girard Teulon inventou na França, em 1861, o primeiro oftalmoscópio binocular indireto, esse consistia de um grande espelho côncavo e dois prismas de vidro e utilizava uma lente condensadora biconvexa para realizar a oftalmoscopia indireta. Esse aparelho foi melhorado por Charles Schepens em 1946, que inventou o oftalmoscópio binocular indireto elétrico¹⁴.

A partir de então os oftalmoscópios ganharam importantes melhorias que facilitaram a observação das estruturas oculares, possibilitando a magnificação das imagens em até 16 vezes a partir dos oftalmoscópios co-axiais²⁰ (Figura 2). Outro equipamento, o oftalmoscópio *Panoptic*[®] (Welch Allyn[®]), ainda pode ser acoplado em câmeras de smartphones que possibilitam o registro fotográfico do fundo ocular com alta definição e permite um campo visual melhor do que o oftalmoscópio direto, no entanto, inferior à técnica de oftalmoscopia indireta utilizando a lente de 20D e um transiluminador ou um oftalmoscópio binocular indireto^{21,22} (Figura 2 e 3).

5.4.3 Algumas contribuições da oftalmoscopia para a clínica médica e oftalmológica

Com a invenção do oftalmoscópio foi possível identificar diversas lesões como a retinose pigmentar por Donders em 1853, doença que causa cegueira progressiva em seres humanos e pigmentação do fundo ocular. O descolamento de retina e a retinose pigmentar foram observados por Coccius no mesmo ano, a escavação do nervo óptico causada pelo glaucoma foi visualizada pela primeira vez por von Graefe em 1855, que em 1860 também observou pela primeira vez o papiledema²³. Heyman, em 1856, descobriu a retinopatia hipertensiva e Jaeger em 1861, a atrofia do disco óptico¹⁴.

Em 1869, Theodor Leber descreveu a Amaurose Congênita de Leber, doença que causa grave déficit visual, nistagmo e em alguns casos pigmentação do fundo ocular, com evolução do quadro visual muito rápida. Mais tarde em 1983, Nikkoskelainen e colaboradores descreveram outras alterações do fundo de olho como microangiopatia, atenuação e aumento da tortuosidade vascular e alterações na aparência do disco óptico em pessoas diagnosticadas com essa doença²⁴.

Em 1882, Mooren descreveu pela primeira vez a retinite punctata albicans²⁵, que é um tipo agressivo de retinose pigmentar, que apresenta pontos brancos na retina.

Em 1885, Haab descreveu a degeneração macular senil, que é caracterizada como uma condição que causa déficit visual e alterações atróficas e pigmentares na região macular²⁶.

Em 1907, Ogushi caracterizou um tipo de cegueira noturna estacionária, que causava despigmentação do fundo ocular, esse tornava-se amarelo metálico com a presença da

doença. O aspecto do fundo ocular e os demais sinais clínicos se normalizavam após adaptação prolongada ao escuro, essa condição foi nomeada como doença de Ogushi⁷.

Em 1910, Lauber descreveu pela primeira vez um outro tipo de cegueira estacionária, semelhante a doença de Ogushi, chamada *fundus albipunctatus*⁸ e diferenciou da retinite punctata albicans, que apresentava alterações do fundo de olho muito semelhantes.

A análise do fundo de olho também possibilitou o auxílio no diagnóstico de doenças degenerativas como a esclerose múltipla. Nessa doença ocorre atrofia da camada de fibras nervosas em decorrência da neurite óptica, característica que pode ser observada por meio da palidez do disco óptico²⁷.

5.4.4 Contribuições da oftalmoscopia para a medicina veterinária

Apesar de existirem descrições de práticas de medicina primitiva datadas do Egito Antigo, o surgimento das escolas veterinárias é relativamente recente. Os primeiros centros de estudo veterinário da Europa e EUA surgiram entre os séculos XVIII e XIX²⁸.

A oftalmologia comparativa surgiu nesse mesmo período tendo como foco principal os cavalos que eram os principais animais estudados pela medicina veterinária até a Primeira Guerra Mundial. Os primeiros livros de oftalmologia veterinária datam do século XIX, na França, esses foram escritos por Eugene Nicolas e Urbain Leblanc. Na mesma época Von Helmholtz desenvolveu o primeiro oftalmoscópio, técnica que possibilitou a visualização de estruturas oculares profundas e a identificação das principais doenças do fundo ocular em seres humanos e animais²⁹.

Dentre as principais doenças descritas na oftalmologia veterinária estão a atrofia progressiva de retina e a anomalia ocular do Collie. Magnusson (1911)³⁰ descreveu a atrofia progressiva de retina, doença semelhante a retinose pigmentar que causa degeneração da retina e cegueira em cães e gatos de raça pura³¹.

Roberts (1969)³² descreveu a anomalia ocular do Collie, condição hereditária que tipicamente se apresenta com hipoplasia vascular da coroide e coloboma do disco óptico. Outras lesões como o edema e o descolamento de retina e a diminuição de calibre dos vasos sanguíneos, típicas de distrofias de retina, além de alterações no fundo ocular que podem

indicar até mesmo alguns tipos de neoplasias puderam ser identificadas em diversas espécies de animais por meio dessa técnica³³.

Muitas foram as contribuições da oftalmoscopia para a oftalmologia comparada, no entanto, poucas são as descrições e estudos da técnica na literatura veterinária especificamente. Talvez, por isso trata-se de uma técnica para a qual a maioria dos veterinários não se sintam familiarizados. Dentre os poucos estudos disponíveis na literatura, um realizado nos Estados Unidos da América (EUA) se destaca. Foi investigada, por meio de questionário, a familiaridade com os exames oftalmoscópicos de médicos veterinários do estado da Carolina do Norte nos EUA. A pesquisa envolvia perguntas acerca do treinamento recebido na graduação, frequência na qual realizavam o exame de fundo de olho, os métodos utilizados para dilatar a pupila e se os participantes acreditavam que necessitariam de mais treinamento. Do total de entrevistados apenas 10,2% responderam o questionário, totalizando 231 profissionais. A maioria dos entrevistados afirmou que nunca realizavam o exame ou faziam de uma a duas vezes por semana ou por mês. Quanto aos métodos para a dilatação da pupila a grande maioria (85,8%) dos entrevistados não utilizavam nenhum método medicamentoso ou não realizam o exame, sendo que destes (49,4%) realizavam o exame em sala escura. Apenas 32 dos entrevistados (13,9%) referiram utilizar métodos de oftalmoscopia indireta como o seu método principal de exame (Figura 3). A maioria dos entrevistados afirmou que não possuíam confiança completa na realização desse exame, nem foram submetidos a algum tipo de treinamento²².



Figura 2 – Principais tipos de oftalmoscópios modernos. (A) Oftalmoscópio [®] *Panoptic* com cabo Li-Ion de 3,5V, Welch Allyn[®], permite um campo de visão intermediário entre a oftalmoscopia direta e indireta. (B,C) Vista lateral do Oftalmoscópio [®] *Panoptic*. (D) Lente de 20D, Optomed[®], utilizada para oftalmoscopia indireta. (E) Trasiluminador Finoff, Welch Allyn[®], utilizado em conjunto com a lente de 20 D. (F) Oftalmoscópio co-axial Welch Allyn[®], utilizado para oftalmoscopia direta. (G) Oftalmoscópio co-axial e cabo NI-CAD de 3,5V, Welch Allyn[®]. Fonte: os autores.



Figura 3 – Correto posicionamento de um oftalmoscópio binocular indireto e lente de 20D durante o exame de um cão. Fonte: os autores.

5.5 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O homem vem buscando compreender o funcionamento do olho desde a antiga Babilônia, passando a oftalmologia por processos evolutivos desde a imersão de um gato em um lago para nutrir a curiosidade de o que haveria atrás do buraco negro chamado pupila, até sofisticados métodos de observação do fundo ocular. A invenção do oftalmoscópio foi de fundamental importância para maior compreensão da oftalmologia geral e principalmente do funcionamento e distúrbios da retina, configura-se, portanto, um marco na história da oftalmologia o antes e o depois de von Helmholtz. Essa técnica permitiu a identificação de importantes lesões de fundo de olho e é uma das mais importantes ferramentas de diagnóstico de lesões de retina em seres humanos e animais. Com o crescimento das especialidades dentro da medicina veterinária é uma tendência a ampla inclusão desses aparelhos entre os veterinários oftalmologistas e também da clínica médica, no entanto, são necessários aprimoramentos e educação continuada após a formação dos estudantes de medicina veterinária para maior compreensão da técnica, uma vez que a maioria dos médicos veterinários não se familiarizam com ela ou não se sentem plenamente confiantes na sua utilização.

5.6 REFERÊNCIAS

1. Smith, K. Clinical examination and diseases of the fundus in dogs. *Practice*. 2014; 36 (7): 315.
2. Loughrey PB.; Armstrong D.; Lockhart CJ. Classical eye signs in bacterial endocarditis. *Qjm: An International Journal of Medicine*. 2015; 108 (11): 909–910.
3. Imonikhe RJ.; Finer N.; Gallagher K.; Plant G.; Bremner FD.; Acheson JF. Direct ophthalmoscopy should be taught to undergraduate medical students. *Eye (Basingstoke)*. 2016; 30 (3): 497.
4. Chung GC.; Yoon KC.; Kim WH. Multiple Subretinal and Intraretinal Hemorrhages as a First Sign of Infective Endocarditis. *Journal of the Korean Ophthalmological Society*. 2017; 58 (12): 1416-1419.
5. Mellinshoff SC.; Hoenigl M.; Koehler P.; Kumar A.; Lagrou K.; Lass-Flörl C.; Cornely OA. EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure Quality of Clinical Candidaemia Management. *Mycoses*. 2018; 61 (5): 326-330.
6. Sprödhuber A.; Wolz J.; Budai A. The role of retinal vascular density as a screening tool for ageing and stroke. *Ophthalmic Research*. 2018; 60 (1): 1–8.
7. Carr, RE.; Gouras P. Oguchi's disease. *Archives of Ophthalmology*. 1965; 73 (5): 646-656.
8. Carr RE. Congenital stationary nightblindness. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1974; 72: 448–87.
9. Wheeler JR. History of Ophthalmology Through the Ages. *The British journal of ophthalmology*. 1946; 30 (5): 264–75.
10. Andersen SR. History of Ophthalmology: The eye and its diseases in Ancient Egypt. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1997; 75: 338–344.
11. Kansupada KB.; Sassani JW. Sushruta: The father of Indian surgery and ophthalmology. *Documenta Ophthalmologica*. 1997; 93: 159-167.
12. Ávila M. A retina no século XXI. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2003; 66 (5): 719-730.
13. Helmholtz H. von. Beschreibung des Augenspiegels. In: *Beschreibung Eines Augen-Spiegels*. Springer Berlin Heidelberg. 1851; 28-34.

14. Sherman SE. The history of the ophthalmoscope. *Documenta Ophthalmologica*. 1989; 71 (2): 221–228.
15. Friedexwald H. The history of the invention and op the development of the ophthalmoscope. *Transactions*. 1902; 52: 89.
16. Keeler CR. 150 years since Babbage's ophthalmoscope. *Archives of ophthalmology*. 1997; 115 (11): 1456-1457.
17. Keeler CR. The Ophthalmoscope in the Lifetime of Hermann von Helmholtz. *Archives of Ophthalmology*. 2002; 120 (2): 194.
18. Simonsz HJ. Christian Theodor Georg Ruete: the first strabismologist, coauthor of listing's law, maker of the first ophthalmotrope and inventor of indirect funduscopy. *Strabismus*. 2004; 12 (1): 53–57.
19. Keeler CR.; Singh AD.; Dua HS. A master mastering the ophthalmoscope: Eduard von Jaeger. *British Journal of Ophthalmology*. 2013; 97 (4): 387–388.
20. Ramsamy G.; Arunakirinathan M.; Coombes A. The essentials of funduscopy. *British Journal of Hospital Medicine*. 2017; 78 (2): C28-C32.
21. Adam MK.; Brady CJ.; Flowers AM.; Juhn AT.; Hsu J.; Garg SJ.; Spirn MJ. Quality and diagnostic utility of mydriatic smartphone photography: the Smartphone Ophthalmoscopy Reliability Trial. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2015; 46 (6): 631-637.
22. Mowat FM.; Royal KD.; Westermeyer HD. Ophthalmoscopy skills in primary care: a cross-sectional practitioner survey. *Veterinary Record*. 2018; 32: 9–11.
23. Pearce JMS. The ophthalmoscope: Helmholtz's Augenspiegel. *European Neurology*. 2009; 61 (4) 244–249.
24. Nikoskelainen E.; Hoyt WF.; Nummelin K. Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy: II. The fundus findings in the affected family members. *Archives of Ophthalmology*. 1983; 101 (7): 1059-1068.
25. Hamel C.; Dessalces E.; Meunier I. Retinitis Punctata Albescens. In: *Inherited Chorioretinal Dystrophies*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2014; 135-141.
26. Gass JDM. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 1973; 90 (3): 206-217.
27. Frisén L.; Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis: funduscopy identification in patients with and without visual complaints. *Archives of Ophthalmology*. 1974; 92 (2) 91-97.

28. Bressou C. History of veterinary medicine. Bulletin de l'Academie veterinaire de France. 1970; 43 (9): 393–394.
29. Gelatt PKN. Veterinary Ophthalmology: Our Past, Present and Future L Ophthalmologie Vétérinaire. 2008; I (1) 299–306.
30. Magnusson H. Uber retinitis pigmentosa und Kongsingunitat beim Hunde. Arch Vergl Ophthalmol. 1911; 2: 147-149.
31. Petersen-Jones SM. A review of research to elucidate the causes of the generalized progressive retinal atrophies. The Veterinary Journal. 1998; 155 (1): 5-18.
32. Roberts SR. The collie eye anomaly. Journal of the American Veterinary Medical Association. 1969; 155 (6): 859.
33. Alina D.; Muste A.; Oană L.; Mateş N.; Beteg F. Eye fundus examination in animals and its importance for diagnoses. Lucrări Stiinifice Medicină Veterinară. 2008; 18: 101-130.

6.0 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem diversas causas de cegueira em cães e seres humanos, a catarata e as distrofias de retina estão entre as principais afecções de cunho genético. Essas doenças muitas vezes apresentam-se de maneira homólogas, compartilhando os mesmos defeitos genéticos e tornam os cães um excelente modelo de estudo. O conhecimento da epidemiologia mostrou ser de suma importância para o direcionamento de estudos mais objetivos visando a observação das raças mais acometidas por essas doenças e a apresentação delas em cada raça. Apesar do amplo domínio das técnicas de diagnóstico pelos especialistas em oftalmologia veterinária, o conhecimento das mesmas pelos clínicos veterinários ainda é escasso e a conscientização do advento dessas técnicas por eles torna-se ainda mais importante para a identificação dessas importantes doenças nos animais.

7.0 REFERÊNCIAS GERAIS

1. Acland GM.; Aguirre GD. Retinal degenerations in the dog: IV. Early retinal degeneration (erd) in Norwegian elkhounds. *Experimental eye research*. 1987; 44 (4): 491-521.
2. Acland GM.; Aguirre GD. Retinal degenerations in the dog: IV. Early retinal degeneration (erd) in Norwegian elkhounds. *Experimental eye research*. 1987; 44 (4): 491-521.
3. Acland GM.; Blanton SH.; Hershfield B.; Aguirre GD. XLPRA: A canine retinal degeneration inherited as an X-linked trait. *American journal of medical genetics*. 1994; 52 (1): 27-33.
4. Acland GM.; Fletcher RT.; Gentleman S., Chader GJ.; Aguirre GD. Non-allelism of three genes (rcd1, rcd2 and erd) for early-onset hereditary retinal deneneration. *Experimental eye research*. 1989; 49 (6): 983-998.
5. Acland GM.; Ray K.; Mellersh CS.; GU W.; Langston AA.; Rine J.; Aguirre GD. Linkage analysis and comparative mapping of canine progressive rod–cone degeneration (prcd) establishes potential locus homology with retinitis pigmentosa (RP17) in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998; 95 (6): 3048-3053.
6. Adam MK.; Brady CJ.; Flowers AM.; Juhn AT.; Hsu J.; Garg SJ.; Spirn MJ. Quality and diagnostic utility of mydriatic smartphone photography: the Smartphone Ophthalmoscopy Reliability Trial. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2015; 46 (6): 631-637.
7. Adkins EA.; Hendrix DVH. Outcomes of dogs presented for cataract evaluation: A retrospective study. *Journal American Animal Hospital Association*. 2005;41 (4):235-240.

8. Aguirre GD.; ALLigood J.; O'Brien P.; Buyukmihci N. Pathogenesis of progressive rod-cone degeneration in miniature poodles. *Investigative ophthalmology & visual Science*. 1982; 23 (5): 610-630.
9. Aguirre GD.; Rubin LF. Progressive retinal atrophy (rod dysplasia in the Norwegian Elkhound. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1971; 158 (2): 208-218.
10. Aguirre GD.; Farber D.; Lolley R.; Fletcher RT.; Chader GJ. Rod-cone dysplasia in Irish setters: a defect in cyclic GMP metabolism in visual cells. *Science*. 1978; 201 (4361): 1133-1134.
11. Alina D.; Muste A.; Oană L.; Mateş N.; Beteg F. Eye fundus examination in animals and its importance for diagnoses. *Lucrări Stiințifice Medicină Veterinară*. 2008; 18: 101-130.
12. Alshamrani AZ. Cataracts Pathophysiology and Managements. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;70(January):151-154.
13. Andersen SR. History of Ophthalmology: The eye and its diseases in Ancient Egypt. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1997; 75: 338–344.
14. Ávila M. A retina no século XXI. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2003; 66 (5): 719-730.
15. Bacellar M.; Montiani-Ferreira F.; Somma AT.; Barros-Filho I R. The history of electroretinography. *Archives of Veterinary Science*. 2008; 13 (4): 285-291.
16. Balicka A.; Trbolová A.; Vrbovská T. Electroretinography (A Review). *Folia Veterinaria*. 2016; (60): 1.53–58.
17. Balicki I.; Nestorowicz N.; Ofri R. Funduscopy abnormalities and electroretinography in cases of retinopathy in German Shepherd dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 2013; 16 (6): 397–408.

18. Barnett KC.; Curtis R. Lens luxation and progressive retinal atrophy in the Tibetan Terrier. *Veterinary Record*. 1978; 103 (8): 160-160.
19. Barnett KC. Canine Retinopathies—II The Miniature and Toy Poodle. *Journal of Small Animal Practice*. 1965; 6 (2): 93–109.
20. Baumworcel N.; Soares AMB.; Helms G.; Rei PRL.; Castro MCN. Three hundred and three dogs with cataracts seen in Rio de Janeiro, Brazil. *Veterinary Ophthalmology*. 2009;12 (5):299-301.
21. Becker C.; Schneider C.; Aballéa S.; Bailey C.; Bourne R.; Jick S.; Meier C. Cataract in patients with diabetes mellitus incidence rates in the UK and risk factors. *Eye*. 2018:1.
22. Beltran WA. The use of canine models of inherited retinal degeneration to test novel therapeutic approaches. *Veterinary Ophthalmology*. 2009; 12 (3): 192–204.
23. Bernardis I.; Chiesi L.; Tenedini E.; Artuso L.; Percesepe A.; Artusi, V.; Ciardella A. Unravelling the Complexity of Inherited Retinal Dystrophies Molecular Testing: Added Value of Targeted Next-Generation Sequencing. *BioMed Research International*. 2016; 2016: 1- 14.
24. Bressou C. History of veterinary medicine. *Bulletin de l'Academie veterinaire de France*. 1970; 43 (9): 393–394.
25. Carr RE. Congenital stationary nightblindness. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1974; 72: 448–87.
26. Carr, RE.; Gouras P. Oguchi's disease. *Archives of Ophthalmology*. 1965; 73 (5): 646-656.
27. Chaumet-Riffaud AE.; Chaumet-Riffaud P.; Cariou A.; Devisme C.; Audo I.; Sahel JA.; Mohand-Said S. Impact of Retinitis Pigmentosa on Quality of Life,

Mental Health and Employment Among Young Adults. *American Journal of Ophthalmology*. 2017; 117:169-174.

28. Chung GC.; Yoon KC.; Kim WH. Multiple Subretinal and Intraretinal Hemorrhages as a First Sign of Infective Endocarditis. *Journal of the Korean Ophthalmological Society*. 2017; 58 (12): 1416-1419.

29. Clements PJ.; Gregory CY.; Petersen-Jones SM.; Sargan DR.; Bhattacharya SS. Confirmation of the rod cGMP phosphodiesterase β subunit (PDE β) nonsense mutation in affected rcd-1 Irish setters in the UK and development of a diagnostic test. *Current eye research*. 1993; 12 (9): 861-866.

30. Clements PJ.; Sargan DR.; Gould DJ.; Petersen-Jones SM. Recent advances in understanding the spectrum of canine generalised progressive retinal atrophy. *The Journal of Small Animal Practice*. 1996; 37 (4): 155–162.

31. Cooper AE.; Ahonen S.; Rowlan JS.; Duncan A.; Seppälä EH.; Vanhapelto P.; Komáromy AM. A novel form of progressive retinal atrophy in Swedish vallhund dogs. *PLoS One*. 2014; 9 (9): e106610.

32. Curtis R.; Barnett KC. Progressive retinal atrophy in miniature longhaired dachshund dogs. *British Veterinary Journal*. 1993; 149 (1): 71-85.

33. Dantas AM. Eletrorretinografia. In: Dantas AM; Costa JGC.; Neto LP; Yamane, R.; Elias CA. *Eletrofisiologia Ocular*. 1.ed. Editora Cultura Médica, Rio de Janeiro, Brasil. 1995; 141-225.

34. Davidson MG.; Nelms SR. Diseases of the lens and cataract formation. In: *Veterinary ophthalmology*. 5th edn. (ed. Gelatt KN) Ames, John Wiley & Sons, 2012; 1199 -1233.

35. Djajadiningrat-Laanen SC.; Boevé MH.; Stades FC.; Oost BV. Familial non-rcd 1 generalized retinal degeneration in Irish setters. *Journal of small animal practice*. 2003; 44 (3): 113-116.

36. Donzel E, Arti L, Chahory S. Epidemiology and clinical presentation of canine cataracts in France: a retrospective study of 404 cases. *Veterinary Ophthalmology*. 2017;20 (2):131-139.
37. Downs LM.; Hitti R.; Pregnolato S.; Mellersh CS. Genetic screening for PRA-associated mutations in multiple dog breeds shows that PRA is heterogeneous within and between breeds. *Veterinary Ophthalmology*. 2014; 17 (2): 126–130.
38. Drazek M.; Lew M.; Lew S.; Pomianowski A. Electroretinography in dogs: A review. *Veterinarni Medicina*, 2014; 59 (11): 515–526.
39. Einthoven W.; Jolly WA. The form and magnitude of the electrical response of the eye to stimulation by light at various intensities. *Experimental Physiology*. 1908; 1 (4): 373-416.
40. Ekesten B.; Komáromy AM.; Ofri R.; Petersen-Jones SM.; Narfström K. Guidelines for clinical electroretinography in the dog: 2012 update. *Documenta Ophthalmologica*. 2013; 127 (2): 79–87.
41. Ekesten, B. Electrodiagnostic Evaluation of Vision, 10, Part 4. In: Gelatt KN.; Gilger BC; Kern TJ (eds.): *Veterinary Ophthalmology*. 5th ed. Wiley-Blackwell, New Jersey, USA. 2013: 684–702.
42. Freeman KS.; Good KL.; Kass PH.; Park SA.; Nestorowicz N.; Ofri R. Effects of chemical restraint on electroretinograms recorded sequentially in awake, sedated, and anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2013; 74 (7): 1036–1042.
43. Friedexwald H. The history of the invention and op the development of the ophthalmoscope. *Transactions*. 1902; 52: 89.
44. Frisén L.; Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis: fundoscopic identification in patients with and without visual complaints. *Archives of Ophthalmology*. 1974; 92 (2) 91-97.

45. Gass JDM. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 1973; 90 (3): 206-217.
46. Gearhart PM.; Gearhart CC.; Petersen-Jones SM. A novel method for objective vision testing in canine models of inherited retinal disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008; 49 (8): 3568-3576.
47. Gelatt KN. *Veterinary Ophthalmology: Our Past, Present and Future* L *Ophthalmologie Vétérinaire*. 2008; I (1) 299–306
48. Gelatt,KN.; MacKay EO. Secondary glaucomas in the dog in North America. *Veterinary Ophthalmology*. 2004; 7 (4): 245–259.
49. Gelatt KN.; MacKay EO. Prevalence of primary breed-related cataracts in the dog in North America. *Veterinary Ophthalmology*. 2005;8 (2):101-111.
50. Gemensky-Metzler AJ.; Sheahan JE.; Rajala-Schultz PJ.; Wilkie DA.; Harrington J. Retrospective study of the prevalence of keratoconjunctivitis sicca in diabetic and nondiabetic dogs after phacoemulsification. *Veterinary Ophthalmology*. 2015;18 (6):472-480.
51. Giuliano EA.; Van Der Woerd A. . Feline retinal degeneration: clinical experience and new findings (1994-1997). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1999;35 (6): 511–514
52. Goldstein O.; Mezey JG.; Boyko AR.; Gao C.; Wang W.; Bustamante CD.; Acland GM. An ADAM9 mutation in canine cone-rod dystrophy 3 establishes homology with human cone-rod dystrophy 9. *Molecular vision*. 2010; 16: 1549.
53. Good KL.; Komáromy AM.; Kass PH.; Ofri R. Novel retinopathy in related Gordon setters: A clinical, behavioral, electrophysiological, and genetic investigation. *Veterinary Ophthalmology*. 2015; 1–11.
54. Grøndahl, J. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clinical Genetics* 1987; 31 (4): 255–264.

55. Hamel C.; Dessalces E.; Meunier I. Retinitis Punctata Albescens. In: *Inherited Chorioretinal Dystrophies*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2014; 135-141.
56. Helmholtz H. von. Beschreibung des Augenspiegels. In: *Beschreibung Eines Augen-Spiegels*. Springer Berlin Heidelberg. 1851; 28-34.
57. Hohman TC. Hereditary Retinal Dystrophy. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2016; 1- 31.
58. Huang D.; Swanson EA.; Lin CP.; Schuman JS.; Stinson WG.; Chang W. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254 (5035). 1178-1181.
59. Imai R.; Sugimoto S.; Ando T.; Sato S. A procedure for recording electroretinogram and visual evoked potential in freely moving cats. *The Journal of Toxicological Sciences*. 1990;15 (4): 263–274.
60. Imonikhe RJ.; Finer N.; Gallagher K.; Plant G.; Bremner FD.; Acheson JF. Direct ophthalmoscopy should be taught to undergraduate medical students. *Eye (Basingstoke)*. 2016; 30 (3): 497.
61. Kador PF.; Webb TR.; Bras D.; Ketring K.; Wyman M. Topical KINOSTAT ameliorates the clinical development and progression of cataracts in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Ophthalmology*. 2010;13 (6): 363–368.
62. Kansupada KB.; Sassani JW. Sushruta: The father of Indian surgery and ophthalmology. *Documenta Ophthalmologica*. 1997; 93: 159-167.
63. Kato K.; Sasaki N.; Matsunaga S.; Nishimura R.; Ogawa H. Incidence of canine glaucoma with goniodysplasia in Japan: a retrospective study. *The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science*. 2006; 68 (8): 853–858.
64. Keeler CR. 150 years since Babbage's ophthalmoscope. *Archives of ophthalmology*. 1997; 115 (11): 1456-1457.

65. Keeler CR. The Ophthalmoscope in the Lifetime of Hermann von Helmholtz. *Archives of Ophthalmology*. 2002; 120 (2): 194.
66. Keeler CR.; Singh AD.; Dua HS. A master mastering the ophthalmoscope: Eduard von Jaeger. *British Journal of Ophthalmology*. 2013; 97 (4): 387–388.
67. Kijas JK.; Zangerl B.; Miller B.; Nelson J.; Kirkness EF.; Aguirre GD.; Acland GM. Cloning of the canine ABCA4 gene and evaluation in canine cone-rod dystrophies and progressive retinal atrophies. *Molecular vision*. 2004; 10: 223.
68. Kijas JW.; Miller BJ.; Pearce-Kelling SE.; Aguirre GD.; Acland GM. Canine models of ocular disease: outcross breedings define a dominant disorder present in the English mastiff and bull mastiff dog breeds. *Journal of Heredity*. 2003; 94 (1): 27-30.
69. Komáromy AM.; Abrams KL.; Heckenlively JR.; Lundy SK.; Maggs DJ.; Leeth CM.; Van der woerd A. Sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARDS) - a review and proposed strategies toward a better understanding of pathogenesis, early diagnosis, and therapy. *Veterinary Ophthalmology*. 2016; 19 (4): 319–331.
70. Komaromy AM.; Smith PJ.; Brooks DE. Electroretinography in dogs and cats. Part I. Retinal morphology. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*. 1998; 20: 339.
71. Kropatsch R.; Akkad DA.; Frank M.; Rosenhagen C.; Altmüller J.; Nürnberg P.; Dekomien G. A large deletion in RPGR causes XLPRA in Weimaraner dogs. *Canine genetics and epidemiology*. 2016; 3 (1): 1-9.
72. Le Meur G.; Stieger K.; Smith AJ.; Weber M.; Deschamps JY.; Nivard D.; Rolling, F. Restoration of vision in RPE65-deficient Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium. *Gene Therapy*. 2007; 14 (4): 292–303.

73. Lee CM.; Afshari NA. The global state of cataract blindness. *Current Opinion of Ophthalmology*. 2017; 28 (1):98-103.
74. Loughrey PB.; Armstrong D.; Lockhart CJ. Classical eye signs in bacterial endocarditis. *Qjm: An International Journal of Medicine*. 2015; 108 (11): 909–910.
75. Magnusson H. Uber retinitis pigmentosa und Kongsingunitat beim Hunde. *Arch Vergl Ophthalmol*. 1911; 2: 147-149.
76. Mellinshoff SC.; Hoenigl M.; Koehler P.; Kumar A.; Lagrou K.; Lass-Flörl C.; Cornely OA. EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure Quality of Clinical Candidaemia Management. *Mycoses*. 2018; 61 (5): 326-330.
77. Miyadera K.; Acland GM.; Aguirre GD. Genetic and phenotypic variations of inherited retinal diseases in dogs: the power of within-and across-breed studies. *Mammalian Genome*. 2012; 23 (1-2): 40-61.
78. Mowat FM.; Royal KD.; Westermeyer HD. Ophthalmoscopy skills in primary care: a cross-sectional practitioner survey. *Veterinary Record*. 2018; 32: 9–11.
79. Naldini L. Gene therapy returns to center stage. *Nature*. 2015; 526 (7573): 351–360.
80. Narfström K.; David V.; Jarret O.; Beatty J.; Barrs V.; Wilkie D.; Menotti-Raymond M. Retinal degeneration in the Abyssinian and Somali cat (rdAc): Correlation between genotype and phenotype and rdAc allele frequency in two continents. *Veterinary Ophthalmology*. 2009;12 (5):285–291.
81. Narfstrom K.; Petersen-Jones S. Diseases of the canine ocular fundus. In: Gelatt, KN; Gilger, BC and Kern, TJ (Eds.), *Veterinary ophthalmology*. (5th Edn.), Ames, Wiley-Blackwell. 2013: 1303-1392

82. Nikoskelainen E.; Hoyt WF.; Nummelin K. Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy: II. The fundus findings in the affected family members. *Archives of Ophthalmology*. 1983; 101 (7): 1059-1068.
83. Ofri R . Optics and Physiology of Vision., 04. In: Gelatt KN.; Gilger BC; Kern TJ (eds.): *Veterinary Ophthalmology*. 5th ed. Wiley-Blackwell, New Jersey, USA. 2013: 684–702.
84. Park SA.; Yi NY.; Jeong MB.; Kim WT.; Kim SE, Chae JM.; Seo KM. Clinical manifestations of cataracts in small breed dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 2009;12 (4):205-210.
85. Parshall CJ.; Wyman M.; Nitroy S.; Acland GM.; Aguirre GD. Photoreceptor dysplasia: an inherited progressive retinal atrophy of miniature schnauzer dogs. *Progress in Veterinary & Comparative Ophthalmology*. 1991;1 (3): 187.
86. Pearce JMS. The ophthalmoscope: Helmholtz's Augenspiegel. *European Neurology*. 2009; 61 (4) 244–249.
87. Petersen-Jones SM. A review of research to elucidate the causes of the generalized progressive retinal atrophies. *Veterinary Journal*. 1998; 155 (1): 5–18.
88. Petersen-Jones SM. Animal models of human retinal dystrophies. *Eye*, 1998a; 12: 566-570.
89. Petersen-Jones SM. A review of research to elucidate the causes of the generalized progressive retinal atrophies. *The Veterinary Journal*. 1998b; 155 (1): 5-18.
90. Petersen–Jones SM.; Entz DD.; Sargan DR. cGMP phosphodiesterase- α mutation causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh corgi dog. *Investigative ophthalmology & visual Science*. 1999; 40 (8): 1637-1644.
91. Petersen-Jones S. Current DNA-based tests for hereditary eye disease. *Veterinary Ophthalmology*. 2001; 4: 233–236.

92. Petersen-Jones S. Advances in the molecular understanding of canine retinal diseases. *The Journal of Small Animal Practice*, 2005; 46 (8): 371–80.
93. Petersen-Jones SM.; Komáromy AM. Dog Models for Blinding Inherited Retinal Dystrophies. *Human Gene Therapy Clinical Development*. 2015; 26 (1): 15–26.
94. Ramsamy G.; Arunakirinathan M.; Coombes A. The essentials of fundoscopy. *British Journal of Hospital Medicine*. 2017; 78 (2): C28-C32.
95. Roberts SR. The collie eye anomaly. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1969; 155 (6): 859.
96. Rubin LF.; Lipton DE. Retinal degeneration in kittens. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1973; 162 (6): 467-469.
97. Rubin, LF. *Inherited eye diseases in purebred dogs*. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1989.
98. Safatle A.; Salomão S.; Berezovsky A.; Sacai P.; Fantoni D.; Yasbek K.; Barros PS. Retinal degeneration in a Pit Bull dog: electroretinographic findings. *Archives of Veterinary Science*. 2005;10 (2): 119–124.
99. Sanchez RF.; Innocent G.; Mould J.; Billson FM. Canine keratoconjunctivitis sicca: Disease trends in a review of 229 cases. *Journal of Small Animal Practice*. 2007; 48 (4): 211–217.
100. Sansom J.; Barnett KC. Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. *Journal of Small Animal Practice* . 1985; 26 (3): 121–131.
101. Sherman SE. The history of the ophthalmoscope. *Documenta Ophthalmologica*. 1989; 71 (2): 221–228.
102. Simonsz HJ. Christian Theodor Georg Ruete: the first strabismologist, coauthor of Listing's law, maker of the first ophthalmotrope and inventor of indirect fundoscopy. *Strabismus*. 2004; 12 (1): 53–57.

103. Smith, K. Clinical examination and diseases of the fundus in dogs. *Practice*. 2014; 36 (7): 315.
104. Somma AT.; Moreno JCD.; Sato MT.; Rodrigues BD.; Bacellar-Galdino M.; Occelli LM.; Montiani-Ferreira F. Characterization of a novel form of progressive retinal atrophy in Whippet dogs: a clinical, electroretinographic, and breeding study. *Veterinary Ophthalmology*. 2016; 1-10
105. Sprödhuber A.; Wolz J.; Budai A. The role of retinal vascular density as a screening tool for ageing and stroke. *Ophthalmic Research*. 2018; 60 (1): 1–8.
106. Strom AR.; Hässig M.; Iburg TM.; Spiess BM. 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*. 2011; 14 (2): 121–126.
107. Suber ML.; Pittler SJ.; Qin N.; Wright GC.; Holcombe V.; Lee RH.; Hurwitz RL. Irish setter dogs affected with rod/cone dysplasia contain a nonsense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993; 90 (9): 3968-3972.
108. Svensson M.; Olsén L.; Winkler PA.; Petersen-Jones SM.; Bergström T.; Garncarz Y.; Narfström K. Progressive retinal atrophy in the Polski Owczarek Nizinny dog: a clinical and genetic study. *Veterinary ophthalmology*. 2016; 19 (3): 195-205.
109. Switonski M. Dog as a model in studies on human hereditary diseases and their gene therapy. *Reproductive Biology*. 2014; 14 (1): 44–50.
110. Vilboux T.; Chaudieu G.; Jeannin P.; Delattre D.; Hedan B.; Bourgain C.; André C. Progressive retinal atrophy in the Border Collie: A new XLPRA. *BMC Veterinary Research*. 2008; 4 :1–13.
111. Wheeler JR. History of Ophthalmology Through the Ages. *The British journal of ophthalmology*. 1946; 30 (5): 264–75.

112. Whitley RD.; Mclaughlin SA.; Gilger BC. Update on eye disorders among purebred dogs. *Veterinary medicine* 1995; 90: 574-592.
113. Williams DL.; Heath MF. Prevalence of feline cataract: Results of a cross-sectional study of 2000 normal animals, 50 cats with diabetes and one hundred cats following dehydrational crises. *Veterinary Ophthalmology*. 2006;9 (5):341-349.
114. Wolf ED.; Vainisi SJ.; Santos-Anderson R. Rod-cone dysplasia in the collie. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.1978; 173 (10): 1331-1333.
115. Yu HA.; Jeong MB.; Park SA.; Kim WT.; Kim S E.; Chae JM.; Seo KM. The determination of dark adaptation time using electroretinography in conscious Miniature Schnauzer dogs. *Journal of Veterinary Science*. 2007; 8 (4): 409–414.
116. Zhao L.; Chen XJ.; Zhu J.; Xi YB.; Yang X.; Hu LD.; Zhang K. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature*. 2015;523 (7562): 607–611.

8.0 ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo número 045/2017, referente ao projeto “ESTUDO RETROSPECTIVO E PROSPECTIVO DA CASUÍSTICA DE ATROFIA PROGRESSIVA DE RETINA EM CÃES DA ROTINA DO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UFPR”, sob a responsabilidade de **Fabiano Montiani-Ferreira** – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de Outubro, de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DO SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - BRASIL, com grau 1 de invasividade, em reunião de 02/06/2017.

Vigência do projeto	Agosto/2017 até Dezembro/2018
Espécie/Linhagem	<i>Canis familiaris</i> (cão) e <i>Felis catus</i> (gato)
Número de animais	40 (30 cães e 10 gatos)
Peso/Idade	Cães: 200 g a 30 kg / 0 a 20 anos; gatos: 200 g a 8 kg / 0 a 15 anos
Sexo	Ambos
Origem	Pacientes do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (HV-UFPR)

CERTIFICATE

We certify that the protocol number 045/2017, regarding the project “Retrospective and prospective study of the caseload of progressive retinal atrophy in the veterinary hospital of the Federal University of Paraná” under **Fabiano Montiani-Ferreira** supervision – which includes the production, maintenance and/or utilization of animals from Chordata phylum, Vertebrata subphylum (except Humans), for scientific or teaching purposes – is in accordance with the precepts of Law nº 11.794, of 8 October, 2008, of Decree nº 6.899, of 15 July, 2009, and with the edited rules from Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), and it was approved by the ANIMAL USE ETHICS COMMITTEE OF THE AGRICULTURAL SCIENCES CAMPUS OF THE UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (Federal University of the State of Paraná, Brazil), with degree 1 of invasiveness, in session of 06/02/2017.

Duration of the project	August/2017 until December/2018
Specie/Line	<i>Canis familiaris</i> (dog) and <i>Felis catus</i> (cat)
Number of animals	40 (30 dogs and 10 cats)
Wheight/Age	Dogs: 200 g to 30 kg / 0 to 20 years; cats: 200 g to 8 kg / 0 to 15 years
Sex	Both
Origin	Patients at Veterinary Hospital of the Federal University of Paraná

Curitiba, 2 de junho de 2017.

Chayane da Rocha

Chayane da Rocha

Coordenadora CEUA-SCA