

Alterações do trato uveal associados à Erliquiose Monocítica Canina (EMC)

Uveal tract changes associated with Canine Monocytic Ehrlichiosis (CME)

Cambios en el tracto uveal asociados con la Erliquiosis Monocítica Canina (EMC)

Recebido: 04/02/2021 | Revisado: 07/02/2021 | Aceito: 10/02/2021 | Publicado: 18/02/2021

Jéssica Fontes Veloso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-0628>
Universidade Federal do Oeste da Bahia, Brasil
E-mail: jessica.veloso@ufob.edu.br

Leonardo Sauer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9013-0519>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: leosauer11@hotmail.com

Danilo Rocha de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4793-7338>
Universidade Federal do Oeste da Bahia, Brasil
E-mail: danielomelo.vet@gmail.com

Camila Fernanda Oliveira Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8894-8848>
Universidade Estadual de Santa Cruz, Brasil
E-mail: camila.f.o.andrade@gmail.com

Thais Nascimento de Andrade Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4517-7400>
Universidade Estadual de Santa Cruz, Brasil
E-mail: thaisnaoliveira@gmail.com

Deusdete da Conceição Gomes Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0928-0961>
Universidade Federal do Oeste da Bahia, Brasil
E-mail: deusdete.gomes@ufob.edu.br

Renata Santiago Alberto Carlos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-1824>
Universidade Estadual de Santa Cruz, Brasil
E-mail: rsacarlos@uesc.br

Resumo

A Erliquiose Monocítica Canina (EMC) é uma hemoparasitose de grande importância no cenário brasileiro, acometendo cães através da picada do carrapato vetor *Rhipicephalus sanguineus* infectado durante o repasto sanguíneo. Esta doença tem alta prevalência principalmente em âmbito nacional, causando altas taxas de morbidade e mortalidade. Alterações oftálmicas são consideradas de grande importância nos animais acometidos pois podem ser a única manifestação clínica da doença e causar cegueira permanente. Objetivou-se com este artigo abordar as principais alterações oftálmicas associadas à EMC, assim como sua fisiopatogenia, métodos diagnóstico, opções terapêuticas e prognóstico, visando o melhor entendimento desses sinais dentro da clínica médica de pequenos animais. Para tal, foi realizada uma revisão bibliográfica buscando estudos de correlação entre a EMC e as alterações oftálmicas em cães onde foi observado que a úvea é a porção mais acometida, por ser altamente vascularizada e imunossensível. Dessa forma, as consequências oftálmicas podem ser graves e permanentes quando o diagnóstico e o tratamento são tardios, e, portanto, essa atualização é de grande valia para os médicos veterinários que trabalham com a clínica geral de pequenos animais.

Palavras-chave: Uveíte; Glaucoma secundário; Vasculite.

Abstract

Canine Monocytic Ehrlichiosis (CME) is a disease caused by the bacterium *Ehrlichia canis*, transmitted through the bite of the tick *Rhipicephalus sanguineus* during blood meal. Infection with this bacterium is highly prevalent nationwide, causing high morbidity and mortality rates in domestic dogs. Ophthalmic changes are considered of great importance, as they can cause permanent blindness and may still be the only clinical manifestation of the disease. The objective of this paper is to approach the main ophthalmic changes associated with CME, as well as its pathophysiology, diagnostic methods, therapeutic options and prognosis, aiming a better understanding of these signs within the small animal internal medicine. A bibliographic review was carried out looking for correlation studies between CME and ophthalmic changes in dogs, where was observed that the uvea is the most affected structure because its tissue is highly vascularized and immunosensitive. The ophthalmic consequences in these animals can be

serious and permanent when the diagnosis and treatment are late, therefore knowledge in this area is of great value to veterinarians that work with the general practice of small animals.

Keywords: Uveitis; Secondary glaucoma; Vasculitis.

Resumen

La Ehrlichiosis Monocítica Canina (EMC) es una hemoparasitosis de gran importancia en el escenario brasileño, que afecta a los perros por la picadura de la garrapata vector *Rhipicephalus sanguineus* infectada durante la ingesta de sangre. Esta enfermedad tiene una alta prevalencia en Brasil, provocando altas tasas de morbilidad y mortalidad en perros domésticos. Los cambios oftálmicos se consideran de gran importancia en los animales afectados, ya que pueden causar ceguera permanente y pueden ser la única manifestación clínica de la enfermedad. El objetivo de este artículo fue abordar los principales cambios oftálmicos asociados a la EMC, así como su fisiopatología, métodos diagnósticos, opciones terapéuticas y pronóstico, buscando un mejor conocimiento de estos signos en la clínica médica de pequeños animales. Se realizó una revisión bibliográfica buscando estudios de correlación entre EMC y cambios oftálmicos en perros donde se observó que la úvea es la estructura oftálmica más afectada por ser altamente vascularizada e inmunosensible. Así, las consecuencias oftálmicas en estos animales pueden ser graves y permanente cuando el diagnóstico y el tratamiento no son los correctos, por lo que el conocimiento en esta área es de gran valor para los veterinarios que trabajan con la clínica de pequeños animales.

Palabras clave: Uveítis; Glaucoma secundário; Vasculitis.

1. Introdução

A Erliquiose Monocítica Canina (EMC) é uma hemoparasitose de grande importância na clínica médica de pequenos animais por possuir distribuição cosmopolita, com maior prevalência em regiões de clima tropical e subtropical, e apresenta elevada morbidade e mortalidade (Fonseca et al., 2013; Pereira et al., 2020; Pinto & Carvalho, 2013).

Os sinais clínicos da erliquiose canina são inespecíficos (Castro et al., 2004; Nakaghi et al., 2008), entretanto, achados laboratoriais como trombocitopenia e anemia, associados à sinais clínicos e histórico de presença de carrapatos auxiliam no diagnóstico presuntivo da doença quando na ausência de ferramentas diagnósticas mais específicas (Borin et al., 2009; Carlos et al., 2011; Guedes et al., 2015). Lesões oculares são comuns em cães acometidos por esta bactéria, podendo estar presentes em até 100% dos casos (Komnenou et al., 2007). Dentre as lesões oculares mais comuns são descritos: uveíte anterior, posterior, panuveíte (Komnenou et al., 2007; Massa et al., 2002; Oriá et al., 2008; Panciera et al., 2001) e o glaucoma secundário a uveíte (Oriá et al., 2008; Veloso et al., 2018).

Diante desse fato, é fundamental o conhecimento da correlação entre EMC e alterações oftálmicas na clínica médica de pequenos animais, principalmente para que os clínicos gerais possam incluir a avaliação oftálmica nos animais acometidos por *E. canis*. Dessa forma, será possível prevenir o agravamento dos sinais oftálmicos de forma a evitar o comprometimento permanente das estruturas oculares afetadas com consequentemente perda da função visual.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão literária realizada por meio de pesquisa bibliográfica qualitativa, compilando informações acerca das principais alterações oftálmicas associadas à EMC, a fisiopatogenia, métodos diagnóstico, opções terapêuticas e prognóstico, visando o melhor entendimento desses sinais dentro da clínica médica de pequenos animais. Para isso, foram utilizadas bases de dados indexadas como Scielo, Elsevier, Pubmed, Pubvet e Periódicos CAPES, considerando o período correspondente entre os anos de 2000 a 2020, tendo como base a metodologia descrita por Pereira et al. (2018).

3. Revisão de Literatura

3.1 Etiologia e epidemiologia da EMC

A *Ehrlichia canis* é uma espécie de bactéria gram-negativa pertencente a ordem Rickettsiales, família

Anaplasmataceae e gênero Ehrlichia, que infecta células hematopoiéticas maduras ou imaturas, preferencialmente do sistema fagocitário mononuclear, como monócitos e macrófagos. Apesar de serem descritas cinco espécies dentro deste gênero: *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. muris* e *E. ruminantium*, até o momento, somente a *E. canis* foi isolada em cães no Brasil (Mavromatis et al., 2006). Dentre estas espécies, três delas podem infectar humanos: a *E. chaffeensis*, *E. canis* e *E. ewingii*. A descoberta da *E. canis* como patógeno zoonótico tem demonstrado grande preocupação no âmbito da saúde pública por conta da proximidade dos cães com o ser humano e com o vetor (Bouza-Mora et al., 2017).

A *E. canis* tem sido reportada em cães de diversos países e regiões do mundo (Almazan et al., 2016; Aroch et al., 2018; Baneth et al., 2015; Pesapane et al., 2019). A prevalência se torna mais alta em regiões de clima tropical e subtropical devido à maior presença do vetor nestas áreas por questões de adaptação climática (Fonseca et al., 2013). Algumas prevalências foram descritas através de sorologia em diversas áreas do Brasil, sendo 42,5% dos cães de Cuiabá (Silva et al., 2010), 37,9% em cães da área urbana e 24,8% em cães da área rural do município de Monte Negro, estado de Rondônia (Aguiar et al., 2007), 35,6% em cães domiciliados dos distritos sanitários de Salvador, na Bahia (Souza et al., 2010), sendo também encontrado 32,7% no município de Ituberá, Bahia (Guedes et al., 2015) e 69,4% na região semi-árida do estado da Paraíba (Tanikawa et al., 2013). Através do diagnóstico molecular, no estado da Bahia, foram descritas prevalências de 7,8% (Carvalho et al., 2008), 11% (Carlos et al., 2011), e 25,6% (Guedes et al., 2015) na população canina avaliada, em São Paulo foi encontrada 27,6% de prevalência (Nakaghi et al., 2010), e no Rio de Janeiro 42,3% (Costa et al., 2019).

Em outros países as taxas de prevalência são diversas, entretanto, são suficientes para confirmar que a bactéria está distribuída mundialmente. Na Costa do Marfim e Gabão 80% dos cães foram positivos sorologicamente para *E. canis* (Roqueplo, 2009), na Nigéria com diagnóstico molecular detectou-se uma taxa de 22,9% da população de cães investigada como positivas para *E. canis* (Daramola et al., 2018), no Paquistão encontraram com a mesma técnica 28% de cães infectados (Malik et al., 2018), no estado de Sinaloa, México, foi descrito uma taxa de 70,4% em investigação sorológica (Sosa-Gutierrez et al., 2013), na Índia foi achado também por sorologia uma taxa de 19,1% (Mittal et al., 2017), na China foi relatada a prevalência de 12,1% através da técnica molecular (Mengfan et al., 2020), nos Estados Unidos verificou-se prevalência sorológica menor que 1%, podendo alcançar 15% em alguns estados do sul (Bowman et al., 2009).

A diferença nos valores de prevalência para infecção por *E. Canis* observadas entre os estados brasileiros podem estar relacionadas à maior capacidade de adaptação e reprodução dos carrapatos em climas quentes e úmidos em relação aos climas temperados (Labarthe et al., 2003). De qualquer forma, o alto índice dessa infecção torna a EMC uma das mais importantes doenças transmissíveis da clínica médica de pequenos animais (Aguiar, 2006).

3.2 Transmissão, patogenia e diagnóstico da EMC

A transmissão horizontal de *E. canis* se dá por diferentes espécies de carrapatos, entretanto, usualmente é transmitida pelo carrapato *Rhipicephalus sanguineus* no momento do repasto sanguíneo (Cohn, 2003). Uma vez inoculada, a bactéria penetra nas células mononucleares, se multiplica nos fagolissomos celulares, se desenvolvendo em corpúsculos iniciais e mórula (Santarém, 2003), que pode ser observada no esfregaço sanguíneo.

É considerada uma doença multissistêmica de sintomatologia complexa, variando a intensidade dos sinais clínicos de acordo com as fases: aguda, subclínica ou crônica. O período de incubação é de oito a 20 dias, e a fase aguda dura entre duas a quatro semanas (Aroch et al., 2013; Harrus et al., 2001; Santarém, 2003). Durante a fase aguda há elevada replicação do microrganismo nas células do sistema fagocitário mononuclear de linfonodos, baço e medula óssea, onde também ocorre o deslocamento das células infectadas para as margens dos pequenos vasos, o que causa vasculite com subsequente trombocitopenia (Aroch et al., 2013; Pinto & Carvalho, 2013), podendo acarretar hemorragias, inclusive intraoculares (Aroch et al, 2013).

A fase subclínica consiste em persistência de trombocitopenia, neutropenia e anemia (Aroch et al., 2013). A característica mais frequente desta fase são os elevados títulos de anticorpos, fato importante no surgimento da uveíte devido ao excesso de deposição de imunocomplexos no trato uveal (Harrus et al., 2001; Hendrix, 2013; Miller, 2013). Já a fase crônica é caracterizada pela presença do microrganismo intracelular, hiperglobulinemia e por supressão da medula óssea, o que resulta em pancitopenia, além de sangramentos espontâneos e infecção secundária (Aroch et al., 2013; Moreira et al., 2003; Mylonakis & Theodorou, 2017).

O diagnóstico da doença se dá por meio de associação das características clínico-epidemiológicas com o histórico do animal e resultados de exames hematológicos, sorológicos ou moleculares. No histórico é importante identificar se o animal reside ou esteve em regiões endêmicas e se houve contato prévio com o carrapato (Almosny & Massard, 2002; Harrus et al., 2002). O esfregaço sanguíneo caracteriza-se por um método direto considerado rápido, simples e de baixo custo (Almosny & Massard, 2002), entretanto, possui a desvantagem de apresentar frequentemente resultados falso negativos, uma vez que a visualização das mórulas no citoplasma de células mononucleares depende da carga parasitária, flutuação parasitêmica do microrganismo e da experiência do examinador (Harrus & Waner, 2011; Ueno et al., 2009).

A Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) e o Dot Elisa são as técnicas sorológicas mais empregadas para pesquisa de anticorpos anti-*E. canis*, porém não diferenciam a doença clínica da exposição prévia, o que pode resultar em falso positivos, uma vez que a predominância de formação de anticorpos ocorre na fase subclínica da doença (Nakaghi, 2004; Oliveira et al., 2000; Oriá et al., 2008; Silva et al., 2001). Com isto, as técnicas moleculares garantem maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico, por amplificarem o material genômico (DNA) da bactéria (Aguiar, 2006). A técnica molecular mais difundida é a nested-PCR, a qual possibilita detectar o agente nos primeiros dias da infecção, mesmo antes da formação de mórulas ou de soro conversão (Aguiar, 2006; Alves et al., 2002; Macieira et al., 2005; Nakaghi et al., 2004).

3.3 Trato uveal

O trato uveal contempla três estruturas intraoculares importantes: a íris, corpo ciliar e a coróide (Hendrix, 2013; Miller, 2013). A úvea anterior é composta pela íris e o corpo ciliar, enquanto a úvea posterior, contempla a coróide. A rica vascularização e a imunossensibilidade do trato uveal anterior faz com que esta estrutura seja mais acometida por processos inflamatórios (Hendrix, 2013; Miller, 2013). A íris possui uma abertura central (pupila) que funciona como um diafragma regulando a entrada de luz em direção à retina. Essa estrutura é responsável por separar através da pupila o espaço entre a córnea e a íris e entre a íris e a lente, denominando assim câmara anterior e posterior, respectivamente. Dois músculos são importantes para o entendimento das reações pupilares: o músculo dilatador da pupila (ação simpática) e o músculo constritor pupilar (ação parassimpática) (Miller, 2013). A região de encontro entre a margem ciliar da íris e a córnea é denominada de ângulo iridocorneano, que é responsável por drenar a maior porção do humor aquoso produzido pelo corpo ciliar (Miller, 2013; Samuelson, 2013).

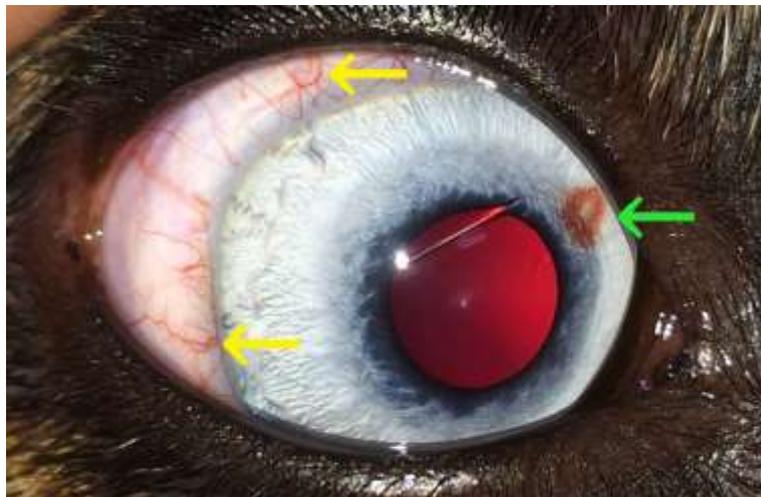
O corpo ciliar é localizado posteriormente a íris, e, é responsável pela produção do humor aquoso, substância responsável por nutrir, bem como remover metabólitos da lente anterior, da superfície interna da íris e da córnea posterior, além de desempenhar papel importante na manutenção da PIO e refração da luz (Miller, 2013). A coróide é a estrutura que compõe o trato uveal posterior, sua função é vascularização externa da retina além de participar dos processos de defesa imunitária do olho. É composto por tecido vascular que se une aos corpos ciliares e que recobre a retina com sua face anterior, por isso as relações fisiológicas e anatômicas entre ela e a retina são estreitas (Samuelson, 2013).

3.4 Epidemiologia das alterações por *E. canis* no trato uveal

É notável a frequência de alterações oftálmicas em cães infectados com *E. canis*. As mais comuns são: uveíte anterior,

posterior e panuveíte (Cullen & Webb, 2013; Komnenou et al., 2007; Massa et al., 2002; Miller, 2013; Oriá et al., 2008; Panciera et al., 2001; Trujillo Piso et al, 2019), glaucoma secundário a uveíte (Oriá et al., 2008; Veloso et al., 2018) e neurite óptica (Cullen & Webb, 2013; Leiva et al., 2005; Stiles, 2000; Trujillo Piso et al, 2019). Outros sinais oftálmicos que podem vir associados ou não à infecção pela *E. canis* são: ingurgitamento e tortuosidade dos vasos retinianos, descolamento de retina, cegueira, precipitados ceráticos, flare, rubeosis iridis, miose persistente, sinéquias, edema de córnea, hifema, hemorragias em íris (Figura 1) ou conjuntiva e congestão de vasos episclerais (Figura 1) (Aroch et al, 2013; Komnenou et al., 2007; Leiva et al., 2005; Oriá et al., 2008; Veloso et al., 2018).

Figura 1. Macrofotografia de olho de um cão atendido e diagnosticado com uveíte secundária a EMC no Serviço de Oftalmologia Veterinária do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Santa Cruz (HV/UESC), onde é possível verificar congestão de vasos episclerais (setas amarelas) e ponto hemorrágico na íris (seta verde).



Fonte: Autores (2021).

Em estudo realizado em Raleigh, capital do estado Carolina do Norte – Estados Unidos da América (EUA) foram analisadas as causas de 102 casos de uveíte em cães e, as doenças infecciosas foram responsáveis por 17,6% dos casos (Massa et al., 2002). Komnenou et al. (2007) avaliaram 90 cães que apresentavam alterações oftálmicas como queixa principal e foram positivos para *E. canis* através do dot-ELISA, onde em 30% desses animais os problemas oftálmicos foram os únicos sinais clínicos identificados. Todos apresentaram uveíte uni ou bilateral, e em alguns animais houve associação com ulceração corneana, esclerite necrótica, baixa produção de lágrima e celulite orbital primária.

Oriá e colaboradores em 2008 realizaram investigação sorológica por Imunofluorescência Indireta (RIFI) e por Dot-Blot ELISA (DBELIA) para *E. canis* em 51 cães portadores de uveíte e encontraram elevada prevalência, de 66,67% e 86,27%, respectivamente. Em outra investigação molecular através da nested-PCR de 66 animais com diagnóstico de uveíte bilateral, 35 (53%) apresentaram positividade para bactéria *E. canis* (Veloso et al., 2018). Ainda neste estudo feito por Veloso e colaboradores (2018), dos 69 olhos dos animais positivos avaliados, 57 (82,6%) olhos possuíam iridociclite, uveíte posterior ou panuveíte, enquanto 12 (17,4%) apresentavam glaucoma secundário a uveíte.

3.5 Patogenia e sinais clínicos da uveíte associada à EMC

A uveíte é a alteração inflamatória das estruturas do trato uveal, que pode ser diferenciada em anterior, posterior ou panuveíte, quando a íris e o corpo ciliar são acometidos, quando apenas a coróide está inflamada e quando as três estruturas apresentam sinais inflamatórios, respectivamente (Hendrix, 2013; Miller, 2013). Semelhante a qualquer inflamação, a uveíte

curça com três eventos básicos no meio intraocular: aumento do aporte sanguíneo; aumento da permeabilidade vascular; e, migração de células de defesa para o tecido afetado (Dalma-Weiszhausz & Dalma, 2002). A manifestação oftálmica mais comum relacionada a EMC é a uveíte, que está associada principalmente com vasculite e hemorragia ocular de uma ou diversas estruturas oculares (Figura 2) (Cullen & Webb, 2013; Hendrix, 2013). Devido à proximidade entre as várias partes da úvea, humor aquoso e vítreo, a uveíte frequentemente envolve muitas estruturas oculares, até mesmo a retina que se localiza adjacente a coróide, sem barreiras entre elas, de modo que também inflama junto (Hendrix, 2013; Miller, 2013).

Figura 2. Macrofotografia de olho de um cão atendido e diagnosticado com uveíte secundária a EMC no Serviço de Oftalmologia Veterinária do HV/UESC onde é possível verificar presença de hemorragia em conjuntiva (setas).



Fonte: Autores (2021).

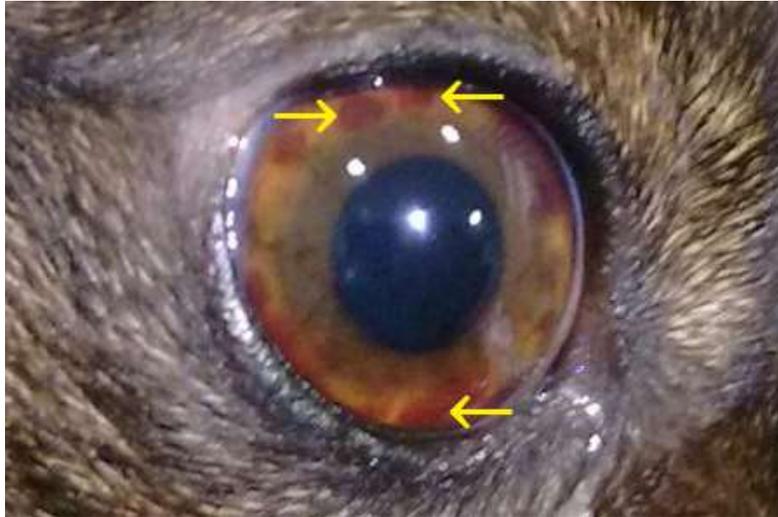
Parte das alterações oftálmicas apresentadas em doenças sistêmicas advém de doenças virais, bacterianas, micóticas, fúngicas, protozoárias e parasitárias (Hendrix, 2013; Miller, 2013). No caso específico da infecção pela bactéria *E. canis*, existem diversas etiopatogenias relatadas na literatura. Uma delas sugere que a presença do patógeno na circulação induz lesão ocular devido à alta presença de diversos tipos celulares em resposta a liberação de citocinas pró inflamatórias, que promovem a quimiotaxia de linfócitos T e B dos linfonodos regionais para a úvea (Silva, 2006), acarretando em uveíte.

Outro fator importante no surgimento da uveíte são os imunocomplexos, que devido ao depósito exacerbado em vasos sanguíneos intraoculares, aumenta a permeabilidade vascular e desestabiliza as barreiras hematooculares (Hendrix, 2013). Dessa forma, o influxo de células inflamatórias mononucleares no bulbo ocular acentua as lesões intraoculares, preferencialmente nas estruturas do trato uveal (Harris et al., 2001; Hendrix, 2013). A inflamação de estruturas intraoculares também é acentuada devido a ativação da cascata do ácido aracídico associado à lesão de membranas celulares, que aumentam as concentrações de prostaglandinas e dos leucotrienos. As prostaglandinas são consideradas mediadores importantes por causarem miose, hiperemia, alterar a permeabilidade vascular, romper a junção entre as células do epitélio não pigmentado do corpo ciliar e alterar a PIO (Miller, 2013). Da mesma forma ocorre com os leucotrienos, que parecem ter maior atividade de quimiotaxia celular comparativamente às prostaglandinas, sendo mais um mecanismo de migração celular na uveíte (Hendrix, 2013).

O grau de comprometimento oftálmico causado pela uveíte depende dos sinais clínicos locais apresentados, sendo os mais relatados: flare do humor aquoso, hiperemia conjuntival com ingurgitamento de vasos episclerais, edema de córnea, diminuição ou aumento secundário da PIO, alteração da coloração da íris (Figura 3), precipitados ceráticos, hifema, miose, dor, perda de visão e descolamento de retina (Cullen & Webb, 2013; Komnenou et al., 2007; Leiva et al., 2005; Massa et al., 2002;

Miller, 2013; Oriá et al., 2008; Panciera et al., 2001; Sainz et al, 2015; Stiles, 2000).

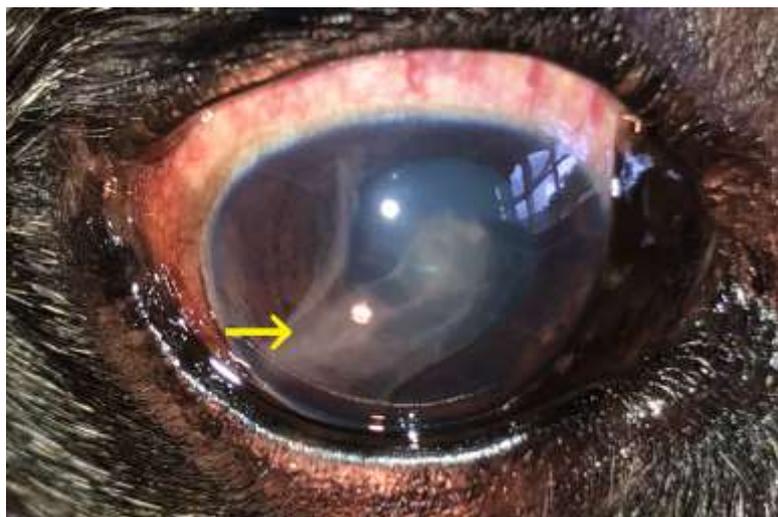
Figura 3. Macrofotografia de olho de um cão atendido e diagnosticado com uveíte secundária a EMC no Serviço de Oftalmologia Veterinária do HV/UESC onde nota-se alteração da coloração da íris (setas) causada pela presença de pontos hemorrágicos.



Fonte: Autores (2021).

O flare acontece decorrente da quebra da barreira hematoaquosa que promove acúmulo de proteínas e componentes celulares na câmara anterior o que acarreta turvação do humor aquoso (Miller, 2013). Desta mesma forma, em consequência da progressão da inflamação serosa inicial acentuada pelo aumento da permeabilidade vascular e entrada de fatores plasmáticos e inflamatórios à câmara anterior, pode favorecer a formação da fibrina (Figura 4) (Wilcok, 2013).

Figura 4. Macrofotografia de olho de um cão atendido e diagnosticado com uveíte secundária a EMC no Serviço de Oftalmologia Veterinária do HV/UESC onde uma intensa quantidade de fibrina em câmara anterior (seta) está presente.



Fonte: Autores (2021).

O edema corneano (Figura 5) ocorre devido ao aumento da permeabilidade endotelial da córnea e diminuição da ação da bomba iônica sódio-potássio ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$) que é responsável por garantir a transparência da córnea através de sua

devida hidratação (Hendrix 2013; Miller, 2013).

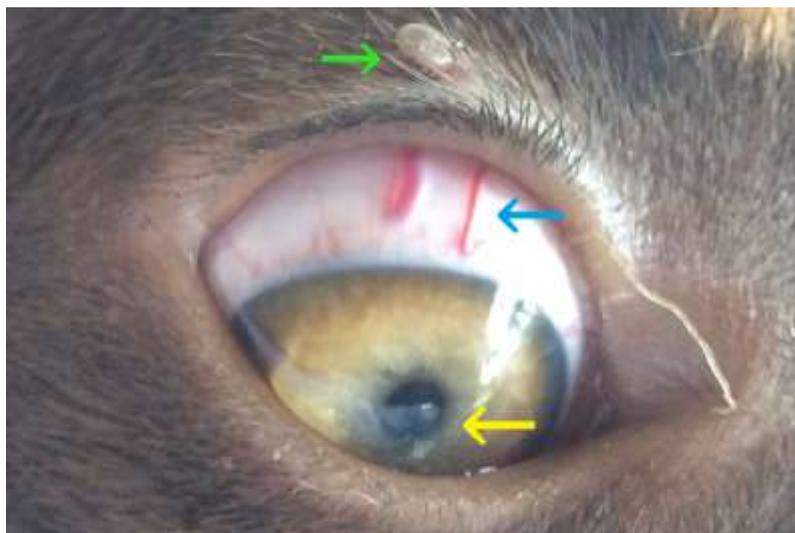
Figura 5. Macrofotografia de olho de um cão atendido e diagnosticado com uveíte secundária a EMC no Serviço de Oftalmologia Veterinária do HV/UESC onde é possível verificar a presença de edema difuso em córnea (seta).



Fonte: Autores (2021).

Os precipitados ceráticos ficam visíveis pois é caracterizado pelo acúmulo de células inflamatórias, debris, fibrina e pigmento da íris que se depositam no endotélio corneal durante injúria oftálmica (Miller, 2013). A miose (Figura 6) ocorre em resposta da presença de prostaglandinas agindo diretamente no músculo esfíncter da íris, contraindo-o através de espasmos dolorosos da musculatura do corpo ciliar (Hendrix 2013; Miller, 2013).

Figura 6. Macrofotografia de olho de um cão atendido e diagnosticado com uveíte secundária a EMC no Serviço de Oftalmologia Veterinária do HV/UESC onde a miose persistente (seta amarela) foi observada, além dos vasos episclerais ingurgitados (seta azul) e da presença do carrapato vetor (seta verde).



Fonte: Autores (2021).

Já a diminuição da PIO é um importante sinal clínico, por muitas vezes precoce, da presença de uveíte aguda ou subaguda. Os mecanismos propostos para esta alteração envolvem tanto a diminuição da produção do humor aquoso devido à

quebra da barreira hematoaquosa, quanto o aumento do fluxo uveo-escleral mediado em parte pela presença das prostaglandinas (Miller, 2013). Nos casos crônicos da uveíte juntamente com a infecção sistêmica, a fibrose ou atrofia do corpo ciliar levam a hipotonia ocular devido à diminuição da sua função secretora. Esta disfunção do corpo ciliar juntamente com hipotonia pode resultar em atrofia do globo ocular (*phthisis bulbi*) (Hendrix, 2013; Miller, 2013).

A presença de glaucoma (Figura 7) em cães com EMC está associada aos casos de uveíte crônica não tratada corretamente ou não diagnosticada, que podem causar acúmulo de debris celulares do processo inflamatório no ângulo iridocorneano e secundariamente obstruir a rede trabecular durante o fluxo de absorção do humor aquoso, favorecendo o aumento da pressão intraocular (Hendrix, 2013; Miller, 2013).

Figura 7. Macrofotografia de um cão atendido com queixa oftálmica de cegueira total, e, posteriormente, diagnosticado com glaucoma secundário a uveíte no Serviço de Oftalmologia Veterinária do HV/UESC, além de estar acometido pela EMC.



Fonte: Autores (2021).

Sinais clínicos hemorrágicos da uveíte possuem poucos mecanismos compreendidos até então, sendo o mais compreendido que eles ocorram devido à trombocitopenia presente na EMC que varia de leve a severa intensidade e promove sangramentos em estruturas oftálmicas (Aroch et al., 2013; Miller, 2013). Além disso, pode ser exacerbado devido à liberação, por monócitos infectados, de fatores de inibição da migração plaquetária, que alteram a hemodinâmica, reduzindo o fator 3 da cascata de coagulação, bem como reduzindo o poder de aderência das plaquetas ao endotélio vascular lesado (Cullen & Webb, 2013).

Sugere-se que outro fator importante é que durante a doença sistêmica há uma resposta ao aumento da concentração de gamaglobulina sérica (gamopatia monoclonal) que leva a hiperviscosidade sérica, e por consequência favorece ainda mais a tendência a sangramento por interferir fisicamente nas plaquetas e nos fatores de coagulação sanguínea ao causarem injúrias no endotélio vascular sanguíneo e estase venosa (Cullen & Webb, 2013). As alterações oculares consequentes da hiperviscosidade incluem dilatação dos vasos sanguíneos da retina, apresentando tortuosidades, hifema (Figura 8), sangramento na íris e na câmara posterior, e descolamento de retina (Harrus & Waner, 2011).

Figura 8. Macrofotografia de olho de um cão atendido e diagnosticado com uveíte secundária a EMC no Serviço de Oftalmologia Veterinária do HV/UESC que apresentava sangramento em câmara anterior (hifema) (seta).



Fonte: Autores (2021).

3.6 Tratamento

Para qualquer alteração clínica, seja oftálmica ou não, que tenha origem de doença infecciosa sistêmica, o princípio básico do sucesso da terapia é remover a causa base. Sendo a causa base a presença da bactéria *E. canis*, primordialmente deve-se instituir a terapia com o antimicrobiano a base de Doxiciclina na dose de 5 – 10 mg/kg, uma ou duas vezes ao dia, bem como as outras medicações de suporte que vão ser necessárias a depender do quadro clínico geral do animal (Cullen & Webb, 2013; Stiles, 2000).

Quando diagnosticada uveíte é essencial instituição de terapia anti-inflamatória, sendo a classe dos corticosteroides a melhor escolha quando comparada com os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (Cullen & Webb, 2013; Miller, 2013; Rankin, 2013). Os corticoides atuam inibindo as vias da ciclooxigenase e da lipoxigenase, enquanto os AINEs inibem apenas a primeira delas. O objetivo ao inibir estas vias é diminuir a exsudação celular e fibrinosa, a liberação de mediadores inflamatórios, incluindo as prostaglandinas, diminuir a neovascularização pós-inflamatória e reduzir reações imunológicas mediadas por células, diminuindo a produção de anticorpos e estabilizando as membranas lisossomais (Maggs, 2013; Miller, 2013; Rankin, 2013).

A escolha da via de administração do corticoide seja ela tópica, intraocular ou sistêmica irá depender do quadro oftálmico e sistêmico do animal (Maini, 2016). Entretanto, a via sistêmica deve ser instituída com cautela nestes casos, uma vez que ele pode promover imunossupressão do animal, agravando a doença de base existente (Maini, 2016). Ao mesmo tempo que, as vias tópicas de aplicação costumam não atingir a concentração terapêutica adequada quando a uveíte acomete segmento posterior, e, é contraindicada quando se tem ulcera de córnea (Cullen & Webb, 2013; Maggs, 2013; Miller, 2013; Rankin, 2013). Portanto, após avaliação de risco versus benefício, pode ser instituída a prednisona ou prednisolona sistêmica com dose de 0,25 a 2 mg/kg por dia a cada 12 ou 24 horas, ou dexametasona 0,25 a 1 mg/animal a cada 24 horas (Hendrix, 2013; Miller, 2013).

Dentre as opções de corticosteroide tópico oftálmico tem-se: o acetato de prednisolona a 1% que é o colírio mais prescrito devido a disponibilidade no mercado e apresentar efeito considerado ótimo; e a dexametasona 0,1%. Em estudo experimental a prednisolona apresentou melhores resultados que a dexametasona em estabilizar a barreira hematoaquosa (Hendrix, 2013; Maggs, 2013; Rankin, 2013). A frequência de aplicação do corticosteroide vai estar atrelada a escolha da via de aplicação e ambas devem ser definidas de acordo com o grau de inflamação do olho e condição sistêmica do animal

(Hendrix 2013; Miller, 2013).

De acordo com Miller (2013) podem ser instituídos os seguintes protocolos anti-inflamatórios: I) para uveíte leve (que apresente apenas hiperemia conjuntival leve, ausência ou presença de flare do humor aquoso em baixa intensidade, com ou sem miose persistente) pode ser usada a dexametasona 0,1% ou acetato de prednisolona 1% a cada 6 a 12 horas; II) para uveíte moderada (com hiperemia conjuntival moderada, presença de flare, PIO normal ou diminuída, com ou sem miose persistente) as mesmas opções de colírio podem ser utilizadas porém a cada 4 ou 6 horas em associação com a prednisona sistêmica 0,25 mg/kg via oral; III) para uveíte severa (com alta intensidade de hiperemia conjuntival, flare, fibrina, hipópio, com ou sem miose) ambas opções de colírio, quando possível, podem ser utilizadas a cada 1 ou 4 horas em associação com a prednisona sistêmica na dose de 1 mg/kg por via oral, e, pode-se considerar a administração única subconjuntival de acetato de triancinolona 1 a 2 mg/olho.

Os AINEs eventualmente podem ser utilizados por aliviar os sinais de uveíte (Pereira, 2016; Rankin, 2013). Podem ser associados aos corticosteroides para potencialização do resultado, mas devem ser utilizados com cautela quando há contraindicação do emprego de corticosteroides (Hendrix, 2013; Rankin, 2013). É importante salientar que nas uveítes ocasionadas pela EMC, o emprego de AINE na terapêutica apresenta elevado risco de sangramento, visto que essa doença infecciosa promove alterações hematológicas importantes, como trombocitopenia, devendo ser bem avaliado seu uso. Tal fato se deve às características já conhecidas dessa classe de fármacos na inibição da hemostasia primária pela diminuição da síntese de tromboxano-A2 e redução da agregação plaquetária (Zanuzzo et al, 2015).

Existem poucas indicações para o uso de antibióticos tópicos no tratamento da uveíte secundária a EMC, uma vez que o tratamento oral para combate da bactéria trata-se de um antibiótico a base de doxiciclina (Hendrix, 2013; Miller, 2013). Além disso, a terapia antimicrobiana tópica nestes casos é usada principalmente para controlar a infecção bacteriana de úlceras da córnea que podem estar presentes simultaneamente com a uveíte anterior. Ou, caso ocorra a ulceração durante a terapia com corticosteroides tópicos, que deve ser descontinuado e iniciado o tratamento para a cicatrização da lesão (Hendrix, 2013).

Os agentes parassimpatolíticos são importantes no tratamento da uveíte, mesmo secundária a EMC por sua característica de causar midríase e cicloplegia, e, os fármacos mais empregados são Atropina 1% e Tropicamida 1% (Herring, 2013). A Tropicamida possui menor potência, início mais rápido e duração de ação mais curta do que a Atropina. Ela é amplamente utilizada para exame intraocular, no entanto, também pode ser usada quando a midríase e cicloplegia prolongadas (observadas com uso da atropina) podem aumentar o risco de efeitos adversos relacionados ao aumento da PIO (Maggs, 2013). O objetivo é paralisar a musculatura da íris (iridoplegia) e do corpo ciliar (cicloplegia), uma vez que a dor intraocular é derivada principalmente do espasmo muscular destas estruturas durante o processo inflamatório (Herring, 2013; Maggs, 2013). Além disso, com a dilatação da pupila, diminui o contato entre a íris e o cristalino, minimizando assim a probabilidade de formação de sinéquias posteriores bem como a possibilidade de oclusão da pupila resultando em perda de visão (Hendrix, 2013; Maggs, 2013).

Nas alterações de cunho hemorrágico em retina, câmara anterior ou qualquer outra estrutura intraocular, além da remoção da causa principal com a instituição da terapia antimicrobiana sistêmica correta para o caso da EMC, a atropina a 1% apesar de controversa para esses casos, pode ser indicada inicialmente para reduzir as possibilidades de sinéquias e para estabilizar a barreira hematoaquosa pois ela bloqueia os efeitos da acetilcolina que causa vasodilatação (Gharaibeh et al., 2019; Herring, 2013; Walton et al., 2002). Entretanto, deve ser utilizado com cautela e por um período inicial, pois há riscos de ocorrer um aumento na PIO de forma aguda. O corticosteroide tópico também reduz a incidência de novos sangramentos (Brandt & Haug, 2001; Hendrix, 2013; Walton et al., 2002).

Quando o hifema é extenso, para reduzir os riscos de elevação da PIO e conseqüente glaucoma devido a oclusão da malha trabecular por coágulos, células inflamatórias e debris de eritrócitos, pode ser realizada a injeção intracameral de

ativador de plasminogênio tecidual (TPA) (Hendrix, 2013). Ele favorece a rápida dissolução do sangue ou da fibrina, mas não deve ser aplicado se ainda há grande possibilidade de sangramento recorrente como nos casos da EMC não tratada. Além disso, se controlados os distúrbios plaquetários advindos da infecção, o próprio organismo irá eventualmente absorver esse conteúdo hemorrágico (Hendrix, 2013; Walton et al., 2002).

O glaucoma secundário, quando instalado, traz sérias sequelas para o animal além de dificultar o tratamento do quadro clínico oftálmico (Hendrix, 2013). Quanto mais alta for a PIO e quanto mais tempo ela permanecer aumentada, menor será a chance da visão ser restaurada; sugere-se que 24 a 72 horas de PIO elevada resulte em perda irreversível da visão (Maggs, 2013). Tratando-se de uma moléstia que causa elevada dor e promover mais desestabilização das barreiras hematócualares, esta situação torna o prognóstico complexo. No tratamento agentes parassimpatolíticos são contraindicados e é necessária a instituição de terapia antiglaucomatosa preferencialmente com fármacos inibidores da anidrase carbônica (IAC) ou bloqueador β -adrenérgico (Cawrse et al., 2001; Maggs, 2013; Plummer et al., 2013). A classe dos análogos da prostaglandina deve ser evitada em glaucoma secundário a uveíte. Os IAC reduzem a produção de humor aquoso em até 50%, diminuindo assim a PIO e sendo úteis no tratamento de glaucoma agudo e no controle da PIO a longo prazo em cães. Nesta classe de fármaco são mais indicados a Dorzolamida tópica 2% a cada 8 horas, a Brinzolamida 1% a cada 8 horas, ou mesmo a associação entre a Dorzolamida 2% com o Timolol a 0,5%, um bloqueador β -adrenérgico, a cada 12 horas (Cawrse et al., 2001; Gelatt & Mackay, 2001; Plummer et al., 2006; Plummer et al., 2013). A classe de fármacos que compreende o Timolol, também compreende o Betaxolol, e, reduz a PIO por reduzir o fluxo sanguíneo no corpo ciliar, entretanto, por se tratar de um β -bloqueador é importante ser evitado em animais portadores de doenças cardíacas e/ou respiratórias (Plummer et al., 2013).

4. Considerações Finais

A presença de alterações oftálmicas, principalmente bilaterais, devem despertar no clínico de pequenos animais a necessidade de investigação de doenças sistêmicas, como a EMC, sobretudo em locais endêmicos. Outrossim, com o diagnóstico presuntivo de EMC devem ser investigadas alterações oftálmicas de forma a evitar a progressão da doença ocular e consequentes danos e sequelas no sistema visual.

Por fim, em futuros estudos sugere-se que outras doenças de origem infecciosa possam ser exploradas quanto à possibilidade de alterações oftálmicas, uma vez que o Brasil é um país com alta prevalência de doenças deste cunho na população canina, como por exemplo a Leishmaniose. Ademais, que busquem elucidar o papel de outras estruturas oftálmicas, além da úvea, quanto a capacidade de resposta em situações de doenças sistêmicas.

Referências

- Aguiar, DM (2006). Aspectos epidemiológicos da erliquiose canina no Brasil. (Tese de Doutorado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, SP, Brasil.
- Aguiar, D. M., Cavalcante, G. T., Pinter, A., Gennari, S. M., Camargo, L. M. A. & Labruna, M. B. (2007). Prevalence of *Ehrlichia canis* (Rickettsiales: Anaplasmataceae) in dogs and *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) ticks from Brazil. *Journal of Medical Entomology*, 44, 126–132.
- Almazán, C., González-Álvarez, V. H., Mera, I. G. F., Cabezas-Cruz, A., Rodríguez-Martínez, R. & de La Fuente, J. (2016). Molecular identification and characterization of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs in Mexico. *Ticks Tick Borne Diseases*, 7 (2), 276–283.
- Almosny, N. R. P. & Massard, C. L. (2002). Erliquiose em pequenos animais domésticos e como zoonose. In: N. R. P. Almosny. Hemoparasitoses em pequenos animais domésticos e como zoonoses (pp. 13-56). Rio de Janeiro: L. F. livros.
- Alves, L. M., Chaves, N. S. T., Linhares, G. F. C., Correa, W. G., Martins, A. P. & Mendonça, A. C. (2002) Comparação das técnicas da reação em cadeia da polimerase (PCR) e do esfregaço sanguíneo para o diagnóstico de *Ehrlichia canis*. *Anais do Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária*, 29, Gramado, RS, Brasil.
- Aroch, I., Baneth, G., Salant, H., Nachum-Biala, Y., Berkowitz, A., Shamir, M. & Chai, O (2018). *Neospora caninum* and *Ehrlichia canis* co-infection in a dog with meningoencephalitis. *Veterinary clinical pathology*, 147 (2), 289–293.

- Aroch, I., Ofri, R & Sutton, G. A. (2013). Ocular Manifestations of Systemic Diseases. In: D. J. Maggs, P. E. Miller, Ofri, R. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology (5 ed., pp. 394 – 436). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.
- Baneth, G., Harrus, S., Gal, A. & Aroch, I. Canine vector-borne co-infections *Ehrlichia canis* and *Hepatozoon canis* in the same host monocytes. *Veterinary parasitology*, 208 (1-2), 30–34.
- Baneth, G., Harrus, S., Gal A. & Aroch I. (2015). Canine vector-borne co-infections *Ehrlichia canis* and *Hepatozoon canis* in the same host monocytes. *Veterinary parasitology*, 208 (1-2), 30–34.
- Borin, S., Crivelenti, L. Z. & Ferreira, F. A. (2009). Aspectos epidemiológicos, clínicos e hematológicos de 251 cães portadores de mórula de *Ehrlichia* spp. naturalmente infectados. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 61, 566-571.
- Bouza-Mora, L., Dolz, G., Solórzano-Morales, A., Romero-Zuñiga, J. J., Salazar-Sánchez, L., Labruna, M. B. & Aguiar, D. M. (2017). Novel genotype of *Ehrlichia canis* detected in samples of human blood bank donors in Costa Rica. *Ticks Tick Borne Diseases*, 8(1), 36–40.
- Bowman, D., Little, S. E., Lorentzen, L., Shields, J., Sullivan, M. P. & Carlin, E. P. (2009). Prevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: results of a national clinic-based serologic survey. *Veterinary parasitology*, 160 (1-2), 138-148.
- Brandt, M. T. & Haug, R. H. (2001). Traumatic hyphema: a comprehensive review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 59 (12), 1462–1470.
- Carlos, R. S. A., Carvalho, F. S., Wenceslau, A. A., Almosny, N. R. P. & Albuquerque, G. R. (2011). Risk Factors and clinical disorders of canine ehrlichiosis in the South of Bahia, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 20 (3), 210-214.
- Carvalho, F. S., Wenceslau, A. A., Carlos, R. S. A. & Albuquerque, G. R. (2008). Epidemiologic and molecular study of *Ehrlichia canis* in dogs in Bahia, Brazil. *Genetics and Molecular Research*, 7, 657-662.
- Castro, M., Machado, R., Aquino, L., Alessi, A & Costa, M. T. (2004). Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. *Veterinary Parasitology*, 119, 73–86.
- Cawrse, M. A., Ward, M. A. & Hendrix, D. V. H. (2001). Effects of topical application of a 2% solution of dorzolamide on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 62, 859–863.
- Cohn, L. A. (2003). Ehrlichiosis and related infections. *The Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33, 863-884.
- Costa, R. L., Paulino, P. G., Silva, C. B., Vitari, G. L. V., Peixoto, M. P., Abreu, A. P. M., Santos, H. A. & Massard, C. L. (2019). Molecular characterization of *Ehrlichia canis* from naturally infected dogs from the state of Rio de Janeiro. *Brazilian Journal of Microbiology*, 50 (1), 1-12.
- Cullen, C. L. & Webb, A. A. (2013). Ocular Manifestations of Systemic Disease. In: K. N. Gelatt, B. C. Gilger & T. J. Kern. *Veterinary Ophthalmology* (5 ed., pp.1807 – 2101). Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- Dalma-weiszhausz, J. & Dalma, A. (2002). The uvea in ocular trauma. *Ophthalmology Clinics of North America*, 15 (2), 205–213.
- Daramola, O. O., Takeet, M. I., Oyewusi, I. K., Oyekunle, M. A. & Talabi A. O. (2018). Detection and molecular characterisation of *Ehrlichia canis* in naturally infected dogs in southwest Nigeria. *Acta Veterinaria Hungarica*, 66 (1), 85–95.
- Fonseca, J. P., Hirsch, C. & Guimarães, A. M. (2013). Erliquiose monocítica canina: epidemiologia, imunopatogênese e diagnóstico. *PUBVET*, 7 (8), art. 1529.
- Gelatt, K. N. & MacKay, E. O. (2001). Changes in intraocular pressure associated with topical dorzolamide and oral methazolamide in glaucomatous dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 4, 61–67.
- Gharaibeh, A., Savage, H. I., Scherer, R. W., Goldberg, M. F. & Lindsley, K. (2019). Medical interventions for traumatic hyphema (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, 1–106.
- Guedes, P. E. B., Oliveira, T. N. A., Carvalho, F. S., Carlos, R. S. A., Albuquerque, G. R., Munhoz, A. D., Wenceslau, A. A. & Silva, F. L. (2015). Canine ehrlichiosis: prevalence and epidemiology in northeast Brazil. *Brazilian Journal Veterinary Parasitology*, 24 (3), 115-121.
- Harrus, S. & Waner, T. (2011). Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview. *The Veterinary Journal*, 187 (3), 292-296.
- Harrus, S., Alleman, A. R., Bark, H., Mahan, S. M. & Waner, T. (2002). Comparison of threeenzyme-linked immunosorbant assays with the indirect immune fluorescent antibody test for the diagnosis of canine infection with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Microbiology*, 86, 361-368.
- Harrus, S., Day, M. J., Waner, T. & Bark, H. (2001). Presence of immune-complexes, and absence of antinuclear antibodies, in sera of dogs naturally and infected with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Microbiology*, 83 (4), 343-349.
- Hendrix, D. V. H. (2013). Disease and surgery of the canine anterior uvea. In: K. N. Gelatt, B. C. Gilger & T. J. Kern. *Veterinary Ophthalmology* (5 ed., pp.1146-1198). Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- Herring, I. P. (2013). Clinical Pharmacology and Therapeutics. Part 4: Mydriatics/Cycloplegics, Anesthetics, and Tear Substitutes and Stimulators. In: K. N. Gelatt, B. C. Gilger & T. J. Kern. *Veterinary Ophthalmology* (5 ed., pp. 423-434). Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- Kommenou, A. A., Mylonakis, M. E., Kouti, V., Tendoma, L., Leontides, L., Skountzou, E., Dessiris, A., Koutinas, AF & Ofri, R (2007). Ocular manifestations of natural canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study of 90 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 10 (3), 137-142.
- Labarthe, N., Pereira, M. C., Barbarini, O., McKee, W., Coimbra, CA & Hoskins, J (2003). Serologic Prevalence of *Dirofilaria immitis*, *Ehrlichia canis*, and *Borrelia burgdorferi* Infections in Brazil. *Veterinary Therapeutics*, 4, 67-75.

- Leiva M., Naranjo, C. & Peña, M. T. (2005). Ocular signs of canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study in dogs from Barcelona, Spain. *VetOphthalmol*, 8, 387-393.
- Macieira, D. B., Messick, J. B., Cerqueira, A. M., Linhares, G. F. C., Freire, I. M. A., Almeida, N. K. O. & Almosny, N. R. P. (2005). Prevalence of *Ehrlichia canis* infection in thrombocytopenic dogs from Rio de Janeiro, Brazil. *Veterinary Clinical Pathology*, 34 (1), 44-48.
- Maggs, D. J. (2013). Ocular Pharmacology and Therapeutics. In: D. J. Maggs, P. E. Miller, R. Ofri. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology* (5 ed., pp. 27 – 59). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.
- Maini, S. (2016). Canine anterior uveitis. *Companion Animal*, 21 (3), 156-164.
- Malik, M. I., Qamar, M., Ain, Q., Hussain, M. F., Dahmani, M., Ayaz, M., Mahmood, A. K., Davoust, B., Shaikh, R. S. & Iqbal, F. (2018). Molecular detection of *Ehrlichia canis* in dogs from three districts in Punjab (Pakistan). *Veterinary medicine and science*, 4 (2), 126-132.
- Massa, K. L., Gilger, B. C., Miller, T. L. & Davidson, M. G. (2002). Causes of uveitis in dogs: 102 cases (1989-2000). *Veterinary Ophthalmology*, v. 5, n. 2, p. 93-98.
- Mavromatis, K., Doyle, C. K., Lykidis, A., Ivanova, N., Francino, M. P., Chain, P., Shin, M., Malfatti, S., Larimer, F., Copeland, A., Detter, J. C., Land, M., Richardson, P. M., Yu XJ., Walker, D. H., McBride, J. W & Kyrpides, N. C. (2006). The genome of the obligately intracellular bacterium *Ehrlichia canis* reveals themes of complex membrane structure and immune evasion strategies. *Journal of bacteriology*, 188 (11), 4015–4023.
- Mengfan, Q., Lixia, W., Ying, L., Yan, R., Kuojun, C., Jinsheng, Z., Zaichao, Z., Weiwei, Y., Yelong, P., Xuepeng, C., Chongyang, L., Jun, Q. & Qingling, M. (2020). Molecular detection and genetic variability of *Ehrlichia canis* in pet dogs in Xinjiang, China. *Veterinary world*, 13 (5), 916–922.
- Miller, PE (2013). Uvea. In: D. J. Maggs, P. E. Miller & R. Ofri. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology* (5 ed., pp. 220 – 246). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.
- Mittal, M., Kundu, K., Chakravarti, S., Mohapatra, J. K., Nehra, K., Sinha, V. K., Sanjeeth, B. S., Churamani, C. P. & Kumar, A. (2017). Canine Monocytic Ehrlichiosis among working dogs of organised kennels in India: a comprehensive analysis of clinic-pathology, serological and molecular epidemiological approach. *Preventive veterinary medicine*, 147, 26-33.
- Moreira, S. M., Bastos, C. V., Araújo, R. B., Santos, M. & Passos, L. M. F. (2003). Retrospective study (1998-2001) on canine ehrlichiosis in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 55, 141-147.
- Mylonakis, M. E. & Theodorou, K. N. (2017). Canine monocytic ehrlichiosis: an update on diagnosis and treatment. *Acta Veterinaria*, 67 (3), 299-317.
- Nakaghi, A., Machado, R., Costa, M. T., André, M. R. & Baldani, C (2008). Canine ehrlichiosis: clinical, hematological, serological and molecular aspects. *Ciência Rural*, 38, 766–770.
- Nakaghi, A. C. H. (2004). Estudo comparativo entre métodos de diagnostico direto e indireto de *Ehrlichia canis* em cães com suspeita clínica de erliquiose (Dissertação de mestrado em Medicina Veterinária – Área de concentração: Patologia Animal). FCAV/UNESP. Jabcaticabal, SP, Brasil.
- Nakaghi, A. C. H., Machado, R. Z., Ferro, J., Labruna, M. B., Chryssafidis, A. L., André, M. R. & Baldani, C. D. (2010). Sensitivity evaluation of a single-step PCR assay using *Ehrlichia canis* p28 gene as a target and its application in diagnosis of canine ehrlichiosis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*. 19 (2), 75-79.
- Nakaghi, A. C. H., Machado, R. Z., Ferro, J., Labruna, M. B., Chryssafidis, A. L., André, M. R. & Baldani, C. D. (2010). Sensitivity evaluation of a single-step PCR assay using *Ehrlichia canis* p28 gene as a target and its application in diagnosis of canine ehrlichiosis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 19(2), 75-79.
- Oliveira, D., Nishimori, C. T., Costa, M. T., Machado, R. Z. & Castro, M. B. (2000). Detecção de anticorpos anti-*Ehrlichia canis* em cães naturalmente infectados, através do “DOT-ELISA”. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 9 (1), 1-6.
- Oriá, A. P., Dórea Neto, F. A., Machado, R. Z., Santana, A. E., Guerra, J. L., Silva, V. L. D. & L. A. U. S, J. L. (2008). Ophthalmic, hematologic, serologic and histologic findings in dogs with suspected *Ehrlichia canis* infection. *Veterinary Ophthalmology*, 15 (2), 94-97.
- Panciera, R. J., Ewing, S. A. & Confer, A. W. (2001). Ocular histopathology of ehrlichial infections in the dog. *Veterinary Pathology*, 38, 43-46.
- Pereira, E. L., Bezerra, K. P. G., Oliveira, E. L., Silva, R. M. N. & Souza, A. P. (2020). Avaliação da pressão intraocular (PIO) e da pressão arterial de cães portadores de *Ehrlichia canis*. *Brazilian Applied Science Review*, 4 (6), 3435-3447.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_MetodologiaPesquisaCientifica.pdf?sequence=1.
- Pereira, F. Q. (2016). Repercussões no epitélio corneano e sistêmicas do uso tópico ocular de cetorolaco de trometamina e diclofenaco sódico em coelhos da raça Nova Zelândia (Tese de Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, RS, Brasil.
- Pesapane, R., Foley, J., Thomas, R. & Castro, L. R. (2019). Molecular detection and characterization of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs from northern Colombia. *Veterinary microbiology*, 233 (5), 184–189.
- Pinto, A. B. T. & Carvalho, C. B. (2013). Oftalmopatias na erliquiose monocítica canina. *Jornal Brasileiro de Ciência Animal*, 6 (12), 442-452.
- Plummer, C. E., MacKay, E. O. & Gelatt, K. N. (2006). Comparison of the effects of topical administration of a fixed combination of dorzolamide-timolol to monotherapy with timolol or dorzolamide on IOP, pupil size, and heart rate in glaucomatous dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 9, 245–249.

- Plummer, C. E., Regnier, A. & Gelatt, K. N. (2013). The Canine Glaucomas. In: K. N. Gelatt, B. C. Gilger & T. J. Kern. *Veterinary Ophthalmology* (5 ed., pp. 1050-1145). Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- Rankin, A. (2013). Clinical Pharmacology and Therapeutics. Part 3: Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: K. N. Gelatt, B. C. Gilger & T. J. Kern. *Veterinary Ophthalmology* (5 ed., pp. 407-422). Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- Roqueplo, C., Cheminel, V., Bourry, O., Gomez, J., Prévosto, J. M., Parzy, D. & Davoust, B. (2009). Canine ehrlichiosis in the Ivory Coast and Gabon: alteration of biochemical blood parameters based on *Ehrlichia canis* serology. *Clinical Microbiology and Infection*, 15, 41-42.
- Sainz, Á., Roura, X., Miró, G., Estrada-Peña, A., Kohn, B., Harrus, S & Solano-Gallego, L (2015). Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & Vectors*, 8 (1), 1-20.
- Samuelson, D. A. (2013). Disease and surgery of the canine anterior uvea. In: K. N. Gelatt, B. C. Gilger & T. J. Kern. *Veterinary Ophthalmology* (5 ed., pp. 39-170), Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- Santarém, V. A. (2003). Achados epidemiológicos, clínicos e hematológicos e comparação de técnicas para diagnóstico de *Ehrlichia canis* (Tese de doutorado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho", Botucatu, SP, Brasil.
- Silva, J. N., Almeida, A. B. P. F., Sorte, E. C. B., Freitas, A. G., Santos, G. F., Aguiar, D. M. & Sousa, V. R. F. (2010). Seroprevalence anti-*Ehrlichia canis* antibodies in dogs of Cuiabá, Mato Grosso. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 19 (2), 108-111.
- Silva, V. L. D. (2001). Avaliação das alterações hematológicas e dos aspectos citológicos e histopatológicos da medula óssea na erliquiose canina aguda: estudo experimental (Mestrado em Patologia Veterinária Experimental e Comparada). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
- Silva, V. L. D. (2006). Alguns aspectos da imunopatogenia da uveíte na erliquiose canina de ocorrência natural e experimental: avaliação anatomopatológica e imunistoquímica (Doutorado em Patologia Veterinária Experimental e Comparada). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
- Sosa-Gutierrez, C. G., Quintero Martinez, M. T., Gaxiola Camacho, S. M., Cota Guajardo, S., Esteve-Gassent, M. D. & Gordillo-Pérez, M. G. (2013). Frequency and clinical epidemiology of canine monocytic ehrlichiosis in fogs infested with ticks from Sinaloa, Mexico. *Journal of Veterinary Medicine*.
- Souza, B. M. P. S., Leal, D. C., Barboza, D. C. P. M., Uzêda, R. S., Alcântara, A. C., Ferreira, F., Labruna, M. B., Gondim, L. P. & Franke, C. R. (2010). Prevalência da infecção por *Ehrlichia* spp. em cães e carrapatos no Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 19 (2), 89-93.
- Stiles, J (2000). Canine rickettsial infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30, 1135-1149.
- Tanikawa, A., Labruna, M. B., Costa, A., Aguiar, D. M., Justiniano, S. V., Mendes, R. S., Melo, A. L., Alves, C. J. & Azevedo, S. S. (2013). *Ehrlichia canis* in dogs in a semi-arid region of Northeastern Brazil: Serology, molecular detection and associated factors. *Research in Veterinary Science*, 94 (3), 474-477.
- Trujillo Piso, D. Y., Quijano Ramírez, J. S., Padilla Barreto, M. Y. & Sánchez Bonilla, M. D. P. (2019). Hallazgos oculares como factores predictivos y diagnósticos de ehrlichiosis canina. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 30 (3), 1226-1233.
- Ueno, T. E., Aguiar, D. M., Pacheco, R. C., Richtzenhain, L. J., Ribeiro, M. G., Paes, A. C., Megid, J. & Labruna, MB (2009). *Ehrlichia canis* em cães atendidos em hospital veterinário de Botucatu, Estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 57-61.
- Veloso, J. F. (2016). Diagnóstico molecular da infecção por *Ehrlichia canis* em cães com alterações oftálmicas (Dissertação de mestrado). Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, BA, Brasil.
- Veloso, J. F., Sauer, L., Oriá, A. P., Gomes Junior, D. C., Raposo, A. C. S., Andrade, C. F. O., Oliveira, T. N. A. & Carlos, R. S. A (2018). Molecular diagnosis of *Ehrlichia canis* infection in dogs with uveitis. *Seminars: Ciências Agrárias*, 39 (3), 1049-1056.
- Walton, W., Von Hagen, S., Grigorian, R & Zarbin, M (2002). Management of traumatic hyphema. *Survey of ophthalmology*, 47 (4), 297-334.
- Wilcock, B. P. (2013). General Pathology of the Eye. In: D. J. Maggs, P.E. Miller, R. Ofri. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology* (5 ed., pp. 60 – 78). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.
- Zanuzzo, F. S. Teixeira-Neto, F. J., Thomazini, C. M., Takahira, R. K., Conner, B & Diniz, M. S. (2015). Effects of dipyron, meloxicam, or the combination on hemostasis in conscious dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25 (4), 512–520.