

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ISABELA DALL'AGNOL CANTO

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE MENSURAÇÃO DA FASE AQUOSA DO
FILME LACRIMAL EM RATOS (*Rattus norvegicus*), OBTIDOS PELO TESTE DE
PONTA DE PAPEL ENDODÔNTICA DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE POR
DIFERENTES FABRICANTES



CURITIBA

2025

ISABELA DALL'AGNOL CANTO

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE MENSURAÇÃO DA FASE AQUOSA DO
FILME LACRIMAL EM RATOS (*Rattus norvegicus*), OBTIDOS PELO TESTE DE
PONTA DE PAPEL ENDODÔNTICA DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE POR
DIFERENTES FABRICANTES.

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Montiani-Ferreira

CURITIBA

2025

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP) UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

Canto, Isabela Dall'agnol

Comparação dos resultados de mensuração da fase aquosa do filme lacrimal em ratos (*Rattus norvegicus*), obtidos pelo teste de ponta de papel endodôntica disponíveis comercialmente por diferentes fabricantes / Isabela Dall'agnol Canto. – Curitiba, 2025.

1 recurso online: PDF.

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

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Montiani-Ferreira

1. Oftalmologia veterinária. 2. Rato. 3. Diagnóstico. I. Montiani-Ferreira, Fabiano. II. Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. III. Título.

Bibliotecária: Ana Camila Quaresma Moura CRB-9/2212



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

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 CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ISABELA DALLAGNOL CANTO** intitulada: **COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE MENSURAÇÃO DA FASE AQUOSA DO FILME LACRIMAL EM RATOS (*Rattus norvegicus*)**, **OBTIDOS PELO TESTE DE PONTA DE PAPEL ENDODÔNTICA DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE POR DIFERENTES FABRICANTES**, sob orientação do Prof. Dr. FABIANO MONTIANI FERREIRA, que após

terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra 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, 07 de Fevereiro de 2025.

Assinatura

Eletrônica

10/02/2025

19:17:12.0

FABIANO MONTIANI FERREIRA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura

Eletrônica

07/02/2025

20:23:44.0

HENRIQUE DE MOURA FREITAS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA)

Assinatura

Eletrônica

09/02/2025

08:07:59.0

ROGERIO RIBAS

LANGE

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

RUA DOS FUNCIONÁRIOS, 1540 - CURITIBA - Paraná - Brasil CEP 80035050 - Tel: (41) 3350-5621 - E-mail: cpgcv@ufpr.br Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015. Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 422367 Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 422367

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar agradecendo a todos os animais que passaram por minhas mãos nesses anos de exercício da medicina veterinária, e todos aqueles que ainda passarão. A busca por conhecimento tem sempre o propósito de trazer melhorias na qualidade de vida dos animais e avanços para esse ofício que tanto amo.

Agradeço à Universidade Federal do Paraná, minha casa de formação, que me acolheu novamente nesta fase de mestrado, a qual tenho imenso orgulho de fazer parte.

Aos meus colegas de mestrado, em especial, Naréu e Renato, que estiveram comigo desde o primeiro até o último dia, em momentos de insegurança e nas conquistas.

Ao meu orientador, professor Fabiano, por ter plantado na minha cabeça a ideia do mestrado, e me ajudado a conquistar esse objetivo. Sua orientação desde os tempos de graduação fez grande diferença na formação da profissional que sou hoje.

Ao meu amigo e guia acadêmico André Saldanha, grande responsável pela conclusão deste trabalho, sem seu auxílio e orientação nesse processo, o resultado não teria sido tão bom.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional em absolutamente todas as minhas escolhas (racionalis), que nunca mediram esforços para que os meus objetivos e os da minha irmã fossem alcançados. Ter pais como vocês é um privilégio que, infelizmente, nem todas as pessoas têm, e eu sou extremamente grata por isso. O cuidado e amor colocado por vocês na nossa criação são a base das mulheres que somos hoje. Cada conquista que comemoro, é por causa de vocês.

À minha irmã, minha maior inspiração e exemplo nessa vida. Ter uma mulher como você como inspiração dentro da minha própria casa é muito mais do que eu poderia pedir em qualquer sonho. Exemplo de força, inteligência, coragem, sabedoria, acolhimento e amor. Você é meu norte.

À minha tão amada sobrinha e afilhada Laura, que ainda não sabe ler para ver seu nome aqui, mas somente o fato de existir e abrir um sorrisinho banguela quando conversamos, já faz todos os perrengues valerem a pena, e deixa a minha vida completa e feliz.

Ao meu cunhado Eduardo, por ter me proporcionado a alegria de ser tia, juntamente com a minha irmã, e por sempre me apoiar e defender.

Ao meu companheiro Nicolas, maior incentivador para que eu entrasse no mestrado e grande entusiasta dos estudos. Obrigada por sempre acreditar no meu potencial. Agradeço ao apoio e amor que sempre me disponibilizou, sem você não seria possível.

E, finalmente, ao meu cachorrinho Pablo, que fez grandes maratonas de estudo e escrita ao meu lado. É bom demais ter uma companhia e o amor incondicional de um bichinho.

“Quanto mais aumenta nosso conhecimento,
mais evidente fica nossa ignorância”.
(John F. Kennedy)

RESUMO

A oftalmologia veterinária tem experimentado significativo desenvolvimento nos últimos anos, impulsionada pelo crescente interesse dos responsáveis na qualidade de vida de seus animais e pelos avanços científicos na área. Dentre os diversos aspectos da avaliação oftálmica, a mensuração do filme lacrimal representa um parâmetro fundamental para o diagnóstico e acompanhamento de diversas afecções oculares. O teste lacrimal de Schirmer (TLS), desenvolvido há mais de um século, estabeleceu-se como procedimento padrão devido à sua simplicidade operacional e baixo custo. O Teste de Schirmer I não utiliza anestesia tópica, realizando a mensuração dos componentes basal e reflexo, já o Teste de Schirmer II, é realizada anestesia tópica, inibindo a produção basal, mensurando somente a produção reflexa. Nesta investigação o TLS em questão se refere ao Teste de Schirmer tipo I. No entanto, sua aplicabilidade apresenta limitações significativas em espécies com bulbos oculares reduzidos, como é o caso de diversos roedores, aves e répteis. Esta limitação técnica motivou o desenvolvimento de métodos alternativos, dentre os quais destaca-se o uso de pontas de papel endodônticas (PPE). A presente dissertação está estruturada em dois capítulos complementares que abordam o uso das PPE na medicina veterinária. O primeiro capítulo apresenta uma revisão sistemática sobre a evolução e aplicabilidade desta técnica ao longo dos últimos 13 anos, documentando seu uso em diversas espécies animais e estabelecendo sua relevância como método diagnóstico. São discutidos os fundamentos da técnica, suas vantagens em relação aos métodos tradicionais e as evidências científicas que suportam sua utilização. O segundo capítulo concentra-se em um estudo experimental específico que avalia e compara a eficácia de diferentes marcas comerciais de PPE na mensuração do filme lacrimal em ratos (*Rattus norvegicus*). Este estudo preenche uma lacuna importante na literatura, uma vez que, apesar do uso crescente da técnica, existiam poucas informações sobre a influência das características físicas e da capacidade absorviva de diferentes produtos comerciais nos resultados obtidos. Os resultados desta pesquisa contribuem para o estabelecimento de protocolos mais precisos e padronizados na avaliação do filme lacrimal em medicina veterinária, especialmente em espécies com limitações anatômicas para a realização dos testes

convencionais. Além disso, fornecem subsídios importantes para a escolha adequada dos materiais em contextos clínicos e de pesquisa, considerando as particularidades de cada marca comercial de PPE. Esta dissertação visa, portanto, não apenas documentar a evolução e o estado atual do conhecimento sobre o uso de PPE em oftalmologia veterinária, mas também estabelecer parâmetros técnicos que permitam uma aplicação mais precisa e confiável deste método diagnóstico. As descobertas apresentadas têm implicações diretas tanto para a prática clínica quanto para futuras investigações científicas na área.

Palavras-chave: Oftalmologia veterinária; Animais de laboratório; Teste de produção lacrimal; Rato de laboratórios; Clínica de animais silvestres.

ABSTRACT

Veterinary ophthalmology has experienced significant development in recent years, driven by growing interest among owners in their animals' quality of life and by scientific advances in the field. Among the various aspects of ophthalmic evaluation, tear film measurement represents a fundamental parameter for diagnosing and monitoring various ocular conditions. The Schirmer tear test (STT), developed over a century ago, has established itself as the standard procedure due to its operational simplicity and low cost. However, its applicability presents significant limitations in species with reduced eye globes, as is the case with various rodents, birds, and reptiles. This technical limitation has motivated the development of alternative methods, among which the use of endodontic paper points (EPP) stands out. This dissertation is structured in two complementary chapters that address the use of EPP in veterinary medicine. The first chapter presents a systematic review of the evolution and applicability of this technique over the last 13 years, documenting its use in various animal species and establishing its relevance as a diagnostic method. The technique's fundamentals, its advantages over traditional methods, and the scientific evidence supporting its use are discussed. The second chapter focuses on a specific experimental study evaluating and comparing the efficacy of different commercial EPP brands in measuring tear film in rats (*Rattus norvegicus*). This study fills an important gap in the literature, as despite the growing use of the technique, there has been little information about the influence of the physical characteristics and absorptive capacity of different commercial products on the obtained results. The research results contribute to establishing more precise and standardized protocols in tear film evaluation in veterinary medicine, especially in species with anatomical limitations that hinder the use of conventional tests. Additionally, they provide important insights for the appropriate choice of materials in clinical and research contexts, considering the particularities of each EPP brand. This dissertation aims, therefore, not only to document the evolution and current

state of knowledge about EPP use in veterinary ophthalmology but also to establish technical parameters to enable a more precise and reliable application of this diagnostic method. The presented findings have direct implications for both clinical practice and future scientific investigations in the field.

Key-words: Veterinary ophtalmology; laboratory animals; tear film measurement; laboratory animals.

LISTA DE FIGURAS

1. USO DE PONTAS DE PAPEL ENDODÔNTICAS NA AVALIAÇÃO DO FILME LACRIMAL EM MEDICINA VETERINÁRIA: REVISÃO

Figura 1. Bulbos oculares de três espécies apresentados em escala para comparação com a dimensão dos testes lacrimais. Abaixo, evidencia-se os testes lacrimais de Schirmer (I), Schirmer modificado (II) e a ponta de papel endodôntica 30 (III).....19

Figura 2. Aplicação da ponta de papel endodôntico (PPE) para mensuração da fração aquosa do filme lacrimal em diversas espécies de animais por autores diferentes. Inclui-se galinhas, araras, pássaros, roedores, coelhos, furões, gambás, morcegos, cágados, jabutis e jacarés na imagem.....20

Figura 03. Aplicação do teste lacrimal de Schirmer (a), fenol vermelho (b) e a ponta de papel endodôntica (c) em espécimes de sagui-de-tufo-preto, evidenciando a dimensão dos testes quando aplicado no bulbo ocular de animais de pequeno porte. Fonte: Lange et al., 2012.....21

2. COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE MENSURAÇÃO DA FASE AQUOSA DO FILME LACRIMAL EM RATOS (*Rattus norvegicus*), OBTIDOS PELO TESTE DE PONTA DE PAPEL ENDODÔNTICA DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE POR DIFERENTES FABRICANTES.

Figura 01. Contenção e aplicação da ponta de papel endodôntica (PPE) para mensuração de filme lacrimal em rato (*Rattus norvegicus*) (a), seguido de leitura da PPE em régua milimetrada (b).....34

Figura 02. Gráfico Box-plot dos valores de fração aquosa do filme lacrimal (PPTT) para as diversas marcas de ponta de papel endodôntica aplicadas com tempo de avaliação de 60 segundos.....37

Figura 03. Gráfico Box-plot dos valores de fração aquosa do filme lacrimal (PPTT) para as diversas marcas de ponta de papel endodôntica aplicadas com tempo de avaliação de 15 segundos.....38

LISTA DE TABELAS

1. USO DE PONTAS DE PAPEL ENDODÔNTICAS NA AVALIAÇÃO DO FILME LACRIMAL EM MEDICINA VETERINÁRIA: REVISÃO

Tabela 01. Compilado de estudos aplicando a ponta de papel endodôntico (PPE) para mensuração da fração aquosa do filme lacrimal de diversas espécies.....22

2. COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE MENSURAÇÃO DA FASE AQUOSA DO FILME LACRIMAL EM RATO DE LABORATÓRIOS (*Rattus norvegicus*), OBTIDOS PELO TESTE DE PONTA DE PAPEL ENDODÔNTICA DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE POR DIFERENTES FABRICANTES.

Tabela 01. Valores de fase aquosa do filme lacrimal em rato de laboratórios (*Rattus norvegicus*) avaliados pela técnica da ponta de papel endodôntica de diferentes marcas e tempos de avaliação (15 e 60 segundos)36

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS GERAIS	16
3	USO DE PONTAS DE PAPEL ENDODÔNTICAS NA AVALIAÇÃO DO FILME LACRIMAL EM MEDICINA VETERINÁRIA: REVISÃO.....	17
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
4	COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE MENSURAÇÃO DA FASE AQUOSA DO FILME LACRIMAL EM RATO DE LABORATÓRIOS (<i>Rattus norvegicus</i>), OBTIDOS PELO TESTE DE PONTA DE PAPEL ENDODÔNTICA DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE POR DIFERENTES FABRICANTES.	31
	RESUMO	32
	ABSTRACT	33
	INTRODUÇÃO.....	34
	MATERIAL E MÉTODOS.....	36
	RESULTADOS	38
	DISCUSSÃO.....	42
	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
5	CONCLUSÃO GERAL	49
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

1 INTRODUÇÃO

A oftalmologia veterinária tem experimentado um significativo desenvolvimento nos últimos anos, impulsionada pelo crescente interesse dos responsáveis na qualidade de vida de seus animais e pelos avanços científicos na área. Dentre os diversos aspectos da avaliação oftálmica, a mensuração do filme lacrimal constitui um parâmetro fundamental para o diagnóstico e o acompanhamento de diversas afecções oculares.

O teste lacrimal de Schirmer (TLS), desenvolvido há mais de um século, consolidou-se como o procedimento padrão devido à sua simplicidade operacional e ao baixo custo. No entanto, sua aplicabilidade apresenta limitações significativas em espécies com bulbos oculares de tamanho reduzido, como ocorre em diversos roedores, aves e répteis. Essas limitações técnicas têm motivado o desenvolvimento de métodos alternativos, entre os quais se destaca o uso de pontas de papel endodônticas (PPE).

Neste contexto, os ratos de laboratórios (*Rattus norvegicus*) emergem como espécie de particular interesse, dado seu papel fundamental como modelo experimental em pesquisas oftalmológicas e sua crescente popularidade como animal de companhia. Apesar de sua importância, a literatura apresenta uma lacuna significativa quanto à padronização e estabelecimento de valores de referência para a avaliação do filme lacrimal nesta espécie, especialmente considerando as diferentes marcas comerciais de PPE disponíveis no mercado.

A presente dissertação está estruturada em dois capítulos complementares. O primeiro capítulo apresenta uma revisão sistemática sobre a evolução e aplicabilidade das PPE na medicina veterinária ao longo dos últimos 13 anos, documentando seu uso em diversas espécies animais. O segundo capítulo concentra-se em um estudo experimental que avalia e compara a eficácia de diferentes marcas comerciais de PPE na mensuração do filme lacrimal em rato de laboratórios, preenchendo uma importante lacuna na literatura científica.

2 OBJETIVOS GERAIS

Esta dissertação tem como objetivo geral avaliar a aplicabilidade e estabelecer parâmetros de referência para o uso de pontas de papel endodônticas na mensuração do filme lacrimal em medicina veterinária, com ênfase em rato de laboratórios (*Rattus norvegicus*). Para alcançar este objetivo principal, propõe-se realizar uma revisão sistemática sobre o uso de PPE em medicina veterinária nos últimos 13 anos, bem como comparar a eficácia de seis marcas comerciais distintas de PPE na mensuração do filme lacrimal em rato de laboratórios. Busca-se também estabelecer valores de referência para a produção lacrimal em rato de laboratórios utilizando diferentes marcas de PPE e avaliar a influência do tempo de mensuração (15 e 60 segundos) nos resultados obtidos. Por fim, pretende-se contribuir para a padronização da técnica de mensuração do filme lacrimal utilizando PPE em medicina veterinária, fornecendo subsídios para sua aplicação tanto em contextos clínicos quanto em pesquisas científicas.

3 USO DE PONTAS DE PAPEL ENDODÔNTICAS NA AVALIAÇÃO DO FILME LACRIMAL EM MEDICINA VETERINÁRIA: REVISÃO

A oftalmologia veterinária é uma área em constante evolução, que tem registrado um significativo avanço nos últimos anos. O crescente interesse dos responsáveis pela qualidade de vida de seus animais, aliado aos progressos científicos e organizacionais da especialidade, tem impulsionado o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, fármacos inovadores e a consolidação de colégios especializados, bem como a realização de encontros profissionais regulares (Lange et al, 2020).

O exame oftálmico na medicina veterinária segue uma metodologia sistemática e criteriosa, fundamentada em etapas sequenciais que visam garantir uma avaliação abrangente e precisa do órgão da visão do paciente. Este procedimento inicia-se com a coleta meticulosa do histórico clínico, contemplando dados essenciais como identificação do animal, incluindo características raciais, etárias e sexuais, seguida por uma anamnese direcionada ao sistema oftálmico, que abrange a queixa principal, possíveis enfermidades concomitantes e terapêuticas em curso (Featherstone e Henrich, 2021).

A avaliação prossegue com o exame em iluminação ambiente, subdividido em duas fases principais. Na primeira fase, realiza-se a observação à distância, que permite avaliar o comportamento do animal e sua interação com o ambiente, bem como aspectos relacionados à simetria ocular, presença de secreções e características específicas do bulbo ocular, como posicionamento, dimensões e movimentação. A segunda fase compreende o exame direto, que inclui a realização de testes neuroftalmológicos específicos, como a resposta à ameaça, ofuscamento, pupilar à luz, córneo-palpebral e vestibulo-ocular (Featherstone e Henrich, 2021).

Procede-se também com a avaliação da produção lacrimal e a mensuração da sensibilidade corneana por meio da estesiometria. Após a aplicação de anestesia tópica, realiza-se a tonometria para aferição da pressão intraocular, seguida pela gonioscopia e avaliação da porção posterior da terceira pálpebra. A indução farmacológica da midríase constitui uma etapa fundamental, possibilitando o exame detalhado tanto do segmento anterior, com ênfase nas estruturas lenticulares, quanto

do segmento posterior, permitindo a análise do corpo vítreo e a realização do exame fundoscópico (Featherstone e Henrich, 2021).

Entre os testes diagnósticos específicos, a avaliação do filme lacrimal representa um parâmetro de fundamental importância. O teste de Schirmer (TLS), metodologia centenária desenvolvida por Otto Schirmer, estabeleceu-se como procedimento padrão devido à sua simplicidade operacional, baixo custo e capacidade de mensurar a produção da fase aquosa do filme lacrimal com mínima irritação ocular. Para a sua realização, uma fita de papel absorvente de 5 mm é posicionada no fórnice palpebral inferior e mantida por 1 minuto, após este tempo a fita é removida e a parte umedecida é medida em milímetros, fornecendo o valor de produção da fase aquosa do filme lacrimal para o indivíduo testado (Holly et al., 1982). O procedimento deve ser realizado no início do exame oftálmico, antes da aplicação de qualquer agente tópico, para minimizar o efeito do lacrimejamento reflexo (Featherstone e Henrich, 2021). É particularmente relevante no diagnóstico de afecções como a ceratoconjuntivite seca, condição cuja prevalência tem aumentado em decorrência da popularização de raças com lagofthalmia e conformação braquicefálica.

O protocolo diagnóstico pode ser complementado, quando necessário, por uma série de testes específicos, incluindo análises microbiológicas e citológicas da córnea e conjuntiva, aplicação de corantes oftálmicos específicos, avaliação da patência do sistema nasolacrimal, procedimentos de biópsia conjuntival e paracentese dos humores aquoso e vítreo. Ademais, recursos diagnósticos avançados, como modalidades de imagem, documentação fotográfica e eletrorretinografia, podem ser empregados para uma investigação mais aprofundada das condições oftálmicas. (Featherstone e Henrich, 2021).

A metodologia do exame oftálmico apresenta princípios universais aplicáveis às diversas espécies animais, respeitando-se as particularidades anatômicas e fisiológicas inerentes a cada paciente. No contexto dos mamíferos, especial atenção deve ser direcionada aos roedores, que representam aproximadamente 42% da biodiversidade global de mamíferos (Monk, 2019), com mais de 2.200 espécies existentes (Donnelly et al., 2015). Sua relevância na medicina veterinária manifesta-se tanto na clínica de animais não convencionais quanto, principalmente, em contextos laboratoriais, os ratos de laboratórios em específico são roedores de baixo custo de manutenção, são maiores que os camundongos e fáceis de manusear,

portanto um ótimo modelo animal e de custo-benefício favorável para pesquisas oftálmicas (Huang et al., 2021; Beaumont, 2002). E apesar disso, ainda nos deparamos com pouco valor de referência para rato de laboratórios em diversos contextos dos exames oftálmicos.

O exame oftálmico em roedores, embora fundamentado nos mesmos princípios aplicados a outros mamíferos, apresenta desafios específicos relacionados às características morfofisiológicas dessas espécies. A contenção física constitui um aspecto crítico, uma vez que técnicas inadequadas podem resultar em exoftalmia transitória (Montiani-Ferreira, 2009). Adicionalmente, as reduzidas dimensões oculares destes animais, quando comparados a cães e gatos, impõem limitações técnicas significativas durante o exame oftalmoscópico (Williams, 2007).

No que concerne à avaliação do filme lacrimal, alguns autores citam a realização do teste de Schirmer praticamente impossível (Williams, 2007, Stewart et al., 2005; Biricik et al., 2005; Trost et al., 2007). Além do baixo volume de filme lacrimal na superfície ocular, os roedores apresentam particularidades anatômicas relevantes, dificultando o processo (Williams, 2007). Possuem três estruturas glandulares principais: a glândula intraorbital, localizada profundamente no espaço retrobulbar; a glândula extraorbital, situada próxima à base do músculo masseter, frequentemente confundida com processos neoplásicos devido à sua localização atípica (Beaumont, 2002); e a glândula de Harder, estrutura em formato de U posicionada posteriormente ao bulbo ocular na órbita (Djeridane 1996; Payne 1994; Seely 1987).

A glândula de Harder destaca-se como a maior das glândulas intraorbitais em rato de laboratórios, ocupando uma porção significativa das regiões ventromedial e posterior da órbita, apresentando coloração rosa-esbranquiçada e aspecto lobulado (Djeridane 1996; Payne 1994; Seely 1987). Sua estrutura anatômica inclui um único ducto que se estende até a base da terceira pálpebra. Microscopicamente, a glândula de Harder exibe uma aparência espumosa característica, atribuída ao seu elevado conteúdo lipídico. Esta glândula destaca-se por sua peculiaridade secretória, sendo a única glândula mamífera conhecida que secreta lipídeos por mecanismo merócrino, além de poder produzir lágrimas pigmentadas com porfirina, fenômeno conhecido como cromodacriorreia (Beaumont, 2002; Williams, 2007).

Com relação aos métodos diagnósticos para avaliação lacrimal, diversas técnicas têm sido desenvolvidas e adaptadas para atender às particularidades anatômicas de espécies com fissuras palpebrais pequenas. O teste de Schirmer convencional, embora seja possível sua realização em chinchilas e cobaias utilizando as fitas padrão de 5 mm de largura, apresenta limitações significativas em espécies de pequeno porte como rato de laboratórios e camundongos (Montiani-Ferreira, 2009; Williams, 2007). Para contornar esta limitação, desenvolveu-se o teste de Schirmer modificado, que utiliza fitas seccionadas manualmente longitudinalmente para 3 mm de largura, permitindo sua aplicação em espécies com sacos conjuntivais reduzidos, como gerbils, camundongos e hamsters. Esta modificação não apenas viabiliza o teste em espécies menores, mas também resulta em um comprimento maior de fita umedecida, o que teoricamente reduz a margem de erro do teste, ainda que não haja valores de referência estabelecidos para esta técnica (Montiani-Ferreira, 2009; Fornazari, 2014; Lima et al., 2014).

O teste do fenol vermelho surge como uma alternativa relevante para animais com pequenos bulbos (Lange et al, 2013; Lima et al, 2014; Somma et al, 2019). Neste procedimento, um fio de algodão impregnado com o corante vermelho de fenol é posicionado no fórnice conjuntival por 15 segundos, realizando a absorção da fase aquosa do filme lacrimal para posterior leitura do teste. Contudo, a aplicação deste teste em olhos de dimensões reduzidas ainda apresenta desafios técnicos consideráveis, frequentemente necessitando de equipamentos de magnificação para sua execução adequada (Lange et al., 2013; Fornarazi et al., 2014). Estudos comparativos em cobaias demonstraram valores médios de $0,6 \pm 1,83$ mm/min para o teste de Schirmer e $16 \pm 4,7$ mm/15s para o teste do fenol vermelho, evidenciando a variabilidade entre as diferentes metodologias (Trost e Nell, 2007).

Neste contexto, o teste lacrimal com ponta de papel endodôntica surgiu como uma alternativa promissora, especialmente para animais com fissura palpebral extremamente reduzida. Esta metodologia utiliza pontas de papel absorventes, originalmente empregadas em procedimentos odontológicos para fazer a secagem dos canais em tratamentos endodônticos, para absorver a fase aquosa do filme lacrimal do olho do paciente e, da mesma forma que no teste de Schirmer e Schirmer modificado, se avalia a absorção do material e mensura-se a distância que as lágrimas percorreram na ponta de papel endodôntica em milímetros, utilizando régua

milimetrada ou paquímetro. A grande vantagem dessa técnica é a dimensão diminuta da ponta de papel endodôntica (PPE) em comparação com o teste de Schirmer, por exemplo, facilitando a inserção do material no fórnice palpebral do paciente (Figura 1). Alguns estudos já foram realizados utilizando pontas de PPE para obter dados de medida de produção da fase aquosa do filme lacrimal em animais de bulbos oculares consideravelmente pequenos e apresentaram bons resultados em diversas espécies de animais silvestres e domésticos (Figura 2) (Fornarazi et al., 2018; Lima et al., 2014; Lange et al., 2013; Somma et al., 2019).

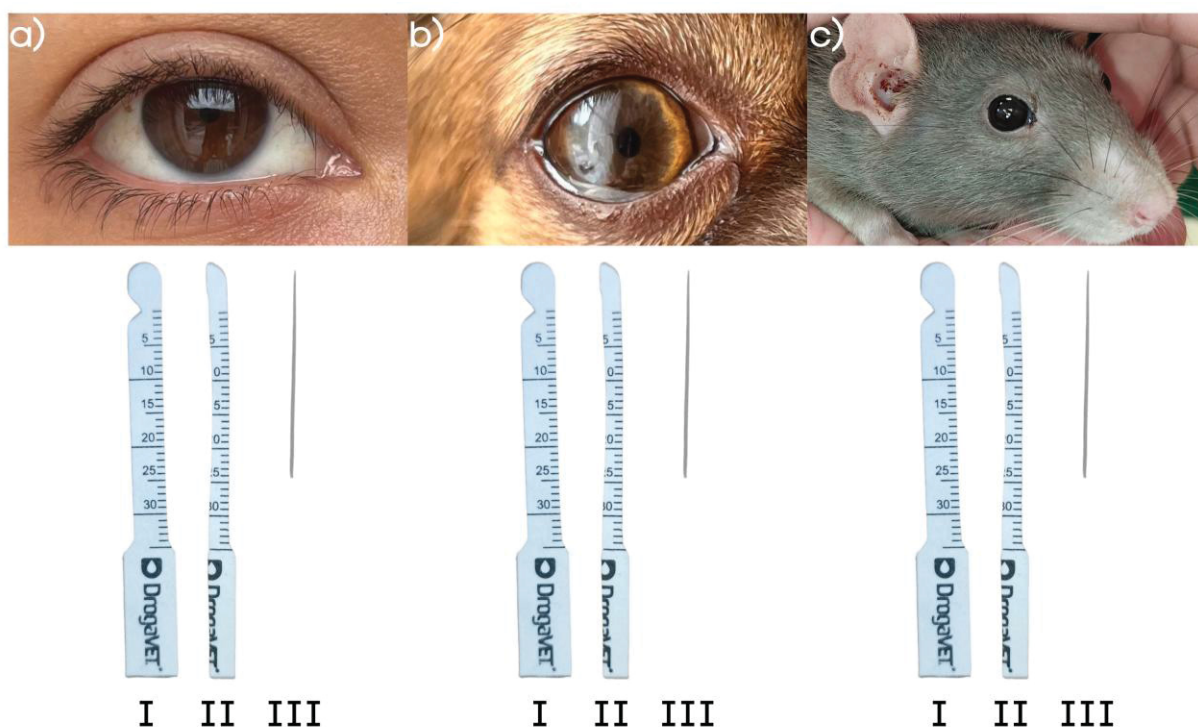


Figura 01. Bulbos oculares de três espécies apresentados de forma que a escala de tamanho original esteja respeitada para comparação com a dimensão (largura) dos testes lacrimais. Nota-se o bulbo ocular da autora (a), com fissura palpebral de 3,5 cm, o bulbo ocular de cão macho adulto chihuahua (b) com fissura palpebral de 2,5cm e de um rato (c), com fissura palpebral de 0,4 cm. Abaixo, evidencia-se os testes lacrimais de Schirmer (I), Schirmer modificado (II) e a ponta de papel endodôntica 30 (III), com 6cm, 6cm e 3cm de comprimento, respectivamente.

O uso do teste lacrimal com ponta de papel endodôntica (PPE) utiliza pontas de papel absorventes usadas em procedimentos odontológicos para fazer a secagem dos canais em tratamentos endodônticos, para absorver a fase aquosa do filme lacrimal do olho do paciente e, da mesma forma que no teste de Schirmer e Schirmer

modificado, se avalia a absorção do material e mensura-se a distância que as lágrimas percorreram na ponta de papel endodôntica em milímetros, utilizando régua milimetrada ou paquímetro.

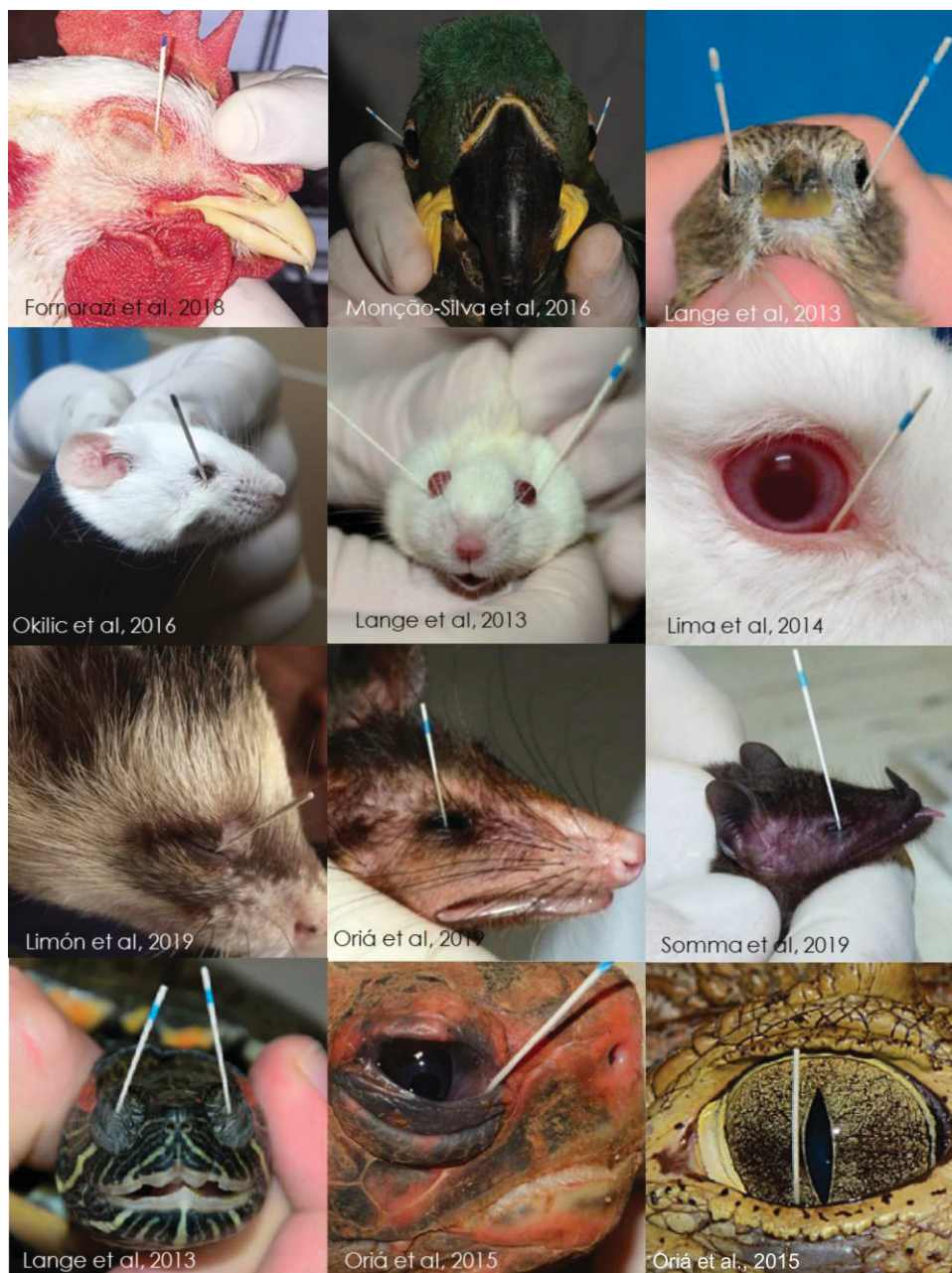


Figura 2. Aplicação da ponta de papel endodôntico (PPE) para mensuração da fração aquosa do filme lacrimal em diversas espécies de animais por autores diferentes. Inclui-se galinhas, araras, pássaros, roedores, coelhos, furões, gambás, morcegos, cágados, jabutis e jacarés na imagem.

As primeiras descrições do uso da PPE para avaliação de filme lacrimal de animais ocorreram no Brasil, no início dos anos 2010 em pequenos primatas, aves e répteis

(Figura 3) (Lange et al., 2012; 2013). Desde então a técnica foi replicada em mais de 15 estudos com diversas espécies, se mostrando reiteradamente como uma alternativa promissora, especialmente em animais com fissura palpebral pequena, sendo descrita em uma série de espécies de aves, mamíferos, répteis e anfíbios (Tabela 01).

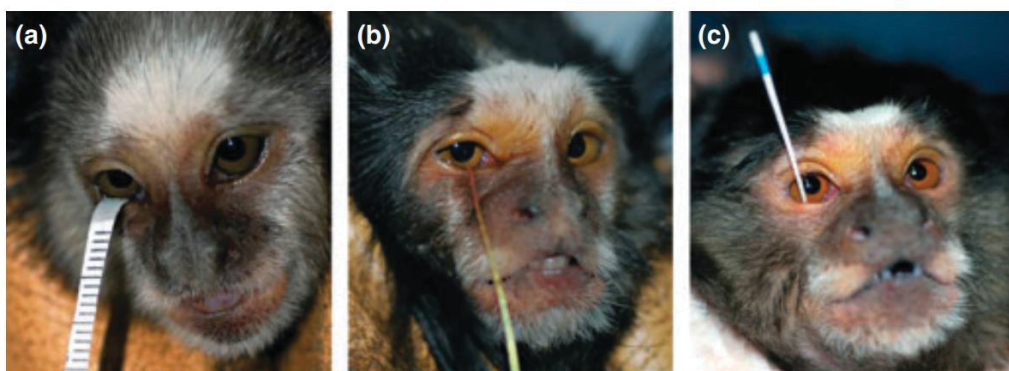


Figura 03. Aplicação do teste lacrimal de Schirmer (a), fenol vermelho (b) e a ponta de papel endodôntica (c) em espécimes de sagui-de-tufo-preto, evidenciando a dimensão dos testes quando aplicado no bulbo ocular de animais de pequeno porte. Fonte: Lange et al, 2012.

Já foram estabelecidos parâmetros de produção lacrimal por meio de PPE em algumas espécies de aves, como araras - inclusive a ameaçada arara-azul-de-Lear (*Ara ararauna* e *Anodorhynchus leari*), psitacídeos de pequeno e médio porte (*Pyrrhura leucotis* e *Eupsittula cactorum*), e principalmente pequenos pássaros com bulbos oculares diminutos e fissuras palpebrais extremamente ínfimas (*Sicalis flaveola* e *Sporophila angolensis*) (Oliveira et al., 2017; Monção-Silva et al. 2016; Lange et al., 2013).

Dentre os mamíferos, roedores como rato de laboratórios (*Rattus norvegicus*), camundongos (*Mus musculus*) e chinchilas (*Chinchilla lanigera*) já tiveram a produção lacrimal avaliada por meio do uso de PPE (Lange et al., 2013; Lima et al., 2016). Os coelhos, comumente mantidos como animais de estimação e como animais laboratório, também já foram avaliados com uso de PPE em alguns estudos, incluindo coelhos Nova Zelândia saudáveis com 6 meses de idade, comparando a sensibilidade corneal após os testes lacrimais (Lima et al., 2014). Outro estudo determinou valores de referência para diversos testes oftálmicos, incluindo o uso da PPE, em coelhos Nova Zelândia machos e adultos (Oriá et al., 2014). Um ponto relevante e interessante desse último estudo, é que os autores utilizaram duas marcas comerciais de PPE,

Dentsply Sirona e Roeko Color, e encontraram valores divergentes de filme lacrimal entre os produtos, de $12,43 \pm 1,69$ mm/min e $15,24 \pm 2,07$ mm/min, respectivamente. Os autores citam em seu trabalho que o material de cada produto provavelmente é a causa dessa divergência de resultados, porém não exploram mais essa hipótese, limitando-se a investigar apenas as duas marcas de PPE citadas.

Tabela 01. Compilado de estudos aplicando a ponta de papel endodôntico (PPE) para mensuração da fração aquosa do filme lacrimal de diversas espécies.

Classe taxonômica	Nome comum (nome científico)	Amostra (n)	Ponta de papel (marca)	Tempo de avaliação (segundos)	Produção lacrimal (mm/min)	90% CI (mm/min)	Referência
Ave	Arara de Lear (<i>Anodorhynchus leari</i>)	6	Roeko Color®	60	15,37 ± 1,22 (median-SIQR)	13,60 - 16,22	Monção-Silva, 2016
Ave	Arara-canindé (<i>Ara ararauna</i>)	28	Roeko Color®	60	16,74 ± 1,38 (median-SIQR)	16,19 - 17,68	Monção-Silva, 2016
Ave	Canário-da-terra (<i>Sicalis flaveola</i>)	21	Roeko Color®	60	5,10 ± 0,26	-	Lange et al., 2013
Ave	Curio (<i>Sporophila angolensis</i>)	19	Roeko Color®	60	4,11 ± 0,34	-	Lange et al., 2013
Ave	Galinha 42 dias (<i>Gallus gallus domesticus</i>)	10	Roeko Color®	60	12,03 ± 0,92	-	Fornazari et al., 2018
Ave	Galinha 5 dias (<i>Gallus gallus domesticus</i>)	10	Roeko Color®	60	7,03 ± 0,72	-	Fornazari et al., 2018
Ave	Periquito-da-caatinga (<i>Eupsittula cactorum</i>)	15	Roeko Color®	60	8,74 ± 2,00	-	Oliveira et al., 2017
Ave	Periquito-de-encontro-amarelo (<i>Brothergeris chiriri</i>)	13	Roeko Color®	60	5,89 ± 1,48	-	Oliveira et al., 2017
Mamífero	Camundongo (<i>Mus musculus</i>)	22	Roeko Color®	60	4,39 ± 1,45	-	Lange et al., 2013
Mamífero	Chinchila (<i>Chinchilla lanigera</i>)	13	Roeko Color®	60	7,98 ± 1,95	7,19 - 8,77	Richard & Trbolova, 2016
Mamífero	Chinchila com colírio anestésico (<i>Chinchilla lanigera</i>)	13	Roeko Color®	60	9,71 ± 3,52	8,29 - 11,13	Richard & Trbolova, 2016
Mamífero	Coelho (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	10	Roeko Color®	60	13,80 ± 1,50	10,80 - 16,80	Lima et al., 2014
Mamífero	Coelho (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	22	Roeko Color®	60	12,40 ± 1,69	11,64 - 13,22	Oria et al., 2014
Mamífero	Coelho (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	22	Dentsply®	60	15,24 ± 2,07	14,27 - 16,21	Oria et al., 2014
Mamífero	Furão (<i>Mustela putorius furo</i>)	33	Roeko White	60	12,6 ± 2,40	-	Limon et al., 2019
Mamífero	Gambá (<i>Didelphis albiventris</i>)	15	Roeko Color®	60	16,25 ± 1,82	14,96 - 17,57	Oria et al., 2019
Mamífero	Gambá (<i>Didelphis aurita</i>)	15	Roeko Color®	60	10,93 ± 3,04	7,95 - 11,87	Oria et al., 2019
Mamífero	Hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>)	40	Roeko Color®	60	4,52 ± 1,55	-	Rajaei et al., 2016
Mamífero	Morcego (<i>Anoura caudifer</i>)	7	Roeko Color®	60	1,89 ± 0,62	-	Somma et al., 2019
Mamífero	Morcego (<i>Artibeus lituratus</i>)	7	Roeko Color®	60	2,53 ± 1,65	-	Somma et al., 2019
Mamífero	Rato (<i>Rattus norvegicus</i>)	30	Roeko Color®	60	6,18 ± 2,06	-	Lange et al., 2013
Mamífero	Sagui-de-tufo-preto (<i>Callithrix penicillata</i>)	19	Roeko Color®	60	9,32 ± 3,09	-	Lange et al., 2012
Réptil	Jabutí-piranga a 18°C (<i>Chelonoidis carbonaria</i>)	52	Roeko Color®	15	15,40 ± 0,40	-	Oria et al., 2015
Réptil	Jabutí-piranga a 32°C (<i>Chelonoidis carbonaria</i>)	52	Roeko Color®	15	15,90 ± 0,70	-	Oria et al., 2015
Réptil	Jacaré-de-papo-amarelo (<i>Caiman latirostris</i>)	35	Dentsply®	60	17,10 ± 2,50	-	Oria et al., 2013
Réptil	Tartaruga-de-orelha-vermelha (<i>Trachemys scripta elegans</i>)	28	Roeko Color®	60	8,79 ± 0,38	-	Lange et al., 2013
Réptil	Cágado-de-carapaça-estriada (<i>Emys orbicularis</i>)	24	Roeko Color®	60	4,20 ± 1,13	-	Rajaei et al., 2014
Anfíbio	Rã-dourada-do-panamá machos (<i>Atelopus zeteki</i>)	22	Sem dados	60	2,00 ± 1,00	-	Pelych et al., 2018
Anfíbio	Rã-dourada-do-panamá fêmeas (<i>Atelopus zeteki</i>)	22	Sem dados	60	3,00 ± 1,00	-	Pelych et al., 2018

Outros mamíferos silvestres já avaliados com uso de PPE incluem morcegos das espécies *Artibeus lituratus* e *Anoura caudifer*, se mostrando uma técnica eficaz nesses pequenos mamíferos voadores (Somma et al., 2019). Por fim, a produção lacrimal em gambás-de-orelha-branca (*Didelphis albiventris*) e gambás-de-orelha-preta (*Didelphis aurita*) juvenis também foram determinadas utilizando PPE, o teste de fenol vermelho e o teste lacrimal de Schirmer modificado (Oriá et al., 2019). Neste último estudo a PPE ainda se mostrou o mais fácil de executar nos filhotes de gambá, pacientes com pequenos bulbos oculares e fissura palpebral limitada, reforçando a premissa de que a ponta de papel não é apenas inovadora, mas pode ser o método de eleição para muitas espécies.

Estudos com répteis também foram desenvolvidos determinando valores de referência para cágados como tartarugas-da-lagoa-europeia (*Emys orbicularis*) (Rajaei et al., 2014); tartarugas-de-orelha-vermelha (*Trachemys scripta elegans*) (Lima et al., 2015); jabutis-piranga (*Chelonoidis carbonaria*) (Oriá et al., 2015) e até mesmo jacarés-de-papo-amarelo (*Caiman latirostris*) (Oriá et al., 2013). O uso da PPE em répteis já foi comparado com o teste lacrimal de Schirmer e o teste de fenol vermelho, se reiterando como um método de avaliação mais fácil e eficaz do que os demais também nessas espécies de répteis. Uma única espécie de anfíbio foi avaliada com uso de PPE até então, devido à dificuldade de utilizar outros métodos de avaliação de filme lacrimal em sapos-dourados-do-panamá (*Atelopus zeteki*) com a fissura palpebral extremamente limitada, a PPE se mostrou mais uma vez como a melhor opção de avaliação para esses pacientes (Pelych et al., 2018).

Essa série de estudos nos últimos 13 anos demonstram a crescente utilização do PPE na avaliação oftálmica de diversas espécies animais, se afirmando como uma técnica efetiva fornecendo dados relevantes para a prática clínica e pesquisa principalmente de pequenas espécies de animais. Apesar do uso crescente da técnica, a padronização dos materiais e métodos e a determinação de intervalos de confiança sólidos para as diversas espécies é essencial para consolidar o uso da PPE na avaliação da fase aquosa do filme lacrimal na medicina veterinária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEAUMONT, Sarah L. Ocular disorders of pet mice and rats. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, v. 5, n. 2, p. 311-324, 2002.
2. BIRICIK, Hasan S.; OGUZ, Huseyin; SINDAK, Nurettin; GURKAN, Tufan; HAYAT, Ahmed. Evaluation of the Schirmer and phenol red thread tests for measuring tear secretion in rabbits. *The Veterinary Record*, v. 156, p. 485-487, 2005.
3. BROTT, Nicholas R.; ZEPPIERI, Marco; RONQUILLO, Yasmine. Schirmer Test. In: *StatPearls*. [s.l.]: StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559159/>. Acesso em: 14 mar. 2024.
4. BUSTAMANTE, Maria G.; JOHNSON, Allison N.; SHIPPY, Scott G.; ALLGOOD, Hannah; PLUMMER, Caryn E. Phtalminc examination, biometro and histologic findings in captive inland bearded dragons (*Pogona vitticeps*). *Veterinary Ophthalmology*, v. 00, p. 1-11, 2020. DOI: 10.1111/vop.12779.
5. EIDA, Ken; KITUTANI, Matthew. Harderian gland IV. Porphyrin formation from delta-aminolaevulin in the Harderian gland of rats. *Chemical Pharmacology Bulletin*, v. 17, p. 927-931, 1969.
6. FEATHERSTONE, Heidi J.; HEINRICH, Christine L. Capítulo 10. In: GELATT, Kirk N.; BEN-SHLOMO, Gil; GILGER, Brian C.; HENDRIX, Diane V. H.; KERN, Thomas J.; PLUMMER, Caryn E. (ed.). *Veterinary Ophthalmology*. 6. ed. [s.l.]: Elsevier, 2021.
7. FORNARAZI, Gervásio; FERREIRA, Thiago A. C.; SANTIN, Elizabeth; PANISSON, Jean C.; MAIORKA, Alex; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Schirmer's I, modified Schirmer's I, phenol red thread, and paper point tests: a comparative study for tear production measurement techniques in broiler chicks (*Gallus gallus domesticus*). *Poultry Science*, v. 97, p. 3258-3263, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.3382/ps/pey159>.
8. HOLLY, Frank J.; LAMBERTS, David W.; ESQUIVEL, Eduardo D. Kinetics of capillary tear flow in the Schirmer strip. *Current Eye Research*, v. 2, n. 1, p. 57-70, 1982.
9. HUANG, Wenqian; TOURMOUZIS, Konstantinos; PERRY, Henry; HONKANEN, Robert A.; RIGAS, Basil. Animal models of dry eye disease:

- Useful, varied and evolving (Review). *Exp Ther Med*, v. 22, n. 6, p. 1394, 2021. DOI: 10.3892/etm.2021.10830.
10. KILIC, Selda; KULUALP, Koray. Tear Production Rate in a Mouse Model of Dry Eye According to the Phenol Red Thread and Endodontic Absorbent Paper Point Tear Tests. *Comparative Medicine*, v. 66, n. 5, p. 367-372, 2016.
 11. LANGE, Rogério R.; LIMA, Leandro; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Measurement of tear production in black-tufted marmosets (*Callithrix penicillata*) using three different methods: modified Schirmer's I, phenol red thread and standardized endodontic absorbent paper points. *Veterinary Ophthalmology*, v. 15, n. 6, p. 376-382, 2012. DOI:10.1111/j.1463-5224.2012.00998.x.
 12. LANGE, Rogério R.; LIMA, Leandro; PRZYDZIMIRSKI, André; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Reference values for the production of the aqueous fraction of the tear film measured by the standardized endodontic absorbent paper point test in different exotic and laboratory animal species. *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-5, 2013. DOI:10.1111/vop.12038.
 13. LIMA, Leandro; LANGE, Rogério R.; TURNER-GIANNICO, Amália; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Evaluation of standardized endodontic paper point tear test in New Zealand white rabbits and comparison between corneal sensitivity followed tear tests. *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-6, 2014. DOI:10.1111/vop.12178.
 14. MONÇÃO-SILVA, Roberta M.; OFRI, Ron; RAPOSO, Ana C. S.; LIBÓRIO, Fabiano A.; ESTRELA-LIMA, Alessandra; ORIÁ, Arianne P. Ophthalmic parameters of Blue-and-yellow Macaws (*Ara ararauna*) and Lear's Macaws (*Anodorhynchus leari*). *Avian Biology Research*, v. 9, n. 4, p. 240-249, 2016. DOI: 10.3184/175815516X14725499175746.
 15. MONK, Caroline. Ocular surface disease in rodents (guinea pigs, mice, rats, chinchillas). *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, v. 22, p. 15-26, 2019.
 16. MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Rodents: ophthalmology. In: *BSAVA Manual of Rodents and Ferrets*. [s.l.]: British Small Animal Veterinary Association, 2009. p. 169-180.
 17. MONTIANI-FERREIRA, Fabiano; MOORE, Bret A.; BEN-SHLOMO, Gil (Ed.). *Wild and Exotic Animal Ophthalmology, Volume 2: Mammal*. [s.l.: s.n.], 2022.

18. OLIVEIRA, Marcus M. S.; ARAÚJO, Nayone L. L. C.; RAPOSO, Ana C. S.; TOREZANI, Juan C.; MENEZES, Íris D. S.; ORIÁ, Arianne P. Reference values for selected ophthalmic diagnostic tests in the Caatinga Parakeet (*Eupsittula cactorum*) and Yellow-chevroned Parakeet (*Brotogeris chiriri*). *Avian Biology Research*, v. 10, n. 4, p. 211-217, 2017. DOI: 10.3184/175815617X14951979279286.
19. ORIÑA, Arianne P.; OLIVEIRA, Augusto V. D.; PINNA, Monica H.; MARTINS FILHO, Emanuel F.; ESTRELA-LIMA, Alessandra; PEIXOTO, Tiago C.; SILVA, Roberta M. M.; SANTANA, Francisco O.; MENESES, Íris D. S.; REQUIÃO, Karina G.; OFRI, Ron. Ophthalmic diagnostic tests, orbital anatomy, and adnexal histology of the broad-snouted caiman (*Caiman latirostris*). *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-10, 2013. DOI:10.1111/vop.12115.
20. PELYCH, Lisa N.; SHELLABARGER, Wayne; VASSALLO, Marco; NOLAND, Elizabeth; SLEDGE, Dalen; AQUINO, Simon E. Ophthalmic findings in a captive population of Panamanian golden frogs: *Atelopus zeteki*. *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-10, 2019. DOI: 10.1111/vop.12609.
21. RAJAEI, Seyed M.; MOOD, Mahmoud A.; GHAFARI, Mohammad S.; WILLIAMS, David L. Measurement of tear production using phenol red thread and standardized endodontic absorbent paper points in European pond turtles (*Emys orbicularis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 45, n. 4, p. 825-829, 2014.
22. RICHARDS, Mary; TRBOLOVÁ, Alexandra. Reference values for the ophthalmic Schirmer tear test and the intraocular pressure in healthy chinchillas. *Folia Veterinaria*, v. 60, n. 3, p. 29-33, 2016. DOI: 10.1515/FV-2016-0025.
23. SAKAI, Tamotsu. The mammalian Harderian gland: morphology, biochemistry, function and phylogeny. *Archives of Histology of Japan*, v. 44, p. 299-333, 1981.
24. SAYED, Mohammed R.; MOOD, Mahmoud A.; SADJADI, Reza; WILLIAMS, David L. Results of selected ophtalmix diagnostic tests for clinically normal Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *American Journal of Veterinary Research*, v. 77, n. 1, 2016.
25. SCHIRMER, Otto. Studien zur physiologie und pathologie der traneeabsonderung und tranenabfuhr. *Graefes Archiv für Klinische und Experimentelle Ophthalmologie*, v. 56, p. 197-291, 1903.

26. SMITH, Richard; JOHN, Simon W. M.; NISHINA, Patsy M.; SUNDBERG, John P. Systematic Evaluation of the Mouse Eye: Anatomy, Pathology, and Biomethods. Boca Raton: CRC Press, 2002.
27. SOMMA, André T.; COIMBRA, Clarissa M.; LANGE, Rogério R.; MOORE, Bret A.; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Reference values for selected ophthalmic diagnostic tests in two species of microchiroptera bats (*Artibeus lituratus* and *Anoura caudifer*). *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-6, 2019. DOI: 10.1111/vop.12690.
28. SOMMA, André T.; LIMA, Leandro; LANGE, Rogério R.; TURNER-GIANNICO, Amália; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. The eye of the red-eared slider turtle: morphologic observations and reference values for selected ophthalmic diagnostic tests. *Veterinary Ophthalmology*, v. 18, n. 1, p. 61-70, 2015. DOI:10.1111/vop.12213.
29. STEWART, Phil; CHEN, Zhuo; FARLEY, William; OLMOS, Luis; PFLUGFELDER, Stephen C. Effect of experimental dry eye on tear sodium concentration in the mouse. *Eye & Contact Lens*, v. 31, p. 175-178, 2005.
30. TROST, Katrin; SKALICKY, Monika; NELL, Barbara. Schirmer tear test, phenol red thread tear test, eye blink frequency and corneal sensitivity in the guinea pig. *Veterinary Ophthalmology*, v. 10, n. 3, p. 143-146, 2007.
31. VASHISHT, Shweta; SINGH, Sumit. Evaluation of Phenol Red Thread test versus Schirmer test in dry eyes: A comparative study. *Int J Appl Basic Med Res*, v. 1, n. 1, p. 40-42, 2011. DOI: 10.4103/2229-516X.81979.
32. WILLIAMS, David L. Ocular disease in rats: a review. *Veterinary Ophthalmology*, v. 5, n. 3, p. 183-191, 2002.
33. WILLIAMS, David. Rabbit and rodent ophthalmology. *European Journal of Companion Animal Practice*, v. 17, p. 242-252, 2007.

4 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DE MENSURAÇÃO DA FASE AQUOSA DO FILME LACRIMAL EM RATO DE LABORATÓRIOS (*Rattus norvegicus*), OBTIDOS PELO TESTE DE PONTA DE PAPEL ENDODÔNTICA DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE DE DIFERENTES FABRICANTES.

Isabela Canto^{a*}, André Saldanha^b, Cláudia Sayuri Saçaki^c, Fabiano Montiani-Ferreira^a

^a Federal University of Parana, Veterinary Medicine Department. Rua dos Funcionarios, 1540, 80035-050. Curitiba, Brazil.

^b Positivo University, Veterinary Medicine Department, R. Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, 81280-330. Curitiba, Brazil

^c The Pelé Pequeno Príncipe Research Institute, Advanced Therapy and Cellular Biotechnology in Regenerative Medicine Department. Av. Munhoz da Rocha, 490, 80035-000. Curitiba, Brazil.

* Corresponding author. Email: cantoisabela@gmail.com

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

IC: study design, data collection and analysis, statistical analysis and preparation of manuscript. **AS:** study design and analysis. **CSS:** data collection. **FMF:** study design, statistical analysis and reviewing the manuscript.

AGRADECIMENTOS

The authors are grateful to Instituto Pelé Pequeno Príncipe for their availability in receiving the researchers and supporting the project. This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CONFLITO DE INTERESSES

The authors declare no conflicts of interest.

Chapter formatted to be submitted to Laboratory Animals.

RESUMO

O Teste Lacrimal de Schirmer é o método padrão para avaliar a produção lacrimal, porém apresenta limitações em animais com bulbos oculares pequenos. As pontas de papel endodônticas (PPE) surgem como alternativa promissora. O objetivo deste trabalho foi avaliar e comparar a produção da fase aquosa do filme lacrimal de rato de laboratórios utilizando seis marcas diferentes de ponta de papel endodônticas (PPE) no intuito de padronizar o teste e investigar se PPEs de fabricantes diferentes afetam os resultados. Para a realização do trabalho, foram utilizados 22 rato de laboratórios adultos provenientes do Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, que passaram por mensuração da fase aquosa do filme lacrimal utilizando PPE, durante 15 e 60 segundos, de seis marcas comerciais distintas. Foram observadas diferenças entre as marcas, tanto em capacidade absorviva, quanto em propriedades físicas. Obtiveram-se resultados de valores de referência distintos para cada uma delas para cada tempo avaliado. Valores para 15 segundos: Dentsply Sirona 2,7-6,5mm, Tanari 2,1-10mm, DiaDent 3,6-9,6mm, MKLife 3,3-10,5mm, GAP 2,5-9,5mm e RoeckoColor 2,7-6,5mm. Para 60 segundos os valores foram: Dentsply 2,7-10,8mm, Tanari 2,0-11mm, DiaDent 3,8-15,3mm, MK Life 4,7-15,5mm, GAP 5,1-13mm e RoeckoColor 4,3-12,3mm. Dentsply Sirona, Tanari e RoeckoColor, mostraram-se pouco absorvivas e DiaDent, MKLife e GAP sendo significativamente mais absorvivas. A utilização PPEs para avaliação da produção da fase aquosa do filme lacrimal em rato de laboratórios se mostrou viável e eficaz, os valores obtidos para cada marca podem ser usados como referência para novos estudos e terapêutica de rato de laboratórios. Entretanto, deve-se observar a influência das marcas utilizadas uma vez que nem todas apresentam resultados comparáveis.

Palavras-chave Oftalmologia veterinária; Animais de laboratório; Teste de produção lacrimal; Rato de laboratórios; Clínica de animais silvestres.

ABSTRACT

The Schirmer Tear Test is the standard method for evaluating tear production; however, it may present limitations in animals with small eye globes. Endodontic paper points (EPP) emerge as a promising alternative. In order to standardize the results of this test and to investigate if the brand might have a significant impact on the results, this study aimed to evaluate and compare the aqueous phase production of the tear film in rats using four different brands of endodontic paper points (EPP). For this investigation, 22 adult rats were used, undergoing measurement of the aqueous phase of the tear film using EPP for 15 and 60 seconds with 6 distinct commercial brands. Differences were observed among brands in both absorptive capacity and physical properties. Distinct reference values were obtained for each brand at each evaluated time. Values for 15 seconds: Dentsply Sirona 2.7-6.5mm, Tanari 2.1-10mm, DiaDent 3.6-9.6mm, MKLife 3.3-10.5mm, GAP 2.5-9.5mm, and RoeckoColor 2.7-6.5mm. For 60 seconds, the values were: Dentsply 2.7-10.8mm, Tanari 2.0-11mm, DiaDent 3.8-15.3mm, MK Life 4.7-15.5mm, GAP 5.1-13mm, and RoeckoColor 4.3-12.3mm. Dentsply Sirona, Tanari, and RoeckoColor showed low absorption, while DiaDent, MKLife, and GAP were significantly more absorptive. The use of endodontic paper points for evaluating the aqueous phase production of the tear film in rats proved to be viable and effective. The values obtained for each brand can be used as reference for new studies and therapeutic approaches in rats. However, the influence of the brands used should be observed since not all present comparable results.

Keywords Veterinary ophthalmology, Laboratory animals, Tear production test, Rats, Wild animal clinic

INTRODUÇÃO

As pesquisas em oftalmologia com modelos animais continuam a evoluir, impulsionadas pelo desenvolvimento contínuo de novos produtos e técnicas adaptadas e aprimoradas para uma ampla gama de espécies animais, incluindo animais de produção, companhia e principalmente animais de pesquisa (Lange et al, 2013; Montiani-Ferreira et al, 2022). Um parâmetro crucial a ser avaliado durante o exame oftalmológico em todas as espécies, sejam domésticas, silvestres ou de laboratório, é a produção da fase aquosa do filme lacrimal (Manning, 2014). O teste mais amplamente utilizado e considerado padrão, tanto na medicina quanto na medicina veterinária, é o Teste Lacrimal de Schirmer (TLS) tipo I. Este teste envolve a inserção de uma fita de papel absorvente (papel Whatman 40) no fórnice palpebral de cada olho do paciente por um período de 60 segundos (Lange et al., 2013; Lima et al., 2014; Manning, 2014), após este tempo a fita é removida e a parte umedecida é medida em milímetros, fornecendo o valor de produção da fase aquosa do filme lacrimal para o indivíduo testado (Holly et al., 1982).

Entretanto, algumas espécies animais possuem bulbos oculares pequenos, o que dificulta a realização destas mensurações pelo método convencional do TLS (Lange et al, 2013). O TLS utiliza uma fita de 5mm de largura, o que muitas vezes é maior que o tamanho total da abertura da margem palpebral de algumas espécies. Nesse contexto, já foi descrito o TLS-modificado, na qual se utilizar a fita cortada ao meio de sua largura (de forma artesanal), facilitando a aplicação do teste em animais menores e o teste do fenol vermelho (Lange et al, 2013; Lima et al, 2014; Somma et al, 2019; Vashisht et al, 2011, Rajaei et al 2014).

Mesmo com o TLS padrão e modificado, ainda existem limitações significativas na mensuração da fase aquosa do filme lacrimal em algumas espécies. Em resposta a essa questão, diversos estudos têm explorado o uso de pontas de papel endodônticas (PPE) como uma alternativa viável para obter dados precisos sobre a produção da fase aquosa do filme lacrimal em animais com bulbos oculares de tamanho consideravelmente pequeno (Lange et al., 2012; Lange et al., 2013; Oriña et al., 2013; Lima et al., 2014; Rajaei et al., 2014; Somma, et al., 2015; Oriña et al., 2015; Monção-Silva et al., 2016; Sayed et al., 2016; Richards et al., 2016; Kilic et al., 2016 Oliveira et

al., 2017; Fornarazi et al., 2018; Somma et al., 2019; Pelych et al., 2019; Limon et al., 2019; Bustamante et al., 2020;).

Esses estudos demonstraram resultados promissores em uma variedade de espécies, tanto silvestres, quanto domésticas. Entre as espécies estudadas, incluem-se rãs (*Atelopus zeteki*) (Pelych et al, 2019), tartarugas (*Emys orbicularis* e *Trachemys scripta elegans*) (Rajaei et al, 2014; Lange et al, 2013), jabutis (*Chelonoidis carbonaria*) (Oriá et al, 2015), jacarés (*Caiman latirostris*) (Oriá et al, 2013), canários (*Sicalis fraveola*) (Lange et al, 2013), curiós (*Sporophila angolensis*) (Lange et al, 2013), araras (*Ara ararauna* e *Anodorhynchus leari*) (Monção-Silva et al, 2016), psitacídeos de médio porte (*Eupsittula cactorum* e *Brotogeris chiriri*) (Oliveira et al, 2017), galinhas (*Gallus gallus domesticus*) (Fornarazi et al, 2018), furões (*Mustela putorius furo*) (Limón, et al, 2019), chinchilas (*Chinchilla lanigera*) (Richard e Trblova, 2016), coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) (Lima et al, 2014; Oriá et al, 2014), gambás (*Didelphis albiventris* e *Didelphis aurita*) (Oriá et al, 2019), hamsters (*Mesocricetus auratus*) (Rajaei et al, 2016), morcegos (*Artibeus lituratus* e *Anoura caudifer*) (Somma et al, 2019), camundongos (*Mus musculus*) (Lange et al, 2013) e até mesmo rato de laboratórios (*Rattus norvegicus*) (Lange et al, 2013).

Dentre essas espécies, destaca-se os ratos de laboratório (*Rattus norvegicus* e *Rattus rattus*), animal amplamente mantido como animal de laboratório e de estimação por todo o mundo. Mesmo sendo considerados animais de laboratório-padrão no estudo da oftalmologia, inclusive como modelos para olho seco experimental (Huang et al, 2021; Rocha et al., 2008), são limitadas as publicações com o uso da técnica de PPE em ratos de laboratório. A técnica já foi relatada em descrições esporádicas e pontuais, sem nenhum trabalho descrevendo valores de referência consistentes para a espécie (Kilic et al, 2016; Lange et al, 2013).

Portanto, o presente estudo visa preencher essa lacuna ao avaliar seis marcas distintas de PPE para mensurar a produção da fase aquosa do filme lacrimal em ratos de laboratórios (*Rattus norvegicus*), tanto em períodos de avaliação de 15 como de 60 segundos. Além disso, no intuito de investigar se a marca do PPE é uma variável importante, objetiva-se estabelecer comparações de absorção entre diferentes marcas, contribuindo para metodologias mais robustas em futuras pesquisas e intervenções clínicas oftalmológicas mais assertivas na espécie.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 44 bulbos oculares provenientes de 22 ratos de laboratórios adultos (*Rattus norvegicus*), compreendendo 13 machos e 9 fêmeas, com peso entre 200 e 230 g. Os animais foram fornecidos pelo Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe e todas as atividades foram conduzidas em conformidade com as diretrizes éticas estabelecidas pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade Pequeno Príncipe (Protocolo 077-2024).

Os ratos de laboratórios foram alojados em pares em caixas de biotério contendo substrato de maravalha. Receberam acesso *ad libitum* a alimentos e água específicos para a espécie. Foram mantidos em um ambiente com ciclo de luz/escuro de 12 horas (luzes acesas às 8:00 da manhã e apagadas às 8:00 da noite), sob condições de temperatura controlada, com uma média de 22°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). A renovação de ar foi realizada por exaustão, garantindo 20 trocas de ar por hora com 100% de renovação

Seis marcas comerciais de pontas de papel endodôntico foram selecionadas para comparação: Dentsply Sirona® (Dentsply Sirona Inc., York, PA, EUA), Diadent® (DiaDent Group International, Burnaby, BC, Canadá), GAP® (GAP Dental Products S.A., São Paulo, SP, Brasil), MK Life® (MK Life Medical and Dental Products, Porto Alegre, RS, Brasil), TANARI® (Tanariman Industrial Ltda., Manacapuru, AM, Brasil) e RoeckoColor® (Langenau, Germany) todas de calibre número 30 (0,30 mm em diâmetro 0). Para a realização do teste, os animais foram contidos fisicamente por um mesmo manipulador experiente, utilizando um pano, uma mão segurando o corpo, e outra restringindo a movimentação de cabeça e pescoço (Colby et al., 2020; Montiani-Ferreira, 2009). Após a contenção física adequada o exame oftálmico na espécie foi posicionado uma ponta de papel endodôntica no fórnice conjuntival para absorção da fase aquosa do filme lacrimal (Figura 1a). A partir do posicionamento correto da fita foi cronometrado o tempo, e após o tempo determinado, 15 ou 60 segundos, as fitas foram retiradas e foi realizada a medição da porção da fita umedecida com auxílio de uma régua milimetrada (Figura 1b).

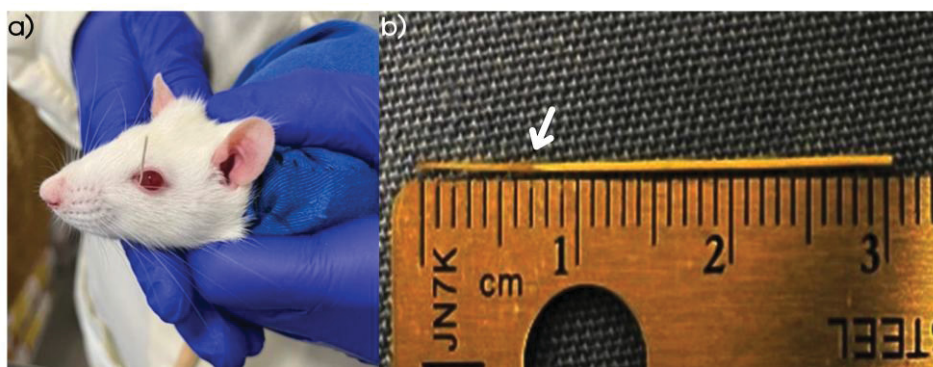


Figura 01. Contenção e aplicação da ponta de papel endodôntica (PPE) para mensuração de filme lacrimal em rato (*Rattus norvegicus*) (a), seguido de leitura da PPE em régua milimetrada (b).

O desenvolvimento do estudo foi dividido em dois momentos. No primeiro momento, foi conduzida a avaliação das seis marcas de pontas de papel endodôntico com um tempo de absorção de 60 segundos. A cada dia de experimento, cada animal foi submetido à avaliação com duas marcas diferentes, uma aplicada em cada olho de forma aleatória. Após um intervalo de 24 horas, cada animal foi reavaliado com mais duas marcas, seguindo o mesmo procedimento de aplicação aleatória em cada olho. E após mais 24 horas, o procedimento foi repetido com as outras duas marcas restantes.

Duas semanas após esse primeiro momento, o procedimento foi repetido, porém com um tempo de avaliação reduzido para 15 segundos. Novamente, cada animal foi avaliado com uma marca de PPE de forma aleatória em cada olho, e o procedimento foi repetido com intervalos de 24 horas até avaliar as seis marcas de PPE em todos os animais. Dessa forma garantindo a imparcialidade na seleção das pontas de papel endodôntico e permitindo uma comparação mais assertiva dos resultados entre as diferentes marcas e intervalos de tempo.

Os valores de produção lacrimal de cada animal com cada um dos produtos foram tabulados em Excel (Microsoft Corporation. Versão 10.0.22621 Compilação 22621. Redmond, WA: Microsoft Corporation. 2011). O cálculo do tamanho amostral mínimo necessário para detectar diferenças significativas entre as médias das marcas, foi baseado em uma simulação de Monte Carlo com um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e um poder estatístico de 80% ($1-\beta = 0,8$). Um tamanho amostral de 10 por grupo já atingiria um poder estatístico próximo ou superior a 80% (adequado para

ambos os tempos de avaliação). O tamanho amostral utilizado no estudo (22 ratos de laboratórios, ou aproximadamente 11 por grupo) é suficiente para garantir um poder estatístico robusto, mesmo considerando a distribuição não normal dos dados. Os dados foram submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk. Na análise de 15 segundos, a maioria das marcas segue distribuição normal, exceto Tanari e ROECKO. Já na análise dos dados obtidos em 60 segundos, apenas DiaDent e GAP seguem distribuição normal. As demais marcas (Destply Sirona, Tanari, MKLIFE, ROECKO COLOR) não seguem distribuição normal.

Devido à falta de normalidade em várias marcas, principalmente nos dados de 60 segundos, a análise empregada foi de Friedman e Kruskal-Wallis para comparação entre marcas, tempos e sexos (IBM SPSS Statistics 26). Essas análises foram realizadas de forma independente para cada tempo, com os valores de significância ajustados pelo teste post-hoc de Dunn. Adicionalmente, os valores obtidos para machos e fêmeas foram comparados separadamente para cada marca e tempo de avaliação.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Por fim, foi utilizado o Software RefVal (Geffré et al, 2011) para obtenção dos valores de referência dentro do intervalo de confiança de 90% para cada uma das marcas de ponta de papel endodôntico e tempos de avaliação.

RESULTADOS

Todos os 22 ratos de laboratórios foram avaliados com sucesso em ambos os momentos experimentais, garantindo a inclusão de todas as aferições na análise. Ao todo, foram realizadas 22 aferições para cada marca de ponta de papel endodôntica nos tempos de 15 e 60 segundos.

Os resultados, apresentados na Tabela 1, incluem a média $\pm$ desvio padrão, mediana (valores mínimos e máximos) e intervalo de confiança de 90% (IC90) para a fase aquosa do filme lacrimal, organizados de acordo com as marcas e os tempos de avaliação.

Tabela 01. Valores de fase aquosa do filme lacral em ratos (*Rattus norvegicus*) avaliados pela técnica da ponta de papel endodôntica de diferentes marcas e tempos de avaliação (15 e 60 segundos).

60 segundos												
	Dentsply Sirona	Tanari	DiaDent	MK Life	GAP	Roecko Color	Dentsply Sirona	Tanari	DiaDent	MK Life	GAP	Roecko Color
Média ± DP	4,39-0,8 ^a	4,57-1,9 ^{a,c}	6,50-1,5 ^b	5,86-1,7 ^{b,c}	5,9-1,7 ^b	4,4-0,8 ^{a,c}	6,73-1,9 ^a	7,00-3,0 ^a	9,55-2,7 ^b	10,45-3,0 ^b	9,1-2,4 ^b	8-1,8 ^{a,b}
Mediana	4	4	6,5	5,7	6	5	6,5	6	9,5	10	9	7
IQR	3-6	2-11	4-9	4-9,5	3-10	3-5	3-10	2-17	5-14	6-18	4-15	5-11
IC90	2,7-6,5 ³	2,1-10 ²	3,4-9,6 ¹	3,3-10,5 ²	2,4-9,5 ¹	2,7-6,5 ³	2,7-10,8 ¹	2,0-11,0 ¹	3,8-15,3 ¹	4,7-15,5 ¹	5,1-13,0 ¹	4,3-12,3 ³

DP = desvio padrão; IQR = interquartile range; IC90 = intervalo de confiança de 90%

¹Untransformed data standard ²Box-Cox transformed data standard ³Box-Cox transformed data robust

Os valores de fase aquosa do filme lacrimal por PPE apresentaram diferenças estatísticas entre os tempos de avaliação de 15 e 60 segundos, tanto considerando todas as marcas conjuntamente, quanto cada uma das marcas separadamente ($P < 0,01$, effect size $> 0,50$), evidenciando valores mais altos para a avaliação em 60 segundos do que em 15 segundos. Quanto ao sexo dos ratos de laboratórios, nenhuma marca apresentou diferenças estatísticas entre machos e fêmeas tanto no tempo de avaliação de 15 quanto de 60 segundos ($P > 0,05$).

Na análise entre marcas de PPE com o tempo de avaliação de 15 segundos, notou-se diferença estatística significativa entre as marcas Dentsply Sirona, Tanari e RoeckoColor em comparação com as marcas Diadent e GAP. Sendo que a Dentsply ainda apresentou diferença estatística com a MKLife no tempo de 15 segundos de avaliação (Figura 02).

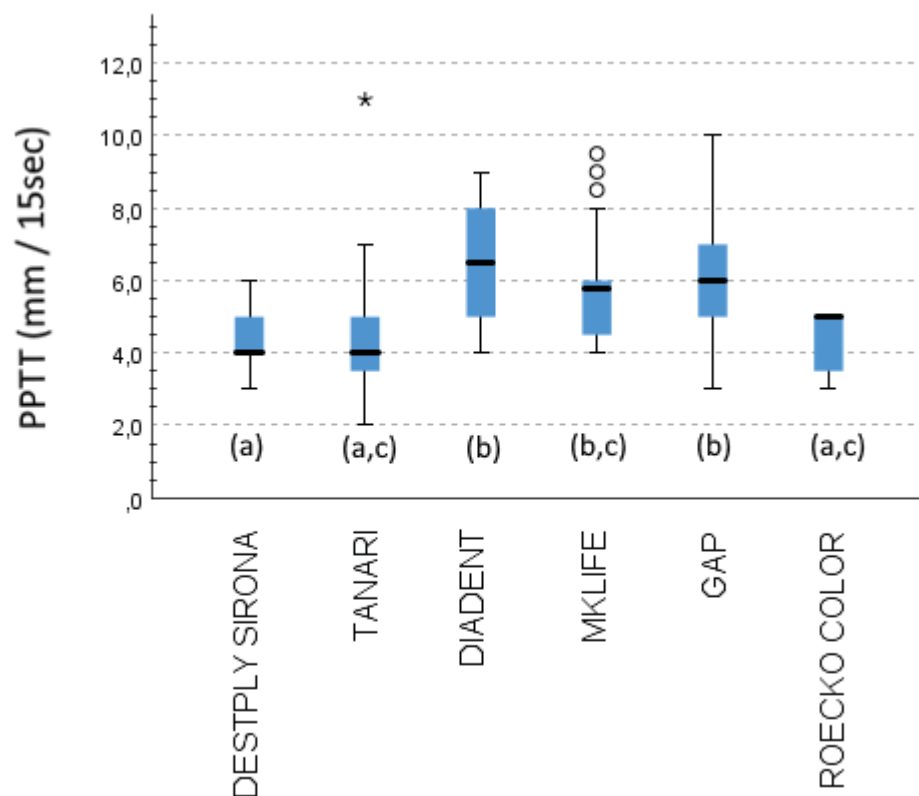


Figura 02. Gráfico Box-plot dos valores de fração aquosa do filme lacrimal (PPTT) para as diversas marcas de ponta de papel endodôntica aplicadas com tempo de avaliação de 15 segundos. Marcas com mesmas letras não apresentaram diferenças estatísticas ($p < 0,05$).

Com o tempo de avaliação de 60 segundos, as diferenças estatísticas entre as PPE ficaram menos evidentes. As marcas Dentsply e Tanari apresentaram diferenças significativas em comparação com as marcas Diadent, MKLife e GAP, enquanto RoeckoColor não apresentou diferenças estatísticas comparado a nenhum dos outros produtos (Figura 3). Portanto, é possível assumir que as PPE apresentaram três comportamento quando utilizadas por 60 segundos, sendo Dentsply e Tanari como marcas menos absorptivas, a RoeckoColor como uma marca intermediária, e a Diadent, MKLife e GAP como marcas mais absorptivas.

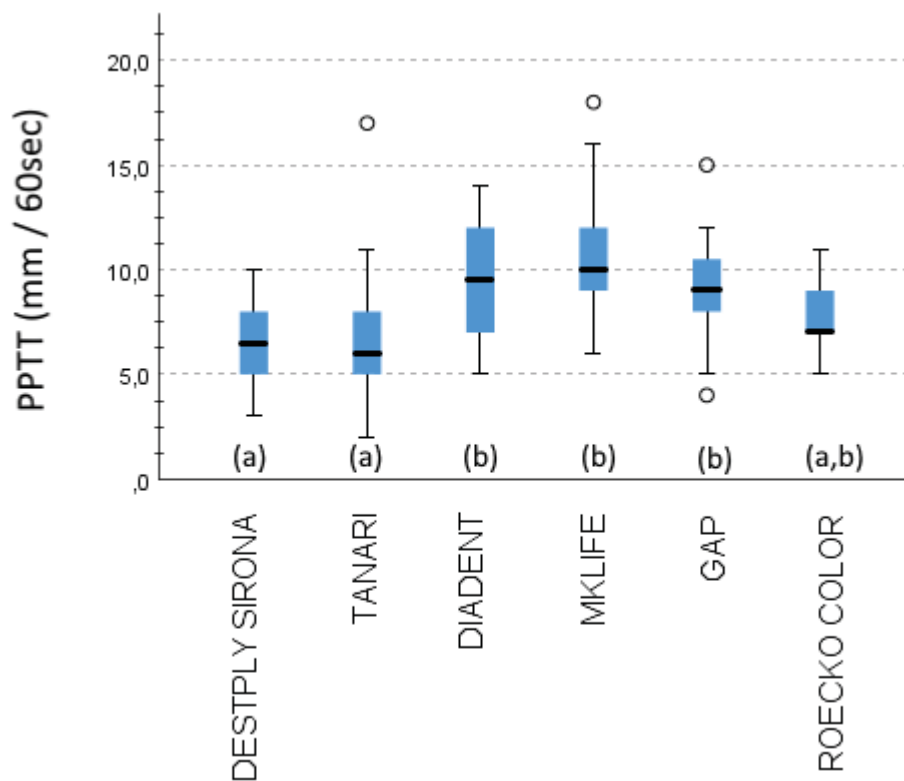


Figura 03. Gráfico Box-plot dos valores de fração aquosa do filme lacrimal (PPTT) para as diversas marcas de ponta de papel endodôntica aplicadas com tempo de avaliação de 60 segundos. Marcas com mesmas letras não apresentaram diferenças estatísticas ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

A avaliação do filme lacrimal de ratos de laboratórios por meio de PPE demonstrou ser uma técnica efetiva e aplicável para essa espécie. Embora este estudo não tenha incluído comparações diretas com o TLS, TLS modificado ou teste do fenol vermelho, a experiência dos autores sugere que a PPE é menos estressante e mais facilmente realizável em ratos de laboratórios, apesar das diferenças evidentes entre as marcas avaliadas.

Observou-se diferenças significativas nos valores da fase aquosa do filme lacrimal entre os tempos de avaliação de 15 e 60 segundos, com um grande tamanho de efeito ($>0,50$). Especificamente, os resultados de 60 segundos foram entre 50% e 100% maiores que os de 15 segundos, o que é compatível com a produção contínua de lágrimas pelas glândulas lacrimais durante o período de avaliação (Williams, 2005). De maneira geral, os testes de produção lacrimal, independentemente do material utilizado (TLS ou PPE), são realizados em diversas espécies com 60 segundos de avaliação (Fornarazi et al., 2018; Lima et al., 2014; Lange et al., 2013; Somma et al., 2019). Contudo, metodologias que utilizam 15 segundos também são relatadas em testes com fenol vermelho e PPE em modelos de olhos secos em ratos (Kilic et al., 2016). Um menor tempo de avaliação pode ser vantajoso para espécies ou indivíduos menos colaborativos, que podem se incomodar com o material no fórnice palpebral. Entretanto, é crucial que o avaliador utilize valores de referência condizentes com a metodologia adotada, considerando as diferenças significativas entre tempos de avaliação.

Diferenças estruturais nas glândulas lacrimais de ratos, como áreas acinares maiores em machos do que em fêmeas (Corneil-Bell et al., 1985; Beaumont, 2002), já foram descritas. No entanto, estas diferenças não parecem impactar diretamente a fase aquosa do filme lacrimal, conforme evidenciado pela ausência de diferenças estatisticamente significativas entre machos e fêmeas para todas as marcas e tempos avaliados.

Em relação às marcas, as PPE apresentaram resultados estatisticamente diferentes entre si. As PPE da Dentsply Sirona e Tanari mostraram-se menos

absortivas, enquanto as da DiaDent, GAP e MK Life foram mais absortivas, e a RoeckoColor apresentou uma absorção intermediária. Essas diferenças foram mais marcantes na avaliação de 60 segundos. Como todas as PPE utilizadas tinham o mesmo calibre (30), as diferenças de absorção podem ser atribuídas às características físicas específicas de cada material. Estudos odontológicos já demonstraram diferenças de absorção entre marcas de PPE (Renjini et al., 2020; Pumarola-Suñé et al., 1998), e este estudo apresenta as primeiras referências desse comportamento em uso oftalmológico, fornecendo subsídios para futuras avaliações em ratos e outras espécies.

Além da capacidade absortiva, foram notadas diferenças práticas no uso das PPE. As PPE da Tanari, mais rígidas, foram menos toleradas pelos ratos de laboratórios, causando maior agitação durante o exame. Esse comportamento, associado à absorção do filme lacrimal, pode aumentar a sensibilidade ocular e predispor a lesões (Meng et al., 2015). Apesar disso, após 24 horas, nenhum animal apresentou sinais de inflamação ocular. Em contraste, as PPE da DiaDent se destacaram por sua firmeza e melhor posicionamento no fórnice, exigindo menos tentativas para um exame satisfatório, especialmente em 60 segundos. As demais PPE, nesse mesmo tempo de avaliação, ocasionalmente caíam, exigindo repetição do procedimento.

Um ponto crucial é a esterilidade das PPE. Diferentemente do TLS, que utiliza tiras estéreis, a PPE, quando não estéril, pode representar um risco de infecções oculares, especialmente em animais com lesões conjuntivais (Abu-Melha et al., 2018). Isso reforça a necessidade de práticas rigorosas de higiene e a escolha criteriosa da marca, com atenção especial à PPE da Tanari, devido ao potencial de causar maior desconforto. A marca Tanari também apresentou a maior dispersão dos resultados (em 15 segundos: com um desvio padrão de 3,04, IQR de 2 a 11 e em 60 segundos com um desvio padrão de 1,90, IQR de 2 a 17).

De forma geral, as seis marcas de PPE mostraram-se eficazes para avaliar a fração aquosa do filme lacrimal de ratos de laboratórios, sendo aplicáveis tanto em contextos laboratoriais quanto clínicos. Trata-se de um procedimento simples, rápido e indolor, especialmente relevante para animais com bulbos oculares pequenos. Contudo, exige do avaliador familiaridade com a técnica e atenção à escolha da

marca, pois as diferenças de capacidade absorviva impactam diretamente os valores de referência.

Por fim, a amostra relativamente pequena do estudo pode limitar a precisão e a confiabilidade dos intervalos de confiança para os valores de referência estabelecidos. Recomenda-se que estudos futuros utilizem amostras maiores, com ratos de laboratórios ou outras espécies, para proporcionar análises mais robustas e intervalos de confiança mais precisos, consolidando ainda mais o uso das PPE na oftalmologia veterinária.

CONCLUSÃO

Apesar das diferenças entre as marcas e das limitações inerentes ao procedimento, a utilização da PPE para aferição da produção da fase aquosa do filme lacrimal em animais com bulbos oculares pequenos mostrou-se prática, viável e eficiente. Quando aplicada por um profissional com domínio da técnica, a PPE pode ser um recurso valioso tanto em avaliações de pesquisa quanto em contextos de clínica veterinária. Destaca-se também que o teste realizado é comparativo, portanto, marcas de teste de Schirmer diferentes também podem apresentar resultados diferentes.

Os valores de referência apresentados neste estudo fortalecem a base de comparação para futuras investigações e intervenções terapêuticas em ratos. A marca Tanari, devido ao seu potencial de causar maior desconforto, merece atenção especial. Além disso, a Tanari apresentou a maior dispersão dos resultados, indicando maior variabilidade nas medições realizadas. Frisa-se que as os padrões muito e pouco absorvivos são significativamente diferentes, e entre as marcas de cada padrão, podemos dizer que são intercambiáveis. Os resultados apresentados permitem a análise comparativa entre diferentes marcas de PPE e metodologias de tempo de avaliação, contribuindo para o aprimoramento de práticas oftalmológicas na espécie investigada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABU-MELHA, A. S., ZAKIRULLA, M., ALQISI, A. Y. A., KHAWSHAL, A. A. Bolzanni, H.; Oriá, A. P.; Raposo, A. C. S.; Sebbag, L. Aqueous tear assessment in dogs: Impact of cephalic conformation, inter-test correlations, and test-retest repeatability. *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-10, 2020. DOI: 10.1111/vop.12751.
2. Bustamante, M. G., Johnson, A.N., Shippy, S.G., Allgood, H., Plummer, C.E. (2020). Phtalminc examination, biometro and histologic findings in captive inland bearded dragons (*Pogona vitticeps*). *Veterinary Ophtalmology* (2020) 00:1-11. DOI: 10.1111/vop.12779.
3. Colby, L. A., Nowland, M. H., & Kennedy, L. H. (2020). Rats. In *Clinical Laboratory Animal Medicine* (5th ed., Chapter 5).
4. Fornarazi, G., Ferreira, T.A.C., Santin, E., Panisson, J.C., Maiorka, A., Montiani-Ferreira, F. (2018).. Schirmer's I, modified Schirmer's I, phenol red thread, and paper point tests: a comparative study for tear production measurement techniques in broiler chicks (*Gallus gallus domesticus*). *Poultry Science* 97:3258-3263 (2018). <http://dx.doi.org/10.3382/ps/pey159>.
5. Geffré, A., Concordet, D., Braun, J. P., Trumel, C. Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel. *Veterinary Clinical Pathology, Vet Clin Pathol*, v. 40, n. 1, p. 107–112, 2011. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2011.00287.x.
6. Huang, W., Tourmouzis, K., Perry, H., Honkanen, R.A., Rigas, B. (2021). Animal models of dry eye disease: Useful, varied and evolving (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Dec;22(6):1394. doi: 10.3892/etm.2021.10830. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34650642; PMCID: PMC8506913.
7. Kilic, S., Kulualp, K. Tear Production Rate in a Mouse Model of Dry Eye According to the Phenol Red Thread and Endodontic Absorbent Paper Point Tear Tests. *Comparative Medicine*, Vol. 66, No. 5, October 2016, pp. 367–372. Copyright 2016 by the American Association for Laboratory Animal Science.
8. Lange, R.R., Lima, L., Montiani-Ferreira, F. (2012). Measurement of tear production in black-tufted marmosets (*Callithrix penicillata*) using three different methods: modified Schirmer's I, phenol red thread and standardized endodontic absorbent paper points. *Veterinary Ophtalmology* (2012) 15, 6, 376-382. DOI:10.1111/j.1463-5224.2012.00998.x.
9. Lange, R.R., Lima, L., Przydzimirski, A., Montiani-Ferreira, F. (2013). Reference values for the production of the aqueous fraction of the tear film measured by the standardized endodontic absorbent paper point test in different exotic and laboratory animal species. *Veterinary Ophtalmology* (2013) 1-5. DOI:10.1111/vop.12038.

10. Leonard, B.C., Stewart, K.A., Shaw, G.C., Hoehn, A.L., Stanley, A.A., Murphy, C.J., Thomasy, S.M.(2019) Comprehensive Clinical, Diagnostic, and Advanced Imaging Characterization of the Ocular Surface in Spontaneous Aqueous Deficient Dry Eye Disease in Dogs. *Cornea*. 2019 Dec;38(12):1568-1575. doi: 10.1097/ICO.0000000000002081. PMID: 31369464; PMCID: PMC7217326.
11. Lima, L, Lange, R.R., Turner-Giannico, A., Montiani-Ferreira, F. (2014). Evaluation of standardized endodontic paper point tear test in New Zealand white rabbits and comparison between corneal sensitivity followed tear tests. *Veterinary Ophthalmology* (2014) 1-6. DOI:10.1111/vop.12178.
12. Limon, D.; Vásquez, C.; Czaplewski, R. Measurement of tear production using Schirmer tear test and standardized endodontic absorbent paper points in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Journal of Exotic Pet Medicine*, v. 29, p. 10-14, 2019.
13. Manning, S. (2014). *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology*. Chapter 9, pp 133 – 166. DOI: 10.22233/9781910443170.9.
14. Monção-Silva, R. M.; Ofri, R.; Raposo, A. C. S.; Libório, F. A.; Estrela-Lima, A.; Oriá, A. P. Ophthalmic parameters of Blue-and-yellow Macaws (*Ara ararauna*) and Lear's Macaws (*Anodorhynchus leari*). *Avian Biology Research*, v. 9, n. 4, p. 240-249, 2016. DOI: 10.3184/175815516X14725499175746.
15. Montiani-Ferreira, F.; Moore, B. A.; Ben-Shlomo, G. (Editors). *Wild and Exotic Animal Ophthalmology, Volume 2: Mammal*. 2022. Chapter 46: "Ophthalmology of Myodonta: Mice, Rats, Hamsters, Gerbils, and Relatives" by Joshua Seth Eaton.
16. Oliveira, M. M. S.; Araújo, N. L. L. C.; Raposo, A. C. S.; Torezani, J. C.; Menezes, Í. D. S.; Oriá, A. P. Reference values for selected ophthalmic diagnostic tests in the Caatinga Parakeet (*Eupsittula cactorum*) and Yellow-chevroned Parakeet (*Brotogeris chiriri*). *Avian Biology Research*, v. 10, n. 4, p. 211-217, 2017. DOI: 10.3184/175815617X14951979279286.
17. Oriá, A. P., Silva, R. M. M., Pinna, M. H., Oliveira, A. V. D., Ferreira, P. R. B., Filho, E. F. M., Menezes, I. D. S., Requião, K. G., & Ofri, R. (2015). Ophthalmic diagnostic tests in captive red-footed tortoises (*Chelonoidis carbonaria*) in Salvador, northeast Brazil. *Veterinary Ophthalmology*, 18(Suppl. 1), 46–52
18. Oriña, A. P.; Oliveira, A. V. D.; Pinna, M. H.; Martins Filho, E. F.; Estrela- Lima, A.; Peixoto, T. C.; da Silva, R. M. M.; Santana, F. O.; Menezes, I. D. S.; Requião, K. G.; Ofri, R. Ophthalmic diagnostic tests, orbital anatomy, and adnexal histology of the broad-snouted caiman (*Caiman latirostris*). *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-10, 2013. DOI:10.1111/vop.12115
19. P. R. B.; Martins Filho, E. F.; Menezes, I. D. S.; Requião, K. G.; Ofri, R. Ophthalmic diagnostic tests in captive red-footed tortoises (*Chelonoidis carbonaria*) in Salvador, northeast Brazil. *Veterinary Ophthalmology*, v. 18, Suppl. 1, p. 46-52, 2015.

20. Pelych, L. N.; Shellabarger, W.; Vassallo, M.; Noland, E.; Sledge, D.; Aquino, S. E. Ophthalmic findings in a captive population of Panamanian golden frogs: *Atelopus zeteki*. *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-10, 2019. DOI: 10.1111/vop.12609.
21. Pumarola-Suñé, J., Solá-Vicens, L., Senís-Vilalta, J., Canalda-Sahlis, C., Brau-Aguadé, E. *Journal of Endodontics*, v. 24, n 12, p. 796-803 (1998). Absorbency Properties of Different Brands of Standardized Endodontic Paper Points.
22. Q. Evaluation of cell pack paper points before and after sterilization: a microbiological study. *Prophylaxis*, Volume 8, Issue 2, April/June 2018.
23. Rajaei, S. M.; Mood, M. A.; Ghaffari, M. S.; Williams, D. L. Measurement of tear production using phenol red thread and standardized endodontic absorbent paper points in European pond turtles (*Emys orbicularis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 45, n. 4, p. 825-829, 2014.
24. Renjini, T. R.; James, B.; Devadathan, A.; Nair, M.; Sreekumar, A. A.; George, E. Comparative evaluation of absorbing capacity of standardised endodontic paper points: an in vitro study. *International Journal of Scientific Research*, vol. 9, issue 11, November 2020, ISSN No. 2277-8179. DOI: 10.36106/ijsr.
25. Richards, M.; Trbolová, A. Reference values for the ophthalmic Schirmer tear test and the intraocular pressure in healthy chinchillas. *Folia Veterinaria*, v. 60, n. 3, p. 29-33, 2016. DOI: 10.1515/FV-2016-0025.
26. Sayed, M.R., Mood, M.A., Sadjadi, R. Williams, D.L. (2015). Results of selected ophtalmix diagnostic tests for clinically normal Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *American Journal of Veterinary Research*. (2016) vol 77, n°1.
27. Somma, A. T.; Coimbra, C. M.; Lange, R. R.; Moore, B. A.; Montiani-Ferreira, F. Reference values for selected ophthalmic diagnostic tests in two species of microchiroptera bats (*Artibeus lituratus* and *Anoura caudifer*). *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-6, 2019. DOI: 10.1111/vop.12690.
28. Somma, A. T.; Lima, L.; Lange, R. R.; Turner-Giannico, A.; Montiani- Ferreira, F. The eye of the red-eared slider turtle: morphologic observations and reference values for selected ophthalmic diagnostic tests. *Veterinary Ophthalmology*, v. 18, Suppl. 1, p. 61-70, 2015. DOI:10.1111/vop.12213.
29. Vashisht, S., Singh, S. Evaluation of Phenol Red Thread test versus Schirmer test in dry eyes: A comparative study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2011 Jan;1(1):40-2. doi: 10.4103/2229-516X.81979. PMID: 23776771; PMCID: PMC3657952.
30. White, J. S., Grundon, R. A., Hardman, C., O'Reilly, A., Stanley, R. G. (2011). *Veterinary Ophthalmology* (2011) 1–5. DOI:10.1111/j.1463-5224.2011.00974.x.

31. Williams, D. L. Analysis of tear uptake by the Schirmer tear test strip in the canine eye. *Veterinary Ophthalmology*, v. 8, n. 5, p. 325-330, 2005.
32. Zhu J, Inomata T, Shih KC, Okumura Y, Fujio K, Huang T, Nagino K, Akasaki Y, Fujimoto K, Yanagawa A, Miura M, Midorikawa-Inomata A, Hirosawa K, Kuwahara M, Shokirova H, Eguchi A, Morooka Y, Chen F and Murakami A (2022) Application of Animal Models in Interpreting Dry Eye Disease. *Front. Med.* 9:830592. doi: 10.3389/fmed.2022.830592.
33. MENG, Ian D.; BARTON, Stephen T.; MECUM, Neal E.; KUROSE, Masayuki. Corneal sensitivity following lacrimal gland excision in the rat. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 56, p. 3347-3354, maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16717>.
34. Rocha, E. M., Alves, M., Rios, J. D., & Dartt, D. A. (2008). The Aging Lacrimal Gland: Changes in Structure and Function. *The Ocular Surface*, 6(4), 162–174. doi:10.1016/s1542-0124(12)70177-5
35. Corneil-Bell AH, Sullivan DA, Allansmith MR. Gender-related differences in the morphology of the lacrimal gland. *Invest Ophthal Vis Sci* 1985;26:1170–5.
36. Beaumont SL. Ocular disorders of pet mice and rats. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2002 May;5(2):311-24. doi: 10.1016/s1094-9194(01)00009-3. PMID: 12170635; PMCID: PMC7129127.

5 CONCLUSÃO GERAL

A presente dissertação contribuiu de forma significativa para o conhecimento sobre o uso de pontas de papel endodônticas (PPE) na avaliação do filme lacrimal em medicina veterinária, por meio de duas abordagens complementares. A revisão da literatura apresentada no primeiro capítulo documentou a evolução e a aplicabilidade da técnica em diversas espécies animais ao longo dos últimos 13 anos, confirmando a PPE como uma alternativa viável ao teste de Schirmer tradicional, especialmente em animais com fissuras palpebrais pequenas.

O estudo experimental descrito no segundo capítulo trouxe dados inéditos ao comparar diferentes marcas comerciais de PPE em ratos (*Rattus norvegicus*), revelando diferenças significativas entre os produtos e estabelecendo valores de referência específicos para cada marca. Os resultados demonstraram que as PPE são eficazes na avaliação do filme lacrimal em ratos, com valores de referência distintos para cada marca comercial. Foi observado que existem diferenças significativas na capacidade absorviva entre as marcas e que o tempo de avaliação (15 ou 60 segundos) influencia de forma significativa os resultados obtidos.

As descobertas apresentadas possuem aplicação direta tanto na prática clínica quanto na pesquisa em oftalmologia veterinária, fornecendo diretrizes para a escolha e utilização de PPE, além de estabelecer bases metodológicas sólidas para estudos futuros. Recomenda-se que pesquisas futuras expandam a investigação para outras espécies animais, avaliem novas marcas comerciais de PPE e estabeleçam correlações com outros métodos de mensuração do filme lacrimal.

Esta dissertação avança o conhecimento em oftalmologia veterinária ao fornecer parâmetros técnicos específicos para o uso de PPE, contribuindo para uma aplicação mais precisa e padronizada desta técnica diagnóstica. Os resultados obtidos não apenas validam a utilização deste método alternativo, mas também estabelecem critérios importantes para sua aplicação prática, possibilitando uma avaliação mais confiável do filme lacrimal em espécies com limitações anatômicas para os testes convencionais.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABU-MELHA, A. S.; ZAKIRULLA, M.; ALQISI, A. Y. A.; KHAWSHAL, A. A.; Bolzanni, H.; Oriá, A. P.; Raposo, A. C. S.; Sebbag, L. Aqueous tear assessment in dogs: Impact of cephalic conformation, inter-test correlations, and test-retest repeatability. *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-10, 2020. DOI: 10.1111/vop.12751.
2. BOLZANNI, Hugo; ORIÁ, Arianne P.; RAPOSO, Ana C. S.; SEBBAG, Lionel. Aqueous tear assessment in dogs: Impact of cephalic conformation, inter-test correlations, and test-retest repeatability. *Veterinary Ophthalmology*, [s.l.], p. 1-10, 2020. DOI: 10.1111/vop.12751.
3. BEAUMONT, Sarah L. Ocular disorders of pet mice and rats. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, [s.l.], v. 5, n. 2, p. 311-324, 2002.
4. BIRICIK, Hasan S.; OGUZ, Huseyin; SINDAK, Nurettin; GURKAN, Tufan; HAYAT, Ahmed. Evaluation of the Schirmer and phenol red thread tests for measuring tear secretion in rabbits. *The Veterinary Record*, [s.l.], v. 156, p. 485-487, 2005.
5. BROTT, Nicholas R.; ZEPPIERI, Marco; RONQUILLO, Yasmine. Schirmer Test. In: StatPearls. [s.l.]: StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559159/>. Acesso em: 14 mar. 2024.
6. BUSTAMANTE, Maria G.; JOHNSON, Allison N.; SHIPPY, Scott G.; ALLGOOD, Hannah; PLUMMER, Caryn E. Phtalminc examination, biometro and histologic findings in captive inland bearded dragons (*Pogona vitticeps*). *Veterinary Ophthalmology*, [s.l.], v. 00, p. 1-11, 2020. DOI: 10.1111/vop.12779.
7. COLBY, Leonard A.; NOWLAND, Mark H.; KENNEDY, Laura H. Rats. In: *Clinical Laboratory Animal Medicine*. 5. ed. [s.l.: s.n.], 2020. cap. 5.
8. CORNEIL-BELL, Arnold H.; SULLIVAN, David A.; ALLANSMITH, Mary R. Gender-related differences in the morphology of the lacrimal gland. *Invest Ophthal Vis Sci*, v. 26, p. 1170-1175, 1985.
9. EIDA, Ken; KITUTANI, Matthew. Harderian gland IV. Porphyrin formation from delta-aminolaevulin in the Harderian gland of rats. *Chemical Pharmacology Bulletin*, v. 17, p. 927-931, 1969.
10. FEATHERSTONE, Heidi J.; HEINRICH, Christine L. Capítulo 10. In: GELATT, Kirk N.; BEN-SHLOMO, Gil; GILGER, Brian C.; HENDRIX, Diane V. H.; KERN, Thomas

- J.; PLUMMER, Caryn E. (ed.). *Veterinary Ophthalmology*. 6. ed. [s.l.]: Elsevier, 2021.
11. FORNARAZI, Gervásio; FERREIRA, Thiago A. C.; SANTIN, Elizabeth; PANISSON, Jean C.; MAIORKA, Alex; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Schirmer's I, modified Schirmer's I, phenol red thread, and paper point tests: a comparative study for tear production measurement techniques in broiler chicks (*Gallus gallus domesticus*). *Poultry Science*, v. 97, p. 3258-3263, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.3382/ps/pey159>.
 12. GEFFRÉ, Anne; CONCORDET, Didier; BRAUN, Jean-Pierre; TRUMEL, Catherine. Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 40, n. 1, p. 107-112, 2011. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2011.00287.x.
 13. HOLLY, Frank J.; LAMBERTS, David W.; ESQUIVEL, Eduardo D. Kinetics of capillary tear flow in the Schirmer strip. *Current Eye Research*, v. 2, n. 1, p. 57-70, 1982.
 14. HUANG, Wenqian; TOURMOUZIS, Konstantinos; PERRY, Henry; HONKANEN, Robert A.; RIGAS, Basil. Animal models of dry eye disease: Useful, varied and evolving (Review). *Exp Ther Med*, v. 22, n. 6, p. 1394, 2021. DOI: 10.3892/etm.2021.10830.
 15. KILIC, Selda; KULUALP, Koray. Tear Production Rate in a Mouse Model of Dry Eye According to the Phenol Red Thread and Endodontic Absorbent Paper Point Tear Tests. *Comparative Medicine*, v. 66, n. 5, p. 367-372, 2016.
 16. LANGE, Rogério R.; LIMA, Leandro; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Measurement of tear production in black-tufted marmosets (*Callithrix penicillata*) using three different methods: modified Schirmer's I, phenol red thread and standardized endodontic absorbent paper points. *Veterinary Ophthalmology*, v. 15, n. 6, p. 376-382, 2012. DOI:10.1111/j.1463-5224.2012.00998.x.
 17. LANGE, Rogério R.; LIMA, Leandro; PRZYDZIMIRSKI, André; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Reference values for the production of the aqueous fraction of the tear film measured by the standardized endodontic absorbent paper point test in different exotic and laboratory animal species. *Veterinary Ophthalmology*, [s.l.], p. 1-5, 2013. DOI:10.1111/vop.12038.
 18. LEONARD, Brian C.; STEWART, Kathleen A.; SHAW, Gillian C.; HOEHN, Alysha L.; STANLEY, Apryl A.; MURPHY, Christopher J.; THOMASY, Sara M.

- Comprehensive Clinical, Diagnostic, and Advanced Imaging Characterization of the Ocular Surface in Spontaneous Aqueous Deficient Dry Eye Disease in Dogs. *Cornea*, v. 38, n. 12, p. 1568-1575, 2019. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002081.
19. LIMA, Leandro; LANGE, Rogério R.; TURNER-GIANNICO, Amália; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Evaluation of standardized endodontic paper point tear test in New Zealand white rabbits and comparison between corneal sensitivity followed tear tests. *Veterinary Ophthalmology*, [s.l.], p. 1-6, 2014. DOI:10.1111/vop.12178.
 20. LIMON, Daniel; VÁSQUEZ, Camila; CZAPLEWSKI, Richard. Measurement of tear production using Schirmer tear test and standardized endodontic absorbent paper points in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Journal of Exotic Pet Medicine*, v. 29, p. 10-14, 2019.
 21. MANNING, Stuart. *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology*. [s.l.: s.n.], 2014. DOI: 10.22233/9781910443170.9.
 22. MENG, Ian D.; BARTON, Stephen T.; MECUM, Neal E.; KUROSE, Masayuki. Corneal sensitivity following lacrimal gland excision in the rat. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 56, p. 3347-3354, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16717>.
 23. MONÇÃO-SILVA, Roberta M.; OFRI, Ron; RAPOSO, Ana C. S.; LIBÓRIO, Fabiano A.; ESTRELA-LIMA, Alessandra; ORIÁ, Arianne P. Ophthalmic parameters of Blue-and-yellow Macaws (*Ara ararauna*) and Lear's Macaws (*Anodorhynchus leari*). *Avian Biology Research*, v. 9, n. 4, p. 240-249, 2016. DOI: 10.3184/175815516X14725499175746.
 24. MONK, Caroline. Ocular surface disease in rodents (guinea pigs, mice, rats, chinchillas). *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, v. 22, p. 15-26, 2019.
 25. MONTIANI-FERREIRA, Fabiano; MOORE, Bret A.; BEN-SHLOMO, Gil (Ed.). *Wild and Exotic Animal Ophthalmology, Volume 2: Mammal*. [s.l.: s.n.], 2022.
 26. MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Rodents: ophthalmology. In: *BSAVA Manual of Rodents and Ferrets*. [s.l.]: British Small Animal Veterinary Association, 2009. p. 169-180.
 27. OLIVEIRA, Marcus M. S.; ARAÚJO, Nayone L. L. C.; RAPOSO, Ana C. S.; TOREZANI, Juan C.; MENEZES, Íris D. S.; ORIÁ, Arianne P. Reference values for selected ophthalmic diagnostic tests in the Caatinga Parakeet (*Eupsittula cactorum*) and Yellow-chevroned Parakeet (*Brotogeris chiriri*). *Avian Biology*

- Research, v. 10, n. 4, p. 211-217, 2017. DOI: 10.3184/175815617X14951979279286.
28. ORIÁ, Arianne P.; SILVA, Roberta M. M.; PINNA, Monica H.; OLIVEIRA, Augusto V. D.; FERREIRA, Paulo R. B.; FILHO, Emanuel F. M.; MENESES, Íris D. S.; REQUIÃO, Karina G.; OFRI, Ron. Ophthalmic diagnostic tests in captive red-footed tortoises (*Chelonoidis carbonaria*) in Salvador, northeast Brazil. *Veterinary Ophthalmology*, v. 18, n. 1, p. 46-52, 2015.
 29. ORIÁ, Arianne P.; OLIVEIRA, Augusto V. D.; PINNA, Monica H.; MARTINS FILHO, Emanuel F.; ESTRELA-LIMA, Alessandra; PEIXOTO, Tiago C.; SILVA, Roberta M. M.; SANTANA, Francisco O.; MENESES, Íris D. S.; REQUIÃO, Karina G.; OFRI, Ron. Ophthalmic diagnostic tests, orbital anatomy, and adnexal histology of the broad-snouted caiman (*Caiman latirostris*). *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-10, 2013. DOI:10.1111/vop.12115
 30. PELYCH, Lisa N.; SHELLABARGER, Wayne; VASSALLO, Marco; NOLAND, Elizabeth; SLEDGE, Dalen; AQUINO, Simon E. Ophthalmic findings in a captive population of Panamanian golden frogs: *Atelopus zeteki*. *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-10, 2019. DOI: 10.1111/vop.12609.
 31. PUMAROLA-SUÑÉ, José; SOLÁ-VICENS, Llorenç; SENÍS-VILALTA, Joaquín; CANALDA-SAHLIS, Carlos; BRAU-AGUADÉ, Esteban. Absorbency Properties of Different Brands of Standardized Endodontic Paper Points. *Journal of Endodontics*, v. 24, n. 12, p. 796-803, 1998.
 32. RAJAEI, Seyed M.; MOOD, Mahmoud A.; GHAFFARI, Mohammad S.; WILLIAMS, David L. Measurement of tear production using phenol red thread and standardized endodontic absorbent paper points in European pond turtles (*Emys orbicularis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 45, n. 4, p. 825-829, 2014.
 33. RENJINI, Thayyil R.; JAMES, Bindu; DEVADATHAN, Anil; NAIR, Minimol; SREEKUMAR, Arathi A.; GEORGE, Elizabeth. Comparative evaluation of absorbing capacity of standardised endodontic paper points: an in vitro study. *International Journal of Scientific Research*, v. 9, n. 11, 2020. DOI: 10.36106/ijsr.
 34. RICHARDS, Mary; TRBOLOVÁ, Alexandra. Reference values for the ophthalmic Schirmer tear test and the intraocular pressure in healthy chinchillas. *Folia Veterinaria*, v. 60, n. 3, p. 29-33, 2016. DOI: 10.1515/FV-2016-0025.

35. ROCHA, Eduardo M.; ALVES, Monica; RIOS, Jose D.; DARTT, Darlene A. The Aging Lacrimal Gland: Changes in Structure and Function. *The Ocular Surface*, v. 6, n. 4, p. 162-174, 2008. DOI:10.1016/s1542-0124(12)70177-5
36. SAKAI, Tamotsu. The mammalian Harderian gland: morphology, biochemistry, function and phylogeny. *Archives of Histology of Japan*, v. 44, p. 299-333, 1981.
37. SAYED, Mohammed R.; MOOD, Mahmoud A.; SADJADI, Reza; WILLIAMS, David L. Results of selected ophtalmix diagnostic tests for clinically normal Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *American Journal of Veterinary Research*, v. 77, n. 1, 2016.
38. SCHIRMER, Otto. Studien zur physiologie und pathologie der traneeab-sonderung und tranenabfuhr. *Graefes Archiv für Klinische und Experi-mentelle Ophthalmologie*, v. 56, p. 197-291, 1903.
39. SMITH, Richard S.; JOHN, Simon W. M.; NISHINA, Patsy M.; SUNDBERG, John P. *Systematic Evaluation of the Mouse Eye: Anatomy, Pathology, and Biomethods*. Boca Raton: CRC Press, 2002.
40. SOMMA, André T.; COIMBRA, Clarissa M.; LANGE, Rogério R.; MOORE, Bret A.; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. Reference values for selected ophthalmic diagnostic tests in two species of microchiroptera bats (*Artibeus lituratus* and *Anoura caudifer*). *Veterinary Ophthalmology*, p. 1-6, 2019. DOI: 10.1111/vop.12690.
41. SOMMA, André T.; LIMA, Leandro; LANGE, Rogério R.; TURNER-GIANNICO, Amália; MONTIANI-FERREIRA, Fabiano. The eye of the red-eared slider turtle: morphologic observations and reference values for selected ophthalmic diagnostic tests. *Veterinary Ophthalmology*, v. 18, n. 1, p. 61-70, 2015. DOI:10.1111/vop.12213.
42. STEWART, Phil; CHEN, Zhuo; FARLEY, William; OLMOS, Luis; PFLUGFELDER, Stephen C. Effect of experimental dry eye on tear sodium concentration in the mouse. *Eye & Contact Lens*, v. 31, p. 175-178, 2005.
43. TROST, Katrin; SKALICKY, Monika; NELL, Barbara. Schirmer tear test, phenol red thread tear test, eye blink frequency and corneal sensitivity in the guinea pig. *Veterinary Ophthalmology*, v. 10, n. 3, p. 143-146, 2007.
44. VASHISHT, Shweta; SINGH, Sumit. Evaluation of Phenol Red Thread test versus Schirmer test in dry eyes: A comparative study. *Int J Appl Basic Med Res*, v. 1, n. 1, p. 40-42, 2011. DOI: 10.4103/2229-516X.81979.

45. WHITE, James S.; GRUNDON, Rachel A.; HARDMAN, Chloe; O'REILLY, Amanda; STANLEY, Richard G. [Título não fornecido]. *Veterinary Ophthalmology*, [s.l.], p. 1-5, 2011. DOI:10.1111/j.1463-5224.2011.00974.x.
46. WILLIAMS, David L. Analysis of tear uptake by the Schirmer tear test strip in the canine eye. *Veterinary Ophthalmology*, v. 8, n. 5, p. 325-330, 2005.
47. WILLIAMS, David L. Ocular disease in rats: a review. *Veterinary Ophthalmology*, v. 5, n. 3, p. 183-191, 2002.
48. WILLIAMS, David. Rabbit and rodent ophthalmology. *European Journal of Companion Animal Practice*, v. 17, p. 242-252, 2007.
49. ZHU, Jianhua; INOMATA, Takenori; SHIH, Kendrick C.; OKUMURA, Yukihiro; FUJIO, Keishi; HUANG, Tina; NAGINO, Koji; AKASAKI, Yasusei; FUJIMOTO, Koichi; YANAGAWA, Akihiro; MIURA, Masahiro; MIDORIKAWA-INOMATA, Asako; HIROSAWA, Keita; KUWAHARA, Makoto; SHOKIROVA, Hlektra; EGUCHI, Akiko; MOROOKA, Yu; CHEN, Fred; MURAKAMI, Akira. Application of Animal Models in Interpreting Dry Eye Disease. *Front. Med*, v. 9, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.830592.