UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CAMPUS II – AREIA-PB
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

ANTÔNIO CARLOS DAS CHAGAS E SOUSA JÚNIOR

ABORDAGEM ANATÔMICA, CLÍNICA E CIRÚRGICA DA UVEITE RECORRENTE EQUINA: REVISÃO DE LITERATURA

AREIA
2020

ANTÔNIO CARLOS DAS CHAGAS E SOUSA JÚNIOR

ABORDAGEM ANATÔMICA, CLÍNICA E CIRÚRGICA DA UVEITE RECORRENTE EQUINA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Profª. Drª. Erika Toledo da Fonseca.

AREIA
2020

Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S725a Sousa Junior, Antonio Carlos Das Chagas e.
Abordagem anatômica, clínica e cirúrgica da uveite recorrente equina: revisão de literatura / Antonio Carlos Das Chagas e Sousa Junior. - Areia, 2020.
39 f. : il.

Orientação: Erika Toledo da Fonseca.
Monografia (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Cegueira da lua. 2. Oftalmologia Equina. 3. Úvea. 4. Medicina Veterinária. I. Fonseca, Erika Toledo da. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA CDU 636.09(02)

Elaborado por EDILSON TARGINO DE MELO FILHO - CRB-15/686

ANTÔNIO CARLOS DAS CHAGAS E SOUSA JÚNIOR

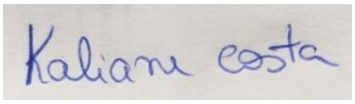
ABORDAGEM ANATÔMICA, CLÍNICA E CIRÚRGICA DA UVEITE RECORRENTE EQUINA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Paraíba.

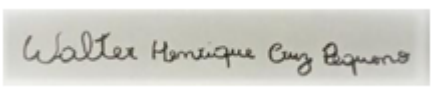
Aprovado em: 10/08/2020.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Erika Toledo da Fonseca (Orientadora)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



MV. Kaliane Costa
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



MV. Walter Henrique Cruz Pequeno
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Ao meu amigo, Márcio Guimarães Santos (*in memoriam*), que foi um ser humano espetacular, de um senso de humor incrível. Você sempre estará em nossas lembranças e orações.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, por todas as bênçãos recebidas.
Aos meus pais, Antônio Carlos e Shirlene, pela vida e pelos valores que me legaram.
Aos meus irmãos, Jullyanne e Filipe, pelo companheirismo.
À minha Esposa, Radanna, por seu amor e dedicação.
Ao meu filho, Antonio Neto, meu maior incentivo.
Aos meus avós, Manoel e Rosinete, pelo amor e compreensão.
Aos demais familiares e amigos, pela torcida.
À professora Erika Toledo, por sua atenção e compromisso.

RESUMO

A Uveíte Recorrente Equina (URE) é uma patologia de etiologia multifatorial e uma causa frequente de cegueira em cavalos e mulas. Apresentando altas taxas de prevalência, a URE tem sido responsável por grandes impactos econômicos na equideocultura, pois muitos animais têm que ser eutanasiados devido ao alto custo do tratamento, pela perda da função de trabalho e por razões éticas. Dada sua grande relevância, este estudo teve como objetivo realizar pesquisa na literatura sobre os principais aspectos da doença, como etiopatogenia, sinais clínicos, diagnóstico e as formas de tratamento disponíveis. Ao longo das décadas, várias etiologias foram associadas ao surgimento da URE, porém as mais abordadas pela literatura foram àquelas associadas a fatores autoimunes, infecciosos e genéticos. Foi demonstrado que os cavalos são os únicos animais que conseguem desenvolver espontaneamente a URE, se assemelhando aos quadros de uveíte recorrente humana, por isso, fatores imunomediados foram e ainda são amplamente estudados assim como alguns detalhes da fisiopatogenia da doença. No aspecto infeccioso, a URE tem sido associada a vários agentes virais, parasitários e bacterianos, sendo as infecções por *Leptospira* spp. as mais relevantes para o desenvolvimento da patologia. Sabe-se também que cavalos da raça Appaloosa são mais predispostos à URE, e, de acordo com a literatura, tal envolvimento genético pode estar relacionado ao alelo LP (*leopardo complex spotting*), o qual confere a característica "pintada" da pelagem. O tratamento da URE tem como objetivo preservar a visão, aliviar a dor e prevenir ou minimizar a recorrência dos episódios de uveíte e vão desde o uso de antibióticos, anti-inflamatórios e midriáticos até procedimentos cirúrgicos, sendo estes mais eficazes na prevenção da recorrência. Embora muito já se saiba sobre a doença, mais estudos são necessários para melhorar a compreensão acerca da URE, bem como para diminuir a incidência de cegueira e fornecer tratamentos que garantam a maior qualidade de vida dos animais afetados.

Palavras-chave: Cegueira da lua. Oftalmologia Equina. Úvea.

ABSTRACT

Equine Recurrent Uveitis (URE) is a pathology of multifactorial etiology and a frequent cause of blindness in horses and mules. With high prevalence rates, the ERU has been responsible for major economic impacts on equine culture, since many animals have to be euthanized due to the high cost of treatment, the loss of work function and for ethical reasons. Given the great relevance of the disease, this study aimed to conduct research in the literature on the main aspects of the disease, such as etiopathogenesis, clinical signs, diagnosis and the available forms of treatment. Over the decades, several etiologies have been associated with the emergence of URE, but the most addressed by the literature were those associated with autoimmune, infectious and genetic factors. It has been shown that horses are the only animals that can spontaneously develop the ERU, resembling human recurrent uveitis, therefore, immunomediated factors have been and are still widely studied and some details of the pathophysiology of the disease. In the infectious aspect, the ERU has been associated with several viral, parasitic and bacterial agents, being infections by *Leptospira* spp. most relevant to the development of pathology. It is also known that Appaloosa horses are more predisposed to ERU, and, according to the literature, such genetic involvement may be related to the LP (leopard complex spotting) allele, which confers the "painted" characteristic of the coat. The treatment of URE aims to preserve vision, relieve pain and prevent or minimize the recurrence of the uveitis episodes, ranging from the use of antibiotics, anti-inflammatories and mydriatics to surgical procedures, which are more effective in preventing recurrence. Although much is already known about the disease, further studies are needed to improve the understanding of the ERU, as well to decrease the incidence of blindness and provide treatments that guarantee the highest quality of life for the affected animals.

Keywords: Moon blindness. Equine Ophthalmology. Uvea.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação esquemática olho equino..... 14
Figura 2 – Olhos uveíticos em diferentes fases da URE..... 25
Figura 3 – Procedimento cirúrgico e localização de dispositivo de liberação de CsA 30
Figura 4 – Sonda de irrigação e sonda de vitrectomia durante aspiração de vítreo..... 32
Figura 5 – Acesso à *pars plana* para cirurgia de vitrectomia..... 32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sinais clínicos da URE de acordo com a síndrome clínica e os estágios de cronicidade..... 23
Tabela 2 – Medicações anti-inflamatórias tópicas e sistêmicas para tratamento da URE..... 27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
CRALBP	Proteína de ligação celular ao retinal (*Cellular retinaldehyde-binding protein*)
EUA	Estados Unidos da América
HV-UEL	Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina
IRBP	Proteína de ligação entre fotorreceptores retinoides (*Interphotoreceptor retinoid-binding protein*)
IVGI	Injeção intravitreal de gentamicina (*Intravitreal gentamicina injections*)
LP	*Leopard complex spotting*
MDH	Malato desidrogenase
NET's	Armadilhas extracelulares de neutrófilos (*Neutrophil extracelular traps*)
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PIO	Pressão intraocular
URE	Uveíte Recorrente Equina
VPP	Vitrectomia *pars plana*

LISTA DE SÍMBOLOS

β Beta

% Porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 12
2. METODOLOGIA 13
3. ANATOMIA OCULAR 14
3.1. Bulbo ocular 14
3.1.1. Túnica fibrosa do bulbo 15
3.1.2. Túnica vasculosa do bulbo 15
3.1.3. Túnica interna do bulbo 16
3.2. Estruturas internas do olho 17
4. UVEÍTE RECORRENTE EQUINA (URE) 18
4.1. Etiologia e Fisiopatologia da URE 18
4.1.1. Fatores Imunomediados 20
4.1.2. URE associada a agentes infecciosos 21
4.1.3. Fatores Genéticos 22
4.2. **Sinais Clínicos** 23
4.3. **Diagnóstico** 25
4.4. **Tratamento** 26
4.4.1. Anti-inflamatórios 26
4.4.2. Midriátrico 28
4.4.3. Antibióticos 28
4.4.4. Tratamento cirúrgico 29
5. CONCLUSÃO 33
6. REFERÊNCIAS 34

1. INTRODUÇÃO

A Uveíte Recorrente Equina (URE) é uma patologia de etiologia multifatorial e uma causa frequente de cegueira em cavalos e mulas (REICHMANN *et al*., 2008; SMITH, 2009; GILGER, 2010). Antigamente os episódios da doença eram associados às fases da lua, motivo pelo qual a enfermidade é também conhecida por cegueira da lua (DEARO & SOUZA, 2000). Responsável por aproximadamente 2 a 25% dos casos nos Estados Unidos e caracterizada como uma das principais doenças oftalmológicas de equinos, a URE se caracteriza por episódios recorrentes de inflamação intraocular com períodos de remissão, os quais não há sinais de inflamação intraocular ativa (CORDOVIL, 2013). De acordo com Spiess (2010) a prevalência da URE depende da localização geográfica e do clima, sendo reportada em mais de 40% dos animais em áreas endêmicas na Europa. Com relação ao
Brasil, poucos estudos evidenciam tal dado epidemiológico.

A URE tem sido responsável por grandes prejuízos econômicos na equideocultura, e, de acordo com Cunha *et al*., (2019) as uveítes destacam-se como uma das principais patologias oftálmicas que afetam o setor, pois estão associadas aos principais casos de cegueira nos equinos. Dependendo do grau de comprometimento da visão o animal pode vir a ser inutilizado para o trabalho, sendo muitas vezes eutanasiados pelo alto custo do tratamento e por não exercerem mais suas funções, com exceção da reprodução (DWYER *et al*., 1995; REICHMANN *et al*., 2008).

Apesar de ser uma doença há muito estudada, sua etiopatogenia continua incerta. Algumas literaturas apontam que a URE se relaciona com outras afecções comumente encontradas na rotina, a exemplo da leptospirose. Outros estudos, por sua vez, apontam fatores imunomediados ou genéticos como causa da doença. Porém, de modo geral, há um consenso na literatura de que a etiopatogenia da URE não está completamente esclarecida, por isso, o estudo e compreensão da doença é de extrema importância para auxiliar o clínico no diagnóstico, bem como para garantir a recuperação do animal acometido através de tratamentos eficazes.

Visando o melhor esclarecimento sobre a doença, o objetivo desse trabalho foi realizar pesquisa na literatura sobre os principais aspectos da Uveíte Recorrente Equina, como etiopatogenia, sinais clínicos, diagnóstico e as formas de tratamento disponíveis.

2. METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica narrativa incluiu a busca de informações em literatura específica da área bem como em artigos científicos através de sites/plataformas de busca científica, sendo eles: Google Acadêmico, Periódicos Capes, SciELO e PubMed.

3. ANATOMIA OCULAR

O olho, ou órgão da visão, é composto de diversas partes (Figura 1), as quais possuem a capacidade de receber estímulos de luz do ambiente, registrá-los e converte-los em um sinal elétrico, o qual é transportado para o encéfalo, onde a imagem é formada (KÖNIG & LIEBICH, 2016). O olho é constituído pelo bulbo ocular (túnicas fibrosa, vasculosa e interna do bulbo), anexos oculares (músculos oculares, pálpebras e aparelho lacrimal) e pelo nervo óptico (DYCE *et al*., 2010).

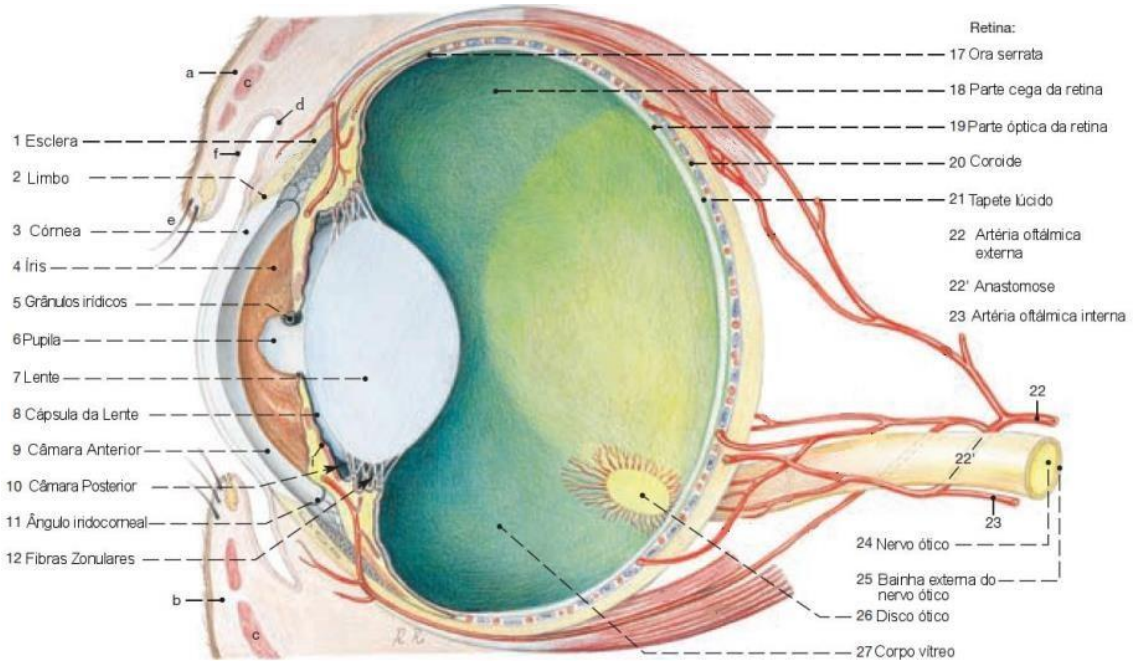


Figura 1: Representação esquemática olho equino. a) Pálpebra Superior; b) Pálpebra Inferior; c) Músculo orbicular do olho; d) Conjuntiva bulbar; e) Cílios; f) Conjuntiva palpebral. Fonte: Adaptado de Budras *et al*., 2009.

Os olhos são proeminentes e localizados em cada lado da cabeça, indicando que os cavalos, assim como outros herbívoros, desfrutam de um campo de visão panorâmico. As pálpebras superiores e inferiores, assim como a pele adjacente, possuem alguns pêlos táteis esparsos (DYCE *et al*., 2010). As pálpebras se unem em cada lado e formam as comissuras medial e lateral. A terceira pálpebra está situada no ângulo medial do olho e move-se livremente sobre a parte medial do bulbo ocular (GETTY *et al*., 1986).

3.1. Bulbo ocular

O bulbo ocular dos equinos possui sua largura (50 mm) maior que a altura (42 mm) e comprimento (45 mm). Sua parede é formada por três camadas concêntricas que envolvem seu interior, sendo elas a túnica fibrosa, túnica vasculosa e túnica interna do bulbo. O interior

do bulbo do olho se divide em três câmaras: câmara anterior, câmara posterior e câmara vítrea. (KÖNIG & LIEBICH, 2016).

A artéria oftálmica externa, um ramo da artéria maxilar é a principal fonte de vascularização do bulbo do olho. Esta artéria ainda emite ramos, as artérias ciliares posteriores, os quais formam o círculo vascular do nervo óptico. Também estão presentes as artérias ciliares posteriores longas e as artérias ciliares anteriores, que atravessam a esclera e formam um plexo de irrigação na coroide, corpo ciliar e íris. As veias, de modo geral, são paralelas às artérias (KÖNIG & LIEBICH, 2016).

3.1.1. Túnica fibrosa do bulbo

A túnica fibrosa é a camada mais externa composta de uma parte posterior opaca, a esclera, e uma parte anterior transparente, a córnea.

A esclera consiste em uma densa rede de fibras colágenas em orientação paralela. Geralmente possui coloração branca, mas pode apresentar tonalidade azulada em sua parte mais delgada devido à pigmentação da coroide subjacente. A esclera é coberta pela conjuntiva na proximidade da junção corneoescleral, a qual se reflete na face do bulbo como a conjuntiva bulbar. Ela é mais espessa na direção do polo posterior do olho (até 2 mm) e mais delgada no equador (até 0,5 mm) (GETTY *et al*., 1986; KÖNIG & LIEBICH, 2016).

A córnea forma o segmento transparente anterior da túnica fibrosa do bulbo do olho e se pronuncia para frente. Ela é avascular e relativamente pequena; seu ponto mais elevado se chama vértice, e sua periferia é o limbo. Sua substância própria compõe-se de fibras paralelas de colágeno que estão dispostas em forma lamelar. Por não possuir vasos sanguíneos, os nutrientes permeiam a substância própria a partir de vasos no limbo ou são transportados à sua superfície pelo líquido lacrimal e pelo humor aquoso (DYCE *et al*., 2010; KÖNIG & LIEBICH, 2016).

3.1.2. Túnica vasculosa do bulbo

A túnica vasculosa do bulbo do olho está situada entre a esclera e a retina e compreende três partes – a coroide (úvea posterior), o corpo ciliar e a íris (úvea anterior). Ela se compõe de tecido conectivo com células de pigmento, fibras elásticas, um plexo nervoso e uma densa rede de vasos sanguíneos (GETTY *et al*., 1986; CORDOVIL, 2013; KÖNIG & LIEBICH, 2016).

A coroide é uma túnica pigmentada e altamente vascularizada que envolve a porção posterior do bulbo e se divide em lâmina supracorioide, lâmina vascular, lâmina corioideocapilar e lâmina basilar. Entre a lâmina vascular e corioideocapilar encontra-se uma

camada de reflexão adicional em formato de meia-lua, o tapete lúcido (KÖNIG & LIEBICH, 2016). A aparência do tapete lúcido varia entre os indivíduos, mas as cores prevalentes são o azul e verde em diversas tonalidades, que levam até o amarelo (GETTY *et al*., 1986).

O corpo ciliar é a continuação anterior da coroide e apresenta a forma de um anel assimétrico com numerosas pregas (CORDOVIL, 2013). Sua face externa é coberta pela esclera, e sua face interna pela parte cega da retina. O corpo ciliar é dividido em: orbículo ciliar ou parte plana (*pars plana*), coroa ciliar, parte pregueada (*pars plicata*) e partes pré e pós-lenticular (KÖNIG & LIEBICH, 2016). O orbículo ciliar (*pars plana*) é a parte posterior do corpo ciliar que é relativamente plana; a coroa ciliar (*pars plicata*) é a parte anterior e mais proeminente do corpo ciliar onde encontram-se os processos ciliares. Esses processos dão origem às fibras zonulares que suspendem a lente. No epitélio ciliar é produzido o humor aquoso, o qual é secretado na câmara anterior através da pupila (BUDRAS *et al*., 2009; KÖNIG & LIEBICH, 2016).

A íris é a continuação do corpo ciliar, a qual fica à frente da lente. Sua superfície anterior é geralmente marrom nos equinos e ela é perfurada centralmente por uma abertura elíptica, a pupila, que determina a quantidade de luz admitida no olho (GETTY *et al*., 1986; BUDRAS *et al*., 2009). A íris separa o espaço entre a córnea e a lente em uma câmara anterior e uma câmara posterior do olho, as quais se comunicam por meio da pupila (KÖNIG & LIEBICH, 2016).

3.1.3. Túnica interna do bulbo

A túnica interna do bulbo é a retina, uma delicada membrana que se estende desde o disco óptico até a margem da pupila. É na retina que se observa o disco óptico, muito proeminente no exame do fundo do olho. O disco óptico localiza-se no quadrante temporo-ventral do fundo do olho, abaixo do tapete lúcido e ventrolateral ao polo posterior do globo (DYCE *et al*., 2010; CORDOVIL, 2013). A retina é dividida em parte cega e parte óptica (CORDOVIL, 2013; KÖNIG & LIEBICH, 2016).

A parte cega da retina abrange desde a parte posterior da íris e do corpo ciliar até uma linha denominada ora serrata. Essa porção da retina é assim chamada porque não possui fotorreceptores e, consequentemente, não é incidida pela luz direta (BUDRAS *et al*., 2009; CORDOVIL, 2013). König e Liebich, (2016) afirmam que a ora serrata é a delimitação entre a parte cega e a parte visual da retina.

Segundo Budras *et al*., (2009), a porção óptica da retina se estende desde a ora serrata até o nervo óptico e possui células sensíveis à captação de luz sob a forma de cones e

bastonetes. A parte óptica é mais espessa que a porção cega e é composta por um estrato pigmentoso externo e um estrato nervoso interno. O estrato pigmentoso externo é formado por um epitélio intensamente pigmentado e envolve as células fotorreceptoras, contudo, o epitélio pigmentoso sobre o tapete lúcido está livre de pigmentos, permitindo a passagem de luz. O estrato nervoso é composto por fotorreceptores, interneurônios, células ganglionares e células associadas do estroma (células de Müller) (BUDRAS *et al*., 2009; KÖNIG & LIEBICH, 2016).

3.2. Estruturas internas do olho

A lente é um corpo transparente e biconvexo que está situada na frente do humor vítreo e é sustentada pela zônula ciliar. No adulto, a lente é avascular e os nutrientes são obtidos por difusão dos humores aquoso e vítreo. (GETTY *et al*, 1986; KÖNIG & LIEBICH, 2016).

De acordo com o König e Liebich, (2016), três câmaras podem ser observadas no olho, a câmara anterior, câmara posterior e câmara postrema (vítrea). A câmara anterior está limitada anteriormente pela córnea e posteriormente pela íris. A câmara posterior está limitada rostralmente pela íris, na parte periférica pela lente e pelos processos ciliares (GETTY *et al*., 1986). Tanto a câmara anterior quanto a posterior são preenchidas pelo humor aquoso, líquido produzido pela túnica vascular (principalmente pelo corpo ciliar) (BUDRAS *et al*., 2009). KÖNIG & LIEBICH, (2016) afirmam que o humor aquoso é drenado através do ângulo iridocorneal e chega à corrente sanguínea pelo plexo venoso escleral.

A câmara vítrea é a maior dentre as câmaras, ela é delimitada anteriormente pela lente e pelo corpo ciliar e posteriormente pela retina. Ela é preenchida pelo corpo vítreo, uma substância gelatinosa, suave e clara que se adapta ao formato de seu ambiente. A água presente no corpo vítreo, juntamente com a pressão do humor aquoso, determina a pressão intraocular (BUDRAS *et al*., 2009; KÖNIG & LIEBICH, 2016).

4. UVEÍTE RECORRENTE EQUINA (URE)

O trato uveal é um tecido vascular que consiste em íris, corpo ciliar e coroide; a inflamação dessas estruturas, chamada de uveíte, é a causa mais comum de cegueira em equinos (SCHWINK, 1992; ALLBAUGH, 2016). Anatomicamente, a URE pode ser classificada em uveíte anterior, quando há acometimento de íris, corpo ciliar e câmara anterior; uveíte posterior, quando afeta a retina, coroide e vítreo e panuveíte, onde há inflamação do segmento anterior e posterior do olho (CURLING, 2011a).

De acordo com Frellstedt (2009), a uveíte pode ser induzida por causas infecciosas e não infecciosas e suas manifestações recorrentes são resultado de uma resposta imunológica desregulada no olho. Em episódios repetidos de uveíte podem acontecer danos na córnea, lente, vítreo, retina e nervo óptico (SMITH, 2009).

Cordovil (2013), no entanto, enfatiza que é necessário diferenciar a uveíte equina primária da URE, que são diferentes no ponto de vista fisiopatológicos. De acordo com a autora, qualquer causa que resulte em ruptura da barreira hemato-retidiana pode levar à uveíte, porém, a URE é caracterizada por episódios crônicos e recorrentes.

Também conhecida como oftalmite recorrente, cegueira da lua, oftalmia periódica (DEARO & SOUZA, 2000; GELATT, 2014), a URE é uma inflamação intraocular nos quais os episódios de uveíte são separados por períodos de quietude clínica (SMITH, 2009). De acordo com Dearo e Souza (2000), a URE não possui predileção por sexo, raça ou idade e apresenta-se de forma uni ou bilateral.

Muitos autores consideram a URE como uma das mais importantes doenças oftalmológicas dos equinos, possuindo importante papel pessoal, ocupacional e econômico sobre os cavalos e proprietários. Independente da terapia, a perda da visão ocorre em quase metade dos animais acometidos, o que pode resultar em diminuição da função, perda de valor do animal, custos elevados de diagnóstico e tratamento, e, em alguns casos, eutanásia do animal por questões éticas (GERDING & GILGER, 2015).

É observada alta prevalência da URE em países como EUA, Reino Unido e Europa (GILGER, 2010; SPIESS, 2010; ALLBAUGH, 2016; FINGERHUT *et al*., 2019). No entanto no Brasil não existem muitos estudos que comprovem a alta prevalência da doença. Na pesquisa conduzida por Reichmann *et al*., (2008) na cidade de Londrina-PR, foi observado que dos 25 equinos atendidos no HV-UEL com problemas oftalmológicos no período de 1992 a 2007, sete animais apresentaram úlcera de córnea e obtiveram maior prevalência (28%), enquanto a URE foi confirmada em apenas dois animais (8%).

De todo modo, Witkowski *et al*., (2016) acreditam que o surgimento da oftalmologia veterinária como especialidade prática tem sido amplamente impulsionada pela necessidade de entender e tratar a URE. Os autores ainda afirmam que, além de sua importância na medicina veterinária, a URE tem despertado interesse de estudo por sua grande similaridade com a uveíte autoimune humana.

Tanto a URE quanto a uveíte autoimune humana são caracterizadas por inflamações recorrentes causadas pela infiltração de linfócitos ativados no olho que, eventualmente levam os pacientes a cegueira pela severidade do quadro (DEGROOTE *et al*., 2014; MALALANA *et al*., 2015). Deeg *et al*., (2002a; 2008) ainda afirmam que as similaridades entre as doenças envolvem aspectos relacionados a clínica, patologia e imunologia sendo o cavalo a única espécie capaz de desenvolver infecção espontânea tão semelhante à uveíte humana.

A URE é caracterizada por três principais síndromes clínicas: clássica, insidiosa e posterior (CORDOVIL, 2013). A forma clássica da doença é caracterizada por episódios de inflamação ativa seguida por uma fase branda de mínima inflamação. Na forma insidiosa a inflamação nunca é resolvida completamente e uma resposta inflamatória de baixo grau continua e progride para a fase crônica da URE (GILGER & MICHAU, 2004). A uveíte posterior é caracterizada pelo acometimento do vítreo, coroide e retina, sendo mais comum em cavalos da raça Warmblood e em cavalos importados da Europa (GILGER, 2010; MALALANA *et al*., 2015).

4.1. Etiologia e Fisiopatologia da URE

Muitas são as causas atribuídas à URE, dentre elas, destacam-se os fatores imunomediados, genéticos e infecciosos (VOELTER *et al*., 2020). Dearo e Souza (2000) afirmam que o desenvolvimento da URE pode ocorrer em resposta a ação de agentes como *Leptospira interrogans* e *Onchocerca cervicalis*, mas também por enfermidades como garrotilho, brucelose, toxoplasmose, viroses e por traumas oculares diretos ou perfurantes. Causas oculares como ulceração de córnea, uveíte induzida pela lente (uma catarata hipermadura pode promover o vazamento de proteínas da lente, causando uveíte) e neoplasia primária também foram sugeridas por Gilger e Michau, (2004).

A fisiopatologia da URE é multifacetada e ainda não está completamente esclarecida, isto é, os mecanismos da causa inicial e da recorrência da inflamação não foram completamente desmistificados (SANDMEYER *et al*., 2020).

4.1.1. Fatores Imunomediados

A URE é conhecida por ser um tipo de doença imunomediada que ocorre quando a barreira hemato-ocular permite a entrada de linfócitos TCD4+ no olho e sua presença leva a persistentes e repetidos episódios de uveíte (GILGER *et al*., 1999; GERDING & GILGER, 2015; ALLBAUGH, 2016).

Há mais de trinta anos já se sabe que as reações imunológicas dos cavalos doentes são direcionadas contra os principais auto-antígenos da retina, sendo eles o S-antígeno (S-Ag) e proteína de ligação a retinóides inter-fotorreceptores (IRBP – inter photoreceptor retinoid-binding protein) (GERY *et al*., 1986; DEEG *et al*., 2006; DEEG *et al*., 2008). Tais antígenos são encontrados tanto em pacientes com uveíte humana quanto em equinos, o que fornece forte evidência da similaridade entre a URE e a uveíte humana.

Geralmente olhos acometidos por uveíte possuem altas concentrações de IgA e IgG, e já se sabe que esses anticorpos exerceram função ativa contra os auto-antígenos S-Ag e IRBP (DEEG *et al*., 2001; DEEG *et al*., 2002b; DEEG, 2008; VERMA *et al*., 2010; WITKOWSKI *et al*., 2016). Anticorpos IgG são conhecidos por desempenharem papel patogênico em doenças autoimunes e sistêmicas. A IgM, por sua vez, pode exercer um grande papel no desenvolvimento da IgG auto-reativa e na doença autoimune através da formação de complexos antígeno-IgM-complemento, que aumenta a resposta do anticorpo (ZIPPLIES *et al*., 2012).

Exames mais aprofundados levaram a identificação de mais três potenciais auto-antígenos: a malato desidrogenase (MDH), recuperina e a proteína de ligação celular ao retinaldeído (CRALBP – cellular retinaldehyde-binding protein) (DEEG *et al*., 2006; DEEG *et al*., 2008). A MDH e a CRALBP foram estudadas posteriormente e, de acordo com Deeg (2009), a CRALBP provou sua capacidade de gerar uma resposta autoimune no cavalo, podendo ser comparada diretamente a uveíte de desenvolvimento espontâneo. Em contraste, a MDH não induziu uveíte experimental nos cavalos, apesar de haver considerável formação de auto-anticorpos e células T auto agressivas específicas contra este antígeno.

Em virtude da complexidade do assunto, pesquisas a respeito do caráter autoimune e os mecanismos envolvidos na patogenia desta doença seguem sendo realizadas como é o caso do estudo conduzido mais recentemente por Fingerhut *et al*., (2019) que investigaram o envolvimento de neutrófilos e armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs - neutrophil extracelular traps). Segundo os autores, as NETs estão relacionadas a processos autoimunes e, por mais que tenha sido identificada sua presença nos animais doentes, eles afirmam que “a

associação de NETs com doenças oculares continua sendo um campo importante que ainda precisa ser investigado".

Acredita-se ainda que a propriedade autoimune da URE possa ser consequência de mimetismo molecular, isto é, uma doença infecciosa primária funciona como gatilho para uma doença autoimune. Isso significa que a resposta imune é dirigida primeiro para o agente infeccioso, e após a limpeza, a infecção é falsamente direcionada para um epítopo semelhante presente no tecido alvo (DEEG, 2008), o que também foi sugerido por Witkowski *et al*., (2016) que acreditam que as proteínas microbianas e hospedeiras sejam a base do mimetismo molecular.

4.1.2. URE associada a agentes infecciosos

Já se sabe que agentes bacterianos (*Leptospira* spp., *Borrelia* spp., *Streptococcus* spp., *Brucella abortus* e *Rhodococcus equi*), agentes virais (influenza equina, herpesvírus equino) e parasitários (*Toxoplasma* spp., *Strongylus* spp. e *Onchocerca* spp.) podem estar envolvidos com a URE (KOJOURI & TAGHADOSI, 2009; MALALANA *et al*., 2015; WITKOWSKI *et al*., 2016). Segundo Pearce *et al*., (2007), numerosos estudos já identificaram bactérias em amostras frescas de humor aquoso e vítreo de cavalos afetados.

Uma pesquisa realizada na Europa revelou que 52,8% das amostras de humor vítreo equino com URE foram positivos para *Leptospira* spp, via cultura, e 71% foram positivos pela PCR (WOLLANKE *et al*., 2004). As bactérias do gênero *Leptospira* spp. são microrganismos espirais finos, gram-negativas e com distribuição cosmopolita. Há mais de 200 sorovares de leptospiras patogênicas. Os sorovares variam de acordo com o hospedeiro, com a distribuição geográfica e com os fatores de virulência e, assim, diferem quanto à patogenicidade. A leptospirose em equinos tem sido associada com abortos, doença renal e insuficiência respiratória, mas sua manifestação mais comum está associada ao desenvolvimento da URE (MALALANA *et al*., 2015; McVEY *et al*., 2016) sendo os sorovares da *Leptospira interrogans* os mais relacionados à patologia, como é o caso da *L. pomona* e *L. grippotyphosa*.

Os cavalos são hospedeiros acidentais e geralmente são expostos à *Leptospira* quando consomem água que foi contaminada pela urina de uma espécie adaptada ao agente, como é o caso dos roedores (FRELLSTED, 2009; KHURANA *et al*., 2016). Apesar disso, numerosos estudos identificaram bactérias em amostras frescas de humor aquoso e vítreo de cavalos afetados.

Acredita-se que duas proteínas encontradas na *Leptospira*, a LruA e LruB desempenhem maior papel na URE uma vez que já foram identificados anticorpos específicos contra elas no fluido ocular. Tais proteínas podem ser usadas também como marcadores moleculares na detecção da infecção em equinos (VERMA *et al*., 2005; KHURANA *et al*., 2016).

Em outro trabalho foi observado que em animais doentes os anticorpos específicos para LruA e LruB reagiram de forma cruzada com proteínas da lente (cristalina B e vimentina) e da retina (β-cristalina B2), respectivamente (VERMA *et al*., 2010). Assim, acredita-se que as proteínas microbianas sejam a base do mimetismo molecular citado anteriormente (WITKOWSKI *et al*., 2016). Além disso, a presença de anticorpos que reconhecem as proteínas da lente e da retina em fluidos oculares uveíticos, mas não em normais, sugerem uma importante e forte associação da URE com a *Leptospira* (VERMA *et al*., 2010).

Embora tenha sido amplamente documentado, a associação da *Leptospira* spp. com a URE ainda é pouco entendida e o mecanismo preciso da indução de uveíte através desse agente não foi esclarecido (SANDMEYER *et al*., 2020).

Dentre os agentes parasitários associados à URE, o *Onchocerca* spp se destaca em nosso país. A oncocercose é uma doença de caráter zoonótico causada por um parasito pertencente ao filo Nemathelmintes. Em equinos a doença é denominada de mal das cruzes ou mal da cernelha, e, dentre as espécies que podem parasitar a espécie, a mais citada na literatura é a *O. cervicalis* (DA CRUZ *et al*., 2012). Embora seja relatada ocorrência incomum em outros países, acredita-se que as microfilárias de *Onchocerca cervicalis* podem desempenhar um papel na etiologia da URE a partir de reações imunomediadas intraoculares, favorecendo a ocorrência de uveíte (SPIESS, 2010; DA CRUZ *et al*., 2012; WITKOWSKI *et al*., 2016).

4.1.3. Fatores Genéticos

Enquanto as causas autoimunes e infecciosas têm sido alvo de estudos por várias décadas, poucos trabalhos foram conduzidos na tentativa de decifrar a relação entre os fatores genéticos e a URE (KULBROCK *et al*., 2013a). Sabe-se que a genética está fortemente ligada à URE, porém a importância dessa associação tem sido vigorosamente debatida desde o início do século XX (WITKOWSKI *et al*., 2016).

Embora a uveíte ocorra em todas as raças de cavalos, foi relatada forte predileção em cavalos das raças Appaloosa, Warmblood Europeu e trotadores da raça Standardbred (DEEG

et al., 2004; KULBROCK *et al*., 2013b; FRITZ *et al*., 2014; GERDING & GILGER, 2015).
A predileção pela raça Appaloosa já fora identificada desde 1995 num estudo realizado nos Estados Unidos onde foi demonstrado que os cavalos desta raça possuíam oito vezes mais chances de desenvolver a doença e quatro vezes mais chances de perderem a visão (DYWER *et al*., 1995). Isto pode ser explicado pelo fato desta ser uma raça selecionada para o alelo *Leopard complex spotting* (LP), que confere a esses animais o padrão de pelagem com manchas brancas em diversos padrões (SPONENBERG *et al*., 1990). Os padrões de branco tendem a ser simétricos e centrados sobre os quadris, cascos, esclera e órgãos genitais (TERRY *et al*., 2004). A maioria destes animais são homozigotos ou heterozigotos para o alelo dominante LP de manchas brancas. Tal alelo foi mapeado no cromossomo dos equinos (TERRY *et al*. 2004; FRITZ *et al*., 2014) e, existe uma hipótese de que uma alteração em um gene dos melanócitos do trato uveal possa contribuir para uma resposta autoimune insidiosa nos cavalos desta raça (YAMADA *et al*. 2001; OTANI *et al*. 2006; KONDO *et al*. 2011; FRITZ *et al*., 2014).

Em uma análise de relacionamentos entre cavalos acometidos com URE, foi concluído que a doença pode ser passada recessivamente entre os animais (KULBROCK *et al*., 2013a). Entretanto, apenas fatores genéticos não levam ao desenvolvimento da doença, acredita-se que fatores ambientais e gatilhos microbianos também exercem importante papel na patogênese da URE (DEEG *et al*., 2004).

4.2. Sinais Clínicos

Os sinais clínicos variam de acordo com o estágio de cronicidade e intensidade da doença (Tabela 1) (DEARO & SOUZA, 2000). Curling (2011a) afirma que a URE é comumente classificada em três estágios de cronicidade: aguda, quiescente e crônica, sendo a forma aguda mais facilmente observada na forma clássica da doença.

Tabela 1: Sinais clínicos da URE de acordo com a síndrome clínica e os estágios de cronicidade.

Apresentação clínica	**Sinais Clínicos**	
	Fase Aguda	*Fase crônica*
Clássica	• Aumento do lacrimejamento • Bleferospasmo • Miose • Fotofobia • Flare Aquoso • Fibrina Intraocular	• Miose • Baixa PIO • Formação/progressão de catarata • *Phthisis bulbi*

	• Hifema • Hipópio	

Insidiosa	• Dor geralmente não detectável
	• Hiperemia conjuntival e episcleral
	• Blefarite leve a moderada
	• Flare aquoso
		• Edema de córnea focal ou difuso
		• Atrofia de íris
		• Alteração na pigmentação íris
		  ○ Hiperpigmentação
		  ○ Hipopigmentação
		• Luxação ou subluxação da lente (anterior ou posterior)
		• Câmara anterior rasa

Posterior	• Vitrite
	• Degeneração de retina
	• Neurite óptica
	• Sinais sutis no segmento anterior
	  ○ Flare aquoso
	  ○ Miose
	  ○ Bleferospasmo
		• Corioretinite ativa ou inativa
		• Descolamento de retina
		• Vítreo com aparência nebulosa
		• Nervo óptico e retina circundante podem apresentar-se congestos

Legenda: PIO = pressão intra-ocular. Fonte: Adaptado de McMullen Jr. e Fischer (2017).

Na fase aguda observa-se intensa inflamação da íris, corpo ciliar e da coroide, com envolvimento também da córnea, câmara anterior, lente, retina e vítreo (GILGER & MICHAU, 2004). São observados nessa fase bleferospasmo, epífora, edema de córnea, miose, hiperemia conjuntival e flare aquoso, seguido por períodos de quiescência (KELLER & HENDRIX, 2005; CURLING, 2011a). Cordovil (2013) afirma que também pode ser observado dor, lacrimejamento, hipotonia, infiltrado celular em vítreo e, possivelmente, inflamação retidiana e deslocamento da retina.

A fase quiescente da doença, frequentemente observada em cavalos Appaloosa (GILGER, 2010; KULBROCK *et al.*, 2013a), geralmente não é seguida por nenhum desconforto e os proprietários não notam a presença da doença até que ocorra o desenvolvimento de catarata ou cegueira. Nessa fase podem ocorrer episódios agudos severos e, em muitos animais, os episódios repetidos de inflamação podem levar ao desenvolvimento de catarata, adesão intraocular, *phthisis bulbi* e perda da visão (SCHWINK, 1992; GILGER & MICHAU, 2004; GILGER, 2010).

A gravidade do quadro clínico, bem como as mudanças estruturais e funcionais do olho, aumentam com a duração da uveíte (SCHWINK, 1992). De acordo com o autor, a fase

crônica da doença vem acompanhada de hipópio, hifema e piora do flare aquoso e do edema de córnea, que pode se tornar mais extenso. Esses cavalos ainda podem desenvolver catarata, luxação de lente, perda de arquitetura pupilar, descolamento de retina, degeneração de vítreo e de retina e perda de visão (GILGER, 2010). Tais sinais também são observados em cavalos com uveíte posterior, onde a inflamação acontece predominantemente em vítreo, retina e coroide (GILGER & MICHAU, 2004; GILGER, 2010; CORDOVIL, 2013).

Exemplos de olhos uveíticos nas diferentes fases da doença podem ser observados na figura 2.

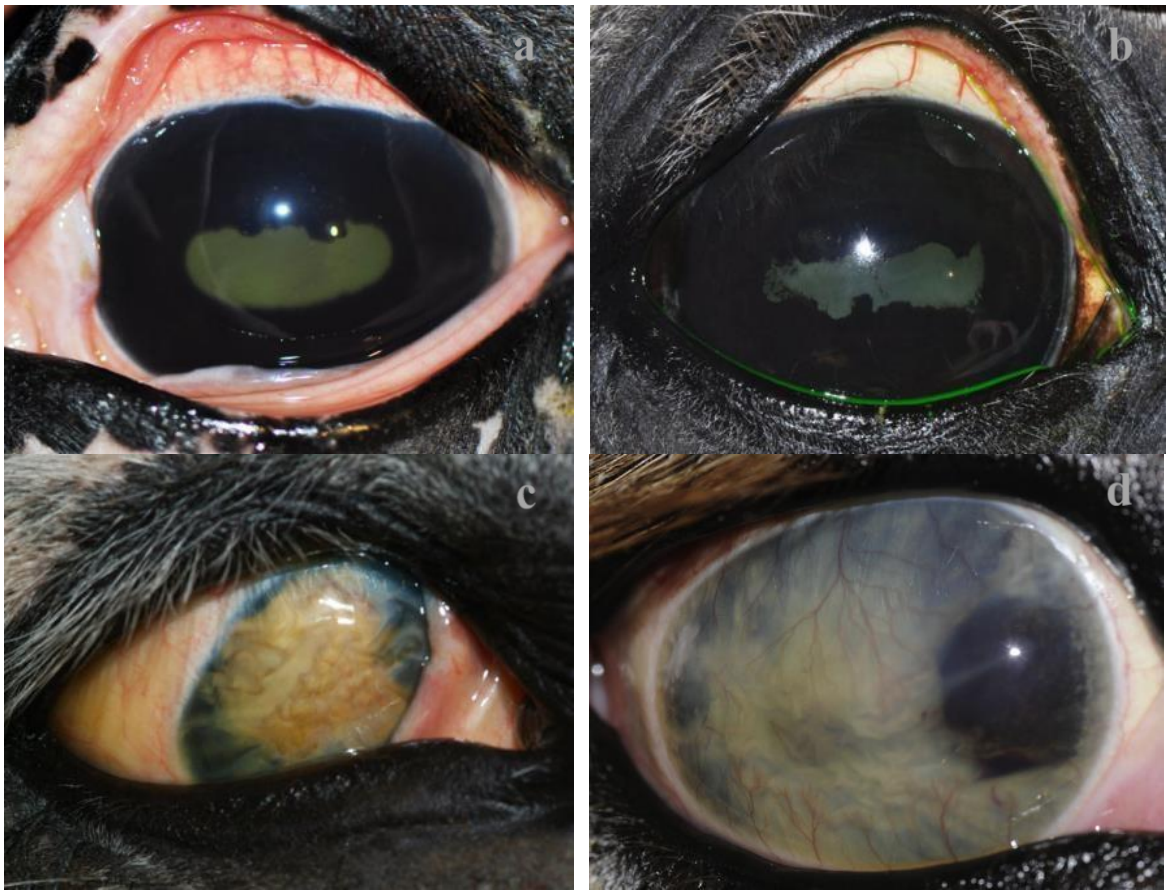


Figura 2: Olhos uveíticos em diferentes fases da URE. **(a)** Episódio ativo da URE evidenciando congestão conjuntival e episcleral dos vasos sanguíneos, edema de córnea leve e difusa, pupila relativamente miótica, dada a pouca luz no momento do exame, grau leve de flare aquoso. **(b)** Fase confortável e quiescente da URE com sinéquia posterior e íris difusamente pigmentada. **(c)** URE crônica em estágio final; olho com córnea fibrótica enrugada, sinéquia anterior e com a terceira pálpebra elevada devido ao globo encolhido. **(d)** Uveíte em estágio final. Presença de *Phthisis bulbi* com acentuada vascularização da córnea, fibrose corneana linear, perda completa da profundidade da câmara anterior, pupila e despigmentação acentuada da íris. Fonte: Allbaugh, 2016; McMullen Jr. e Fischer 2017.

4.3. Diagnóstico

O diagnóstico da URE é feito fundamentalmente pelos achados do exame clínico e pela anamnese, onde é possível descobrir sobre a recorrência dos episódios. É importante que seja realizado um exame oftálmico bilateral completo, mesmo que o comprometimento seja

apenas unilateral (DEARO & SOUZA, 2000; GERDING & GILGER, 2015). De acordo com Allbaugh (2016), o exame deve abranger pálpebras, globo ocular, retro iluminação, reflexo a ameaças, pressão intra-ocular (PIO) e tamanho, simetria e reflexo das pupilas. Caso o exame seja impossibilitado devido ao desconforto do animal, é possível fazer uso de protocolos de sedação parenterais ou bloqueio anestésico no nervo auriculopalpebral (DEARO & SOUZA, 2000).

A sorologia para *Leptospira* spp. no humor aquoso e no soro sanguíneo pode ser útil para avaliar se houve exposição prévia ao agente, uma vez que a URE possui correlação com a leptospirose. Porém, a interpretação da sorologia pode ser confusa, pois um grande número de cavalos que habitam locais com clima temperado e tropical podem apresentar títulos baixos de exposição prévia a um ou mais sorogrupos, resultando em reatividade cruzada (CORDOVIL, 2013).

Gilger (2010) afirma que é importante diferenciar a URE da uveíte primária e de outras causas de persistência de nebulosidade ocular ou inflamação em cavalos, como possíveis ceratites causadas por vírus, ceratite imunomediada, glaucoma e abscesso. De acordo com o autor, essas e muitas outras condições primárias do olho resultam em sinais clínicos semelhantes aos encontrados na URE, principalmente dor, bleferospasmo, fotofobia, miose e alterações na transparência da córnea e devem ser adicionadas à lista de diagnósticos diferenciais.

4.4. Tratamento

O tratamento da URE tem como objetivo preservar a visão, aliviar a dor e prevenir ou minimizar a recorrência dos episódios de uveíte (WITKOWSKI *et al*., 2016). Como a perda da visão é uma manifestação comum a longo prazo da doença, na fase aguda geralmente é instituída uma terapia mais agressiva com progressiva diminuição do tratamento até a resolução dos sinais clínicos, confirmado através de exames oftalmológicos (GILGER & MICHAU, 2004; ALLBAUGH, 2016).

De acordo com Fingerhut *et al*., (2019) as opções de tratamento variam de imunossupressores a midriáticos, antibióticos e diferentes procedimentos cirúrgicos. Se possível, a terapia deve ser direcionada conforme a causa primária da doença (CURLING, 2011b).

4.4.1. Anti-inflamatórios

Allbaugh (2016) afirma que o componente mais importante no tratamento da URE é o anti-inflamatório. A terapia anti-inflamatória (Tabela 2) visa reduzir ou eliminar a

inflamação, além de atuar secundariamente na diminuição do risco de dano ao olho (McMULLEN JR. & FISCHER, 2017). Utiliza-se para esta finalidade AINES (anti-inflamatórios não esteroidais) ou corticosteroides por via tópica ou sistêmica, sendo esta última, a mesma via utilizada para administrar inibidores de prostaglandina (COOK *et al*., 1983).

A terapia tópica com Flurbiprofeno (0,03%), Diclofenaco (0,1%) ou bromfenaco (0,09%) pode ser instituída em casos graves ou quando o uso de corticoides é inviável, por exemplo, em casos de úlcera de córnea (ALLBAUGH, 2016). A avaliação de olhos inflamados deve sempre incluir a aplicação tópica de corante de fluoresceína para descartar ceratite ulcerativa. O uso tópico e subconjuntival dos corticoesteróides é contraindicado na presença de úlceras da córnea, pois retardam a cicatrização, potencializam o efeito destrutivo de enzimas endógenas e microbianas, predispondo a córnea à infecção secundária (SMITH, 2009).

De acordo com Gilger *et al*., (2000) e Gilger & Michau (2004), a terapia oral ou intravenosa com Flunixin meglumine também tem se mostrado efetiva no manejo da URE. A injeção intravitreal com Triancinolona acetonida, considerada uma técnica promissora, foi utilizada com sucesso no tratamento da uveíte recorrente humana e em um pequeno grupo de cavalos com URE. Entretanto, a taxa de complicações e falta de controle da URE a longo prazo limitaram seu uso na oftalmologia equina (KOK *et al*., 2005; BAATH *et al*., 2007; YI *et al*., 2008; FISCHER *et al*., 2019).

Tabela 2: Medicações anti-inflamatórias tópicas e sistêmicas para tratamento da URE.

	Classe do medicamento	**Princípio Ativo**	**Frequência de administração**
USO TÓPICO	CORTICOIDE	• Predinisolona 1% • Dexametasona 0.1%	A cada 4-6 h
	AINE's	• Flurbiprofeno, diclofenaco, bromfenaco	A cada 8-24 h
USO SISTÊMICO	AINE's	• Flunixin meglumine (0.25 -1.1 mg/kg, IV, VO) • Fenilbutazona (2.2 - 4.4 mg/kg, IV, VO)	A cada 12-24 h
	CORTICOIDE	• Dexametasona (2.6-6mg/500 kg IM) • Prednisolona (100-300 mg/500 kg, IM, VO)	A cada 24 h

Legenda: AINE = anti-inflamatório não esteroidal; IV = intravenoso; IM = intramuscular; VO = via oral. Fonte: Adaptado de McMullen Jr. & Fischer, 2017.

O uso sistêmico de qualquer um dos corticoides citados foi associado a casos de laminite e o seu uso deve ser feito com cautela (SMITH, 2009). O uso de protetores gástricos é recomendado nos casos onde é necessário o tratamento prolongado com AINES. De acordo com Lanas *et al*., (2003) e Aranzales e Alvez (2013), a toxicicidade dos AINES na mucosa gástrica se apresenta por mecanismos locais diretos e pela diminuição da das prostaglandinas citoprotetoras.

Uma vez que todos os sinais de inflamação tenham desaparecido, a terapia médica pode ser descontinuada. Contudo é necessário que os anti-inflamatórios e imunossupressores sejam diminuídos gradativamente, ao longo de um período prolongado (geralmente de 6 a 8 semanas), por duas razões. Primeiro, se a inflamação não tiver sido bem controlada, os sinais clínicos podem piorar durante a diminuição lenta da terapia, sendo possível portanto aumentar novamente a frequência de administração a fim de suprimir rapidamente a inflamação. Segundo, interromper a terapia anti-inflamatória e imunossupressora tópica e sistêmica muito cedo (após 14 a 21 dias), pode acarretar no desenvolvimento de pseudo-recorrência, pelo fato de ainda haver sinais sutis de inflamação que possam ter sido ignorados num exame mais cuidadoso. Neste caso, o retorno dos sinais inflamatórios não é causado por uma nova crise de uveíte, mas sim por um lento ressurgimento dos sinais clínicos da uveíte anterior que não fora suficientemente suprimido. Isso significa que esses olhos nunca atingem um verdadeiro estado de quietude clínica (McMULLEN JR. & FISCHER, 2017).

4.4.2. Midriático

A terapia inespecífica deve incluir o uso de cicoplégicos midriáticos, como a Atropina 1% de uso oftálmico, que dilata à pupila, diminui a dor provocada pelos espasmos do músculo ciliar e reduz a inflamação. Caso a atropina a 1% não demonstre eficácia, pode-se usar a apresentação a 3%, porém os pacientes devem ser monitorados para sinais de inapetência, letargia, diminuição de fezes e cólica, uma vez que altas doses de atropina causam diminuição da motilidade intestinal (CURLING, 2011b; ALLBAUGH, 2016).

4.4.3. Antibióticos

Antimicrobianos tópicos e sistêmicos são indicados quando a uveíte possui causa bacteriana. Quando a suspeita é infecção ativa por leptospirose, são citados antibióticos como Penicilina, Ampicilina, Tetraciclina, Ciprofloxacina, Eritromicina e Doxiciclina. Contudo, sua penetração ocular e eficácia são questionáveis e, geralmente, não indicadas (GILMOUR *et al*., 2005; DIVERS *et al*., 2008). O uso de Enrofloxacina sistêmica, por sua vez, alcançou níveis intraoculares satisfatórios para combater *Leptospira interrogans* sorovar *pomona,* mas seu uso

só é recomendado se a uveíte estiver relacionada a esse agente (DIVERS *et al*., 2008; CURLING, 2011b).

Outra terapia considerada na literatura é a injeção intravitreal de Gentamicina (IVGI – intravitreal gentamicina injections) em baixa dose (4 mg). A gentamicina é um antibiótico que foi amplamente utilizado em associação com o tratamento cirúrgico de Vitrectomia *Pars Plana* (FISCHER *et al*., 2019), o qual será explanado mais a frente. De acordo com Launois *et al*., (2019), a gentamicina pode ter o potencial para interromper a inflamação e diminuir a recorrência da URE. No estudo conduzido por Fischer *et al*., (2019), foi observada positiva supressão da inflamação, o que levou os autores a especularem que sua ação bactericida influencia ou interfere nos processos imunomediados intrínsecos para URE, bloqueando ou suprimindo a ativação de linfócitos T. Porém o mecanismo de ação da gentamicina na URE (ou em outros tipos e estágios de uveíte equina) permanece desconhecido.

4.4.4. Tratamento cirúrgico

Quando o tratamento clínico não resulta em melhora do quadro, intervenções cirúrgicas podem oferecer melhor prognóstico para o paciente, pois tais procedimentos são mais efetivos na prevenção da recorrência e na manutenção da visão. Como alternativa, surgiram o implante supracoroidal de Ciclosporina A e a vitrectomia.

A) Implante supracoroidal de Ciclosporina A

Dada sua possível etiologia autoimune, as drogas imunossupressoras também são essenciais no tratamento da URE. Além dos corticoides, o uso de Ciclosporina A (CsA) é relatado como alternativa para inibir a proliferação e ativação de linfócitos T-*helper* e T-citotóxicos através da inibição de IL-2 (Interleucinas tipo 2), impedindo a reativação da inflamação (KAY, 1989; GILGER *et al*., 2010).

A CsA possui característica hidrofóbica e não penetra no olho quando administrada topicamente, por isso recorreu-se a implantação cirúrgica de um dispositivo de liberação lenta constante de CsA no espaço supracoroidal (4µg/dia por até 3 anos), o que resultou na diminuição da gravidade e duração da doença (GILGER *et al*., 2000; GILGER *et al*., 2006). O implante é colocado profundamente na esclera, em contato com a coroide (Figura 2), o que permite que a CsA seja liberada na coroide sem entrada cirúrgica pelo vítreo, como era realizado antigamente. Várias complicações foram associadas ao acesso intravitreal: o posicionamento errado do dispositivo pode induzir problemas como catarata, glaucoma, deslocamento de retina e cegueira (CURLING, 2011b; ALLBAUGH, 2016).

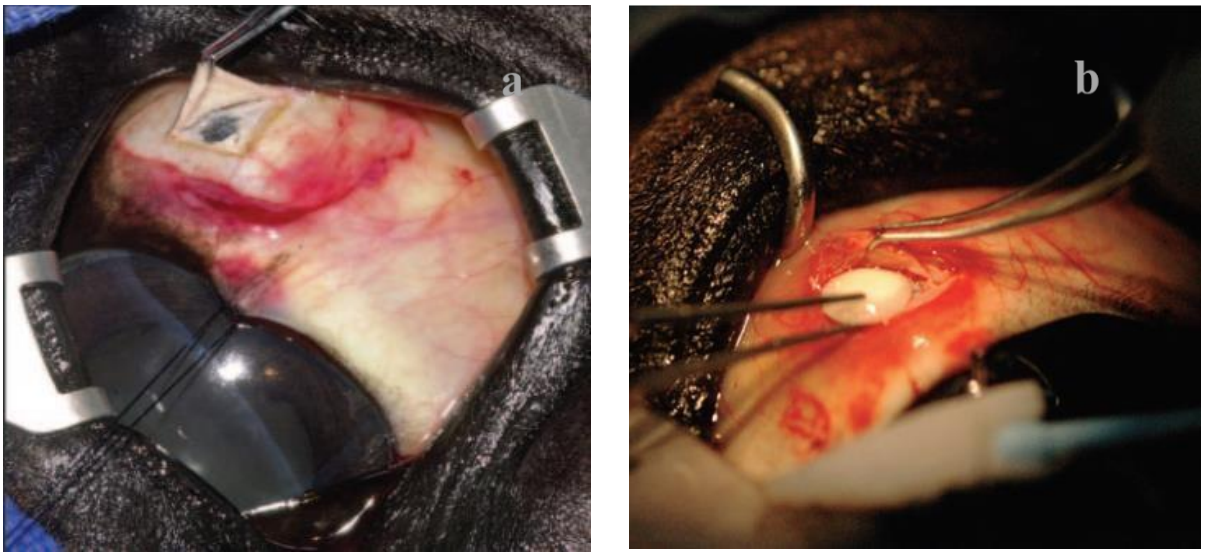


Figura 3: Procedimento cirúrgico e localização de um dispositivo de liberação de CsA sob um retalho escleral adjacente ao espaço supracoroidal, para tratamento a longo prazo da uveíte recorrente eqüina. Fonte: **(a)** Gilger *et al*., (2006) e **(b)** Gelatt, (2014).

Apesar da eficácia comprovada por Gilger *et al*., (2000), não existiam estudos que demonstrassem as complicações e duração do efeito do implante de CsA. Por isso, Gilger *et al*., (2010) realizaram outra pesquisa que evidenciou que a CsA poderia contribuir, a longo prazo, para diminuição da perda da visão nos animais submetidos ao procedimento. Eles também observaram que alguns animais apresentaram perda da visão após a implantação do dispositivo, mas, segundo os autores, tal fato ocorreu, possivelmente por episódios de inflamação decorrentes da depleção de CsA, sugerindo a necessidade de repetir o procedimento meses após a primeira cirurgia.

O procedimento é indicado para animais cuja doença possa ser controlada por medicamentos, mas apresentam muitas recorrências ou recidivas precoces (ALLBAUGH, 2016), pois, o dispositivo de CsA diminui a severidade das recorrências e aumenta a resposta a medicamentos tópicos em alguns animais (CURLING, 2011b).

B) Vitrectomia Pars Plana (VPP)

A vitrectomia tem sido utilizada há mais de 40 anos como tratamento da uveíte na medicina humana, sendo descrita em cavalos pela primeira vez em 1991 por Werry e Gerhards (FRÜHAUF *et al*., 1998). A técnica visa remover imunomediadores, antígenos e debris inflamatórios do vítreo, possibilitando a diminuição da recorrência da URE, ou seja, o objetivo da técnica não é eliminar a inflamação, mas limpar o vítreo de opacidades advindas dela a fim de melhorar a visão (GILGER & MICHAU, 2004; CURLING, 2011b).

A VPP é indicada para cavalos que sofreram pelo menos duas crises inflamatórias ou em cavalos onde foram determinados sinais clínicos consistentes com os quadros de URE (WAID *et al*., 2018). Cavalos soropositivos para *Leptospira* spp. com episódios recorrentes de uveíte também são bons candidatos para realização da cirurgia, porém os animais que obtiverem teste sorológico negativo devem ser direcionados ao tratamento clínico (SPIESS, 2010). A VPP não é indicada em casos de glaucoma, atrofia ocular, deslocamento de retina ou se uma formação de catarata ou um *phthisis bulbi* já estiver presente (FRÜHAUF *et al*., 1998; WAID *et al*., 2018).

A cirurgia consiste na substituição do humor vítreo por uma solução salina balanceada contendo 40 mg/500 ml de gentamicina (FRÜHAUF *et al*., 1998; GILGER & MICHAU, 2004; SPIESS, 2010; CURLING, 2011b). A VPP deve ser realizada com o animal em decúbito lateral sob anestesia geral seguindo os seguintes passos descritos por Frühauf *et al*., (1998) e Cordovil (2013).

I. Após preparação do paciente, o cirurgião deve realizar uma cantotomia lateral para melhorar a exposição do globo, mas, normalmente, não é necessária. Uma sutura de ancoragem na posição de 12 horas é realizada para a manipulação do globo;
II. Um flap conjuntival é preparado e a esclera é exposta;
III. Uma primeira esclerotomia deve ser realizada para colocação da primeira sonda, a sonda de irrigação, a qual servirá para injeção de solução salina no globo (Figura 3);
IV. Uma segunda esclerotomia através da *pars plana* (Figura 4) é realizada para inserir uma sonda de vitrectomia de 2 mm de diâmetro que servirá para aspiração do material (Figura 3);
V. Todo o processo de aspiração e irrigação com solução salina deve ser monitorado continuamente para manter a pressão intra-ocular constante;
VI. Sob irrigação contínua a sonda de vitrectomia é removida e as esclerotomias são suturadas;
VII. Em seguida, a sonda de irrigação é removida. O vítreo periférico evita a saída de fluido através da esclerotomia, que é fechada.
VIII. Após a limpeza e remoção da sonda, a ferida cirúrgica da conjuntiva e da cantotomia também são suturadas.

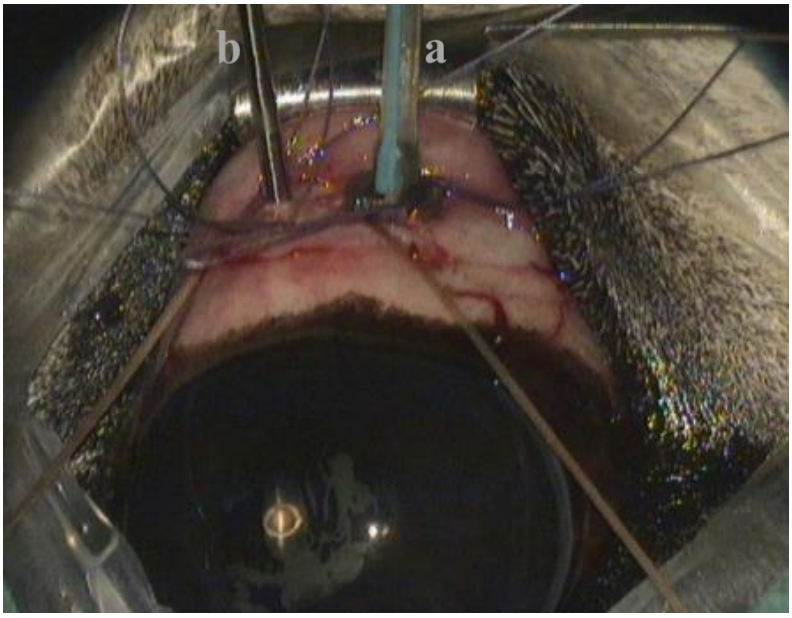


Figura 4: Sonda de irrigação (a) e a sonda de vitrectomia (b) em posição, durante a aspiração de vítreo. Fonte: Cordovil, (2013) (Imagem cedida ao autor pela Clínica de Equinos, da Faculdade de Medicina Veterinária, Hannover).

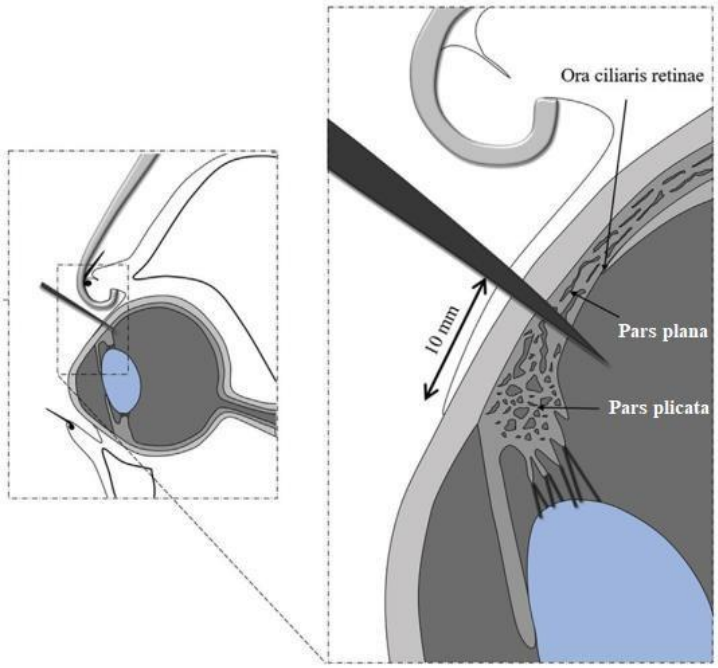


Figura 5: Acesso *pars plana* para cirurgia de vitrectomia. Fonte: Adaptado de Launois *et al*., (2019).

Foi demonstrado que a VPP contribuiu significativamente para reduzir a incidência e severidade da URE, porém cuidados devem ser tomados para não lesar a lente posterior ou a retina. Algumas complicações incluem hipópio, hifema, hemorragia em vítreo ou retina, deslocamento de retina e catarata (McMULLEN JR. & FISCHER, 2017).

5. CONCLUSÃO

Embora seja de grande interesse internacional, não existem muitos estudos que abordam a prevalência da doença no Brasil, tornando difícil prever a dimensão e importância da doença no país. Tal fato pode estar relacionado às características epidemiológicas da doença, que se demonstrou mais comum em países do hemisfério norte. A grande maioria da bibliografia a respeito da URE deriva de estudos nos Estados Unidos, Europa e Alemanha.

Mesmo sendo alvo de constantes estudos, muitos aspectos sobre a etiologia da doença ainda permanecem obscuros, mas, apesar de não completamente compreendidos, já se sabe que mecanismos autoimunes, infecciosos e genéticos estão vinculados à patologia de forma isolada ou correlata. Desse modo, o direcionamento do tratamento varia com a possível etiologia e com os sinais que o cavalo apresenta durante o exame.

Diversos tratamentos foram propostos na literatura, mas, dentre eles, o uso de corticoides e os tratamentos cirúrgicos foram relatados como mais eficientes na melhora dos sinais clínicos e na prevenção de recorrências, contribuindo para a diminuição da perda visão.

6. REFERÊNCIAS

ALLBAUGH, R. A. Equine recurrent uveitis: a review of clinical assessment and management. **Equine Veterinary Education**, v. 29, n. 5, p. 279-288, 2016.

ARANZALES, J. R. M.; ALVES, G. E. S. O estômago equino: agressão e mecanismos de defesa da mucosa. **Ciência Rural**, v. 43, n. 2, p. 305-313, 2013.

BAATH, J.; ELLS, A. L.; CRICHTON, A.; KHERANI, A.; WILLIAMS, R. G. Safety profile of intravitreal triamcinolone acetonide. **Journal of ocular pharmacology and therapeutics**, v. 23, n. 3, p. 304-310, 2007.

BUDRAS, K.D., SACK, W.O., ROCK, S., HOROWITZ, A. & BERG, R. **Anatomy of the horse**. Germany. Schlütersche, 5º ed. p. 42-43. 2009.

COOK, C. S.; PEIFFER, R. L.; HARLING, D. E. Equine recurrent uveitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 15, n. S2, p. 57-60, 1983.

CORDOVIL, T. M. **Uveíte recorrente equina e leptospirose: estudo de variáveis em cavalos sujeitos a virectomia, na região de Hannover**. Dissertação de mestrado em Medicina Veterinária. Universidade de Lisboa. Lisboa, 2013.

CUNHA, M. E. N.; SILVA, E. N.; ABREU, D. B.; DIAS, D. C. R.; AYRES, M. C. C. Uveíte bilateral em um equino: relato de caso. **PUBVET**, v. 13. 2019.

CURLING, A. Equine recurrent uveitis: classification, etiology, and pathogenesis. **Compend Contin Educ Vet**, v. 33, n. 6, p. E2, 2011 (a).

CURLING, A. Equine recurrent uveitis: treatment. **Compend Contin Educ Vet**, v. 33, n. 6, 2011 (b).

DA CRUZ, P. S. T.; MATTOS, M. J. T.; HOFFMANN, R. P.; MARQUES, S. M. T. Oncocercose bovina, equina e canina–revisão bibliográfica. **Revista veterinária em foco**, v. 10, n. 1, 2012.

DEARO, A. C. O.; SOUZA, M. S. B. Uveíte recorrente eqüina (cegueira da lua). **Ciência Rural**, v. 30, n. 2, p. 373-380, 2000.

DEEG, C. A. A proteomic approach for studying the pathogenesis of spontaneous equine recurrent uveitis (ERU). **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 128, n. 1-3, p. 132-136, 2009.

DEEG, C. A. Ocular immunology in equine recurrent uveitis. **Veterinary ophthalmology**, v. 11, p. 61-65, 2008.

DEEG, C. A.; EHRENHOFER, M.; THURAU, R.; REESE, S. WILDNER G.; KASPERS, B. Immunopathology of recurrent uveitis in spontaneously diseased horses. **Experimental eye research**, v. 75, n. 2, p. 127-133, 2002 (a).

DEEG, C. A.; HAUCK, S. M.; AMANN, B.; POMPETZKI, D.; ALTMANN, F.; RAITH, A.; UEFFING, M. Equine recurrent uveitis – a spontaneous horse model of uveitis. **Ophthalmic research**, v. 40, n. 3-4, p. 151-153, 2008.

DEEG, C. A.; KASPERS, B.; GERHARDS, H.; THURAU, S. R.; WOLLANKE, B.; WILDNER, G. Immune responses to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 42, n. 2, p. 393-398, 2001.

DEEG, C. A.; MARTI, E.; GAILLARD, C.; KASPERS, B. Equine recurrent uveitis is strongly associated with the MHC class I haplotype ELA-A9. **Equine veterinary journal**, v. 36, n. 1, p. 73-75, 2004.

DEEG, C. A.; POMPETZKI, D.; RAITH, A. J.; HAUCK, S. M.; AMANN, B.; SUPPMANN, S.; STANGASSINGER, M. Identification and functional validation of novel autoantigens in equine uveitis. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 5, n. 8, p. 1462-1470, 2006.

DEEG, C. A.; THURAU, S. R.; GERHARDS, H.; EHRENHOFER, M.; WILDNER, G.; KASPERS, B. Uveitis in horses induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein is similar to the spontaneous disease. **European journal of immunology**, v. 32, n. 9, p. 2598-2606, 2002 (b).

DEGROOTE, R. L.; HAUCK, S. M.; AMANN, B.; HIRMER, S.; UEFFING, M.; DEEG, C. A. Unraveling the equine lymphocyte proteome: differential septin 7 expression associates with immune cells in equine recurrent uveitis. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e91684, 2014.

DIVERS, T. J.; IRBY, N. L.; MOHAMMED, H. O.; SCHWARK, W. S. Ocular penetration of intravenously administered enrofloxacin in the horse. **Equine veterinary journal**, v. 40, n. 2, p. 167-170, 2008.

DWYER, A. E.; CROCKETT, R. S.; KALSOW, C. M. Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 207, n. 10, p. 1327-1331, 1995.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Elsevier, 4º ed. 2010.

FINGERHUT, L.; *et al*. Neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of equine recurrent uveitis (ERU). **Cells**, v. 8, n. 12, p. 1528, 2019.

FISCHER, B. M.; MCMULLEN, R. J.; REESE, S.; BREHM, W. Intravitreal injection of low-dose gentamicin for the treatment of recurrent or persistent uveitis in horses: Preliminary results. **BMC veterinary research**, v. 15, n. 1, p. 29, 2019.

FRELLSTEDT, L. Equine recurrent uveitis: A clinical manifestation of leptospirosis. **Equine Veterinary Education**, v. 21, n. 10, p. 546-552, 2009.

FRITZ, K. L. *et al*. Genetic risk factors for insidious equine recurrent uveitis in Appaloosa horses. **Animal genetics**, v. 45, n. 3, p. 392-399, 2014.

FRÜHAUF, B.; OHNESORGE, B.; DEEGEN, E.; BOEVE, M. Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. **Veterinary ophthalmology**, v. 1, n. 2-3, p. 137-151, 1998.

GELATT, K. N. **Essentials of veterinary ophthalmology**. John Wiley & Sons; 3º.ed. 2014.

GERDING, J. C.; GILGER, B. C. Prognosis and impact of equine recurrent uveitis. **Equine veterinary journal**, v. 48, n. 3, p. 290-298, 2015.

GERY, I.; WIGGERT, B.; REDMOND, T. M.; KUWABARA, T.; CRAWFORD, M. A.; VISTICA, B. P.; CHADER, G. J. Uveoretinitis and pinealitis induced by immunization with interphotoreceptor retinoid-binding protein. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 27, n. 8, p. 1296-1300, 1986.

GETTY, R.; SISSON, S.; GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos animais domésticos**. Guanabara Koogan, 5ª ed. p. 662-672. 1986.

GILGER, B. C. Equine recurrent uveitis: the viewpoint from the USA. **Equine Veterinary Journal**. v. 42, n. S37, p. 57-61, 2010.

GILGER, B. C.; MALOK, E.; CUTTER, K. V.; STEWART, T.; HOROHOV, D. W.; ALLEN, J. B. Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 71, n. 1, p. 17-28, 1999.

GILGER, B. C.; MALOK, E.; STEWART, T.; HOROHOV, D.; ASHTON, P.; SMITH, T.; ALLEN, J. B. Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 76, n. 3-4, p. 239-255, 2000.

GILGER, B. C.; MICHAU, T. Equine recurrent uveitis: new methods of management. **The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice**, v. 20, n. 2, p. 417-27, vii, 2004.

GILGER, B. C.; SALMON, J. H.; WILKIE, D. A.; CRUYSBERG, L. P.; KIM, J.; HAYAT, M.; HARRINGTON, S. M. A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 47, n. 6, p. 2596-2605, 2006.

GILGER, B. C.; WILKIE, D. A.; CLODE, A. B.; MCMULLEN JR, R. J.; UTTER, M. E.; KOMAROMY, A. M.; SALMON, J. H. Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis. **Veterinary ophthalmology**, v. 13, n. 5, p. 294-300, 2010.

GILMOUR, M. A.; CLARKE, C. R.; MACALLISTER, C. G.; DEDEO, J. M., CAUDELL, D. L.; MORTON, R. J.; PUGH, M. Ocular penetration of oral doxycycline in the horse. **Veterinary ophthalmology**, v. 8, n. 5, p. 331-335, 2005.

KAY, J. **Inhibitory effects of cyclosporine A on lymphocyte activation**. In: Cyclosporine: Mode of Action and Clinical Application (ed. Thomson A) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1989.

KELLER, R. L.; HENDRIX, D.V.H. New surgical therapies for the treatment of equine recurrent uveitis. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 4, n. 1, p. 81-86, 2005.

KHURANA, S. K.; DHAMA, K.; MINAKSHI, P.; GULATI, B.; MALIK, Y. S.; KARTHIK, K. Leptospirosis in horses: special reference to equine recurrent uveitis. **Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences**, v. 4, n. Spl 4-EHIDZ, 2016.

KOJOURI, G. A.; TAGHADOSI, C. Equine recurrent uveitis and its relation to toxoplasmosis. **Comparative Clinical Pathology**, v. 18, n. 2, p. 201, 2009.

KOK, H.; LAU, C.; MAYCOCK, N.; MCCLUSKEY, P.; LIGHTMAN, S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. **Ophthalmology**, v. 112, n. 11, p. 1916. e1-1916. e7, 2005.

KONDO, M.; SANUKI, R.; UENO, S.; NISHIZAWA, Y.; HASHIMOTO, N.; OHGURO, H.; FURUKAWA, T. Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. **PLoS One**, v. 6, n. 5, p. e19911, 2011.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e Atlas Colorido**. Artmed Editora, 6º ed. p. 579-600. 2016.

KULBROCK, M.; DISTL, O.; OHNESORGE, B. A review of candidate genes for development of equine recurrent uveitis. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 33, n. 11, p. 885-892, 2013 (a).

KULBROCK, M.; LEHNER, S.; METZGER, J.; OHNESORGE, B.; DISTL, O. A genome-wide association study identifies risk loci to equine recurrent uveitis in German warmblood horses. **PloS one**, v. 8, n. 8, p. e71619, 2013 (b).

LANAS, A.; PANÉS, J.; PIQUE, J. M. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. **Current pharmaceutical design**, v. 9, n. 27, p. 2253-2266, 2003.

LAUNOIS, T.; HILARIÓN, L. M. G.; BARBE, F.; LEURQUIN, C.; BIHIN, B.; HONTOIR, F.; VANDEWEERD, J. M. Use of intravitreal injection of gentamicin in 71 horses with equine recurrent uveitis. **Journal of equine veterinary science**, v. 77, p. 93-97, 2019.

MALALANA, F.; STYLIANIDES, A.; MCGOWAN, C. Equine recurrent uveitis: human and equine perspectives. **The Veterinary Journal**, v. 206, n. 1, p. 22-29, 2015.

MCMULLEN JR, R.; FISCHER, B. M. Medical and surgical management of equine recurrent uveitis. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 33, n. 3, p. 465-481, 2017.

MCVEY, D. S.; KENNEDY, M.; CHENGAPPA, M. M. **Microbiologiaveterinária. 3º** ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

OTANI, S.; SAKURAI, T.; YAMAMOTO, K.; FUJITA, T.; MATSUZAKI, Y.; GOTO, Y.; KAWAKAMI, Y. Frequent immune response to a melanocyte specific protein KU-MEL-1 in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. **British journal of ophthalmology**, v. 90, n. 6, p. 773-777, 2006.

PEARCE, J. W.; GALLE, L. E.; KLEIBOEKER, S. B.; TURK, J. R.; SCHOMMER, S. K.; DUBIELIZIG, R. R.; GIULIANO, E. A. Detection of *Leptospira interrogans* DNA and antigen in fixed equine eyes affected with end-stage equine recurrent uveitis. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v. 19, n. 6, p. 686-690, 2007.

REICHMANN, P.; DEARO, A. C. O.; RODRIGUES, T. C. Ocorrência de doenças oftalmológicas em eqüinos utilizados para tração urbana na cidade de Londrina, PR. **Ciência Rural**, v. 38, n. 9, p. 2525-2528, 2008.

ROCKWELL, H.; MACK, M.; FAMULA, T; SANDMEYER, L.; BAUER, B.; DWYER, A.; LASSALINE, M.; BEESON, S.; ARCHER, S.; McCUE, M.; BELLONE, R. R. Genetic investigation of equine recurrent uveitis in Appaloosa horses. **Animal Genetics**, v. 51, n. 1, p. 111-116, 2020.

SANDMEYER, L. S.; KINGSLEY, N. B.; WALDER, C.; ARCHER, S.; LEIS, M. L.; BELLONE, R. R.; BAUER, B. S. Risk factors for equine recurrent uveitis in a population of Appaloosa horses in western Canada. **Veterinary Ophthalmology**, v. 23, n. 3, p. 515-525, 2020.

SCHWINK, K. L. Equine uveitis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 8, n. 3, p. 557-574, 1992.

SMITH, B. P. **Large animal internal medicine-E-Book**. Elsevier Health Sciences.4º ed. 2009.

SPIESS, B. M. Equine recurrent uveitis: the European viewpoint. **Equine veterinary journal**, v. 42, n. S37, p. 50-56, 2010.

SPONENBERG, D. P.; CARR, G.; SIMAK, E.; SCHWINK, K. The inheritance of the leopard complex of spotting patterns in horses. **The Journal of heredity**, v. 81, n. 4, p. 323-331, 1990.

TERRY, R. B.; ARCHER, S.; BROOKS, S.; BERNOCO, D.; BAILEY, E. Assignment of the appaloosa coat colour gene (LP) to equine chromosome 1. **Animal genetics**, v. 35, n. 2, p. 134-137, 2004.

VERMA, A.; ARTIUSHIN, S.; MATSUNAGA, J.; HAAKE, D. A.; TIMONEY, J. F. LruA and LruB, novel lipoproteins of pathogenic Leptospirainterrogans associated with equine recurrent uveitis. **Infection and immunity**, v. 73, n. 11, p. 7259-7266, 2005.

VERMA, A.; KUMAR, P.; BABB, K.; TIMONEY, J. F.; STEVENSON, B. Cross-reactivity of antibodies against leptospiral recurrent uveitis-associated proteins A and B (LruA and LruB) with eye proteins. **PLoSNegl Trop Dis**, v. 4, n. 8, p. e778, 2010.

VOELTER, K.; VIAL, Z.; POT, S. A.; SPIESS, B. M. Leptospiral antibody prevalence and surgical treatment outcome in horses with Equine Recurrent Uveitis (ERU) in Switzerland. **Veterinary Ophthalmology**, 2020.

WAID, H.; TÓTH, J.; BUIJS, L.; SCHUSSER, G. F. Clinical experiences after the insertion of a Cyclosporine-A drug delivery device in horses with Equine Recurrent Uveitis. **Pferdeheilkunde – Equine Medicine, 34 (2), 113**, v. 120. 2018.

WITKOWSKI, L.; CYWINSKA, A.; PASCHALIS-TRELA, K.; CRISMAN, M.; KITA, J. Multiple etiologies of equine recurrent uveitis–A natural model for human autoimmune uveitis: A brief review. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v. 44, p. 14-20, 2016.

WOLLANKE, B.; GERHARDS, H.; BREM, S.; MEYER, P.; KOPP, H. Etiology of equine recurrent uveitis (ERU): autoimmune disease or intraocular leptospiral infection?. **Pferdeheilkunde**, v. 20, n. 4, 2004.

YAMADA, K.; SENJU, S.; SHINOHARA, T.; NAKATSURA, T.; MURATA, Y.; ISHIHARA, M.; NISHIMURA, Y. Humoral immune response directed against LEDGF in patients with VKH. **Immunology letters**, v. 78, n. 3, p. 161-168, 2001.

YI, N.Y.; DAVIS, J. L.; SALMON, J. H.; GILGER, B. C. Ocular distribution and toxicity of intravitreal injection of triamcinolone acetonide in normal equine eyes. **Veterinary ophthalmology**, v. 11, p. 15-19, 2008.

ZIPPLIES, J. K.; HAUCK, S. M.; EBERHARDT, C.; HIRMER, S.; AMANN, B.; STANGASSINGER, M.; DEEG, C. A. Miscellaneous vitreous-derived IgM antibodies target numerous retinal proteins in equine recurrent uveitis. **Veterinary Ophthalmology**, v. 15, p. 57-64, 2012.