



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MAYARA JOANNA ALMEIDA BRAGA

**CERATOMICOSE ULCERATIVA POR *ASPERGILLUS* spp. EM EQUINO: RELATO
DE CASO**

AREIA

2023

MAYARA JOANNA ALMEIDA BRAGA

CERATOMICOSE ULCERATIVA POR *ASPERGILLUS* spp. EM EQUINO: RELATO DE CASO

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. Ivia Carmem Talieri.

AREIA

2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

B813c Braga, Mayara Joanna Almeida. Ceratomicose
ulcerativa por aspergillus spp. em equino: relato de
caso / Mayara Joanna Almeida Braga. Areia:UFPB/CCA,
2023.

43 f. : il.

Orientação: Ivia Carmem Talieri.
TCC (Graduação) - UFPB/CCA-AREIA.

1. Medicina veterinária. 2. Abscesso estromal. 3.
Antifúngico. 4. Ceratite ulcerativa fúngica. 5. Cavalo.
I. Talieri, Ivia Carmem. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

CDU 636.09(02)

MAYARA JOANNA ALMEIDA BRAGA

CERATOMICOSE ULCERATIVA POR *ASPERGILLUS* spp. EM EQUINO: RELATO
DE CASO

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: 10/11/2023.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Ivia Carmem Talieri (Orientadora)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Profa. Dra. Isabella de Oliveira Barros
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Med. Vet. Yago Silva Vilarouca
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Dedico esse trabalho a Snow, o gatinho que me ajudou a decidir pela Medicina Veterinária e a todos aqueles que estiveram ao meu lado, todos esses anos, acreditando em meu potencial.

AGRADECIMENTOS

A Deus e à Nossa Senhora, agradeço por estarem ao meu lado em todos momentos da minha vida. Se até aqui cheguei foi com ajuda de Vocês, obrigada por toda oportunidade e por tanto se expressarem em forma de amor em meus dias,

Aos meus pais, que sempre estiveram ao meu lado nessa caminhada, me ensinando a ser a melhor pessoa possível em meus atos e conseqüentemente em minha profissão. A vocês todo meu amor e meu coração, só tenho a agradecer a Deus por nessa vida ter me dado a oportunidade de nascer filha de André Braga e Maria.

À Maria da Conceição, minha mãezinha, que sempre foi tão doce e tão dedicada a nossa família. Mainha, uma vida inteira eu não seria capaz de agradecer o tanto que a senhora fez e faz por mim. Te amo com minha alma, obrigada por ser minha rocha e meu apoio em todos os momentos da minha vida.

À minha irmã Sarah Braga, minha menininha, o presente em forma de irmã/amiga que Deus me deu. Te amo, patinha, obrigada por toda ajuda nessa caminhada e por todos nossos momentos, até os de briga kkk. Está marcado aqui na minha memória e no meu coração os dias que você estudou pertinho de mim só para me ajudar a terminar de escrever meu TCC. Você não tem noção da importância de sua vida para minha, You're my Sunshine.

Ao meu namorado Israel Rodrigues, o presente que a veterinária me deu, o menino que conheci no começo do curso e desde então compartilha comigo essa caminhada, me fazendo enxergar o processo de forma mais leve. Sua vida e sua dedicação à profissão são exemplos e motivo de admiração para mim. Espero dessa vida muito ainda viver com você. Te amo, hoje e sempre, meu príncipe.

Ao veterinário André Braga/meu pai. Agradeço por todos esses anos de ensino, por ser esse exemplo singular de pai e que sorte a minha de poder dizer que de veterinário também. Todos seus anos de esforço a sua profissão me conduziram aonde estou hoje e me fizeram entender a essência da veterinária. Te amo, Dr. André Braga, obrigada por tanto e por tudo, que sorte a minha ter o senhor.

À minha tia Vanessa, minha psicóloga/anjo, que esteve ao meu lado desde quando eu era pequeninha, me ajudando nas dificuldades com sua forma tão doce de ser. Que sorte a minha de ter tido tia Vanessa, a senhora não tem noção da importância de sua vida para quem sou hoje, por isso te agradeço. Muito obrigada.

À minha prima/irmã Maria Beatriz, por nas suas doidezinhas me ajudar a enxergar a sorte que tenho pela nossa amizade tão singular e de tantos anos, 25 anos não é para qualquer um não viu? Bia, sou extremamente grata a Deus por sua vida e não seria diferente em dizer que sou a você, por me confiar uma responsabilidade tamanha, em ser madrinha do nosso bem mais precioso, Maria Helena

À Maria Helena, minha afilhadinha, te agradeço por sua vidinha, a você desejo dias felizes, cheio de saúde, amor, felicidade e muito tempo de brincadeiras e futuras conversas sobre namoradinhos. Que Deus e Nossa Senhora estejam sempre pertinho a você, te guiando pelos melhores caminhos, com amor de sua dinda,

Aos meus amigos de João Pessoa-PB, por estarem comigo desde então, tendo paciência pelas dificuldades da distância, mas sempre estando ao meu lado quando mais precisei,

A todos meus amigos de Areia-PB, em especial à Marina Tavares e a Willian Mathaus, por toda ajuda, apoio e cafezinho. Vocês deixaram meus dias em Areia mais leves e como sou grata a Deus por ter me presenteado com a vida de vocês.

À professora Isabella Oliveira Barros, por ter me fornecido o caso clínico do meu TCC com tanta prontidão e solicitude, sua energia e sua dedicação a profissão são exemplos para mim, só quem conhece a senhora sabe o que estou dizendo.

À professora Ivia Carmem Talieri por ter aceito ser minha orientadora e por ter me ajudado no processo da escrita, com todas as dicas e dedicação. Ainda, agradeço por todos os ensinamentos passados com tanta excelência, tanto nos momentos de aula na cadeira de Clínica Médica de Pequenos Animais, quanto durante meus momentos de estágio com a senhora na área de Oftalmologia Veterinária, meu eterno agradecimento.

Ao residente Yago Vilarouca, por ter me ajudado na coleta de dados do animal e por sempre se mostrar tão solícito com minhas dúvidas, tenho certeza de um futuro brilhante em sua frente.

A vocês, minha banca avaliadora, meu eterno agradecimento por aceitarem participar dessa etapa tão significativa do meu curso. Obrigada,

À Medicina Veterinária, por ter me dado a oportunidade de me encontrar no melhor curso e por ter me proporcionado tanta experiência, me ajudando no processo de amadurecimento pessoal,

À Areia, por ter me permitido viver o que nunca nem imaginei que seria possível. Obrigada por me abrigar por todos esses anos, até mais.

RESUMO

A ceratite ulcerativa fúngica ou ceratomicose ulcerativa consiste na perda do epitélio corneano, juntamente à maior ou menor exposição estromal com a presença de um agente micótico, que pode ser primário ou secundário a algum trauma na córnea. Alguns dos sinais clínicos expressos são provocados pela intensa dor, como a epífora, a miose, o blefarospasmo e a fotofobia. Outros sinais clínicos são secreção ocular, edema e neovascularização corneanos, bem como ulceração com ou sem liquefação estromal, placas fúngicas e abscesso estromal. O diagnóstico baseia-se em um exame oftalmológico completo, incluindo o uso do teste de fluoresceína, da citologia, do cultivo ou do PCR, a partir de um esfregaço corneano, ou, ainda, do exame histológico de córnea. O tratamento adequado e precoce está diretamente relacionado ao melhor prognóstico. O tratamento tem como premissa eliminar o agente causador da lesão, controlar a dor e proporcionar a cicatrização corneana. O trabalho objetiva relatar o caso clínico de um equino, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba, diagnosticado por meio de citologia corneana e cultura fúngica, com ceratomicose ulcerativa por *Aspergillus spp.*, tendo como parte da terapia medicamentosa o uso do colírio de cetoconazol, feito de forma artesanal, e do óleo de girassol ozonizado. Além disso, tem o intuito de explanar uma revisão de literatura a respeito da condição clínica.

Palavras-Chave: abscesso estromal; antifúngico; ceratite ulcerativa fúngica; cavalo.

ABSTRACT

Fungal ulcerative keratitis or ulcerative keratomycosis consists of the loss of the corneal epithelium, together with greater or lesser stromal exposure and the presence of a mycotic agent, which can be primary or secondary to trauma to the cornea. Some of the clinical signs expressed are caused by intense pain, such as epiphora, miosis, blepharospasm and photophobia. Other clinical signs are ocular discharge, corneal edema and neovascularization, as well as ulceration with or without stromal liquefaction, fungal plaques and stromal abscess. Diagnosis is based on a complete ophthalmological examination, including the use of the fluorescein test, cytology, culture or PCR from a corneal smear, or histological examination of the cornea. Appropriate and early treatment is directly related to a better prognosis. The premise of treatment is to eliminate the agent causing the lesion, control pain and provide corneal healing. The aim of this study is to report the clinical case of a horse treated at the Veterinary Hospital of the Federal University of Paraíba, diagnosed by means of corneal cytology and fungal culture with ulcerative keratomycosis caused by *Aspergillus* spp. and whose drug therapy included the use of homemade ketoconazole eye drops and ozonized sunflower oil. It also aims to provide a review of the literature on this clinical condition.

Keywords: stromal abscess; antifungal; fungal ulcerative keratitis; horse.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Anatomia do Bulbo Ocular	12
Figura 2 – Fluxo do Humor Aquoso.....	14
Figura 3 – Camadas Histológicas da Córnea.....	16
Figura 4 – Morfologia da hifa de <i>Aspergillus fumigatus</i>	29
Figura 5 – Córneas de equinos lesionadas por infecção fúngica. (A) Aspecto arenoso em córnea devido à presença difusa de fungos. (B) Acometimento estromal por ceratomicose ulcerativa. (C) Abscesso estromal médio-posterior. (D) Abscesso estromal profundo.....	22
Figura 6 – (A) Crescimento fúngico de esfregaço corneano de equino Quarto de Milha, oito anos, macho, em meio Ágar Sabourand; (B) Presença de hifas do gênero <i>Aspergillus spp</i>	32
Figura 7 – Ceratite ulcerativa fúngica em equino Quarto de Milha, oito anos, macho; (A) na baia com protetor ocular. (B) em processo de cicatrização com 12 dias de tratamento com colírio à base de cetoconazol	32
Figura 8 – Cicatrização de ceratite ulcerativa fúngica em equino Quarto de Milha, oito anos, macho	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
HV-UFPB	Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba
IV	Intravenosa
kg	Quilograma
PMNs	Polimorfonucleares
MTD	Membro Torácico Direito
MMP	Metaloproteinases de Matriz
NE	Elastase de Neutrófilo
PB	Paraíba
TPC	Tempo de Preenchimento Capilar
TFDP	Tendão Flexor Digital Profundo
TFDS	Tendão Flexor Digital Superficial

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	11
2	DESENVOLVIMENTO.....	12
2.1	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1.1	Anatomia do Bulbo Ocular.....	12
2.1.2	Histologia e Fisiologia Corneana.....	16
2.1.3	<i>Aspergillus</i>.....	18
2.1.4	Ceratomicrose Ulcerativa	20
2.1.5	Ozonioterapia	28
2.2	RELATO DE CASO.....	30
3	DISCUSSÃO.....	35
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
	REFERÊNCIAS	39

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A úlcera de córnea ou ceratite ulcerativa é uma enfermidade oftálmica de grande ocorrência na Clínica Médica e Cirúrgica de Equinos, com diversas etiologias, dentre elas a infecção fúngica e os traumas por corpos estranhos. A ceratite ulcerativa confere uma lesão no epitélio corneano, podendo ter maior ou menor exposição da camada estromal da córnea, em que a gravidade e o prognóstico da lesão são ditados pela profundidade da úlcera (Slatter, 2005; Whitley; Hamor, 2021).

Devido ao ambiente de vivência dos cavalos e à grande presença de fungos na microflora conjuntival normal dessa espécie, estes animais estão sujeitos, a partir de uma lesão preexistente na córnea, à colonização e proliferação de um fungo na córnea lesionada, que passa a se demonstrar patogênico e a desencadear a ceratomicose ulcerativa. Visto isso, úlceras sem respostas significativas ao tratamento devem ter como uma das principais suspeitas a presença de fungos patogênicos na lesão, o qual deve entrar com terapia medicamentosa agressiva para evitar maior acometimento da córnea e, conseqüentemente, perda visual (Brooks, 2005; Plummer, 2021; Slatter, 2005).

O diagnóstico é feito por meio de um exame oftalmológico completo, uso do teste de fluoresceína, citologia e cultura de córnea para fungos, para que a partir dos resultados se inicie o tratamento adequado e assim o animal apresente melhor prognóstico. O prognóstico da ceratomicose ulcerativa é proporcional à rapidez do diagnóstico e instituição do tratamento (Brooks, 2005; Plummer, 2021; Scotty, 2005).

A terapia medicamentosa de forma geral se baseia no uso de colírios antifúngicos, antibióticos, cicloplégicos, midriáticos e lubrificantes. Ainda, existem alguns métodos terapêuticos cirúrgicos que podem aumentar a absorção dos medicamentos utilizados, ajudando de forma direta na reparação da lesão. Da mesma maneira, pode-se associar ao tratamento convencional e alopático terapias coadjuvantes, como o uso de soro autólogo e de óleo ozonizado (Sandri *et al.*, 2021; Spadea *et al.*, 2018).

Destarte, o referido trabalho visa expor um caso de ceratomicose ulcerativa por *Aspergillus spp.* em um equino, de oito anos de idade, raça Quarto de Milha, que foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba (HV-UFPB). Ainda, objetiva-se dissertar a respeito de uma enfermidade ocular de alta ocorrência na medicina equina.

2 DESENVOLVIMENTO

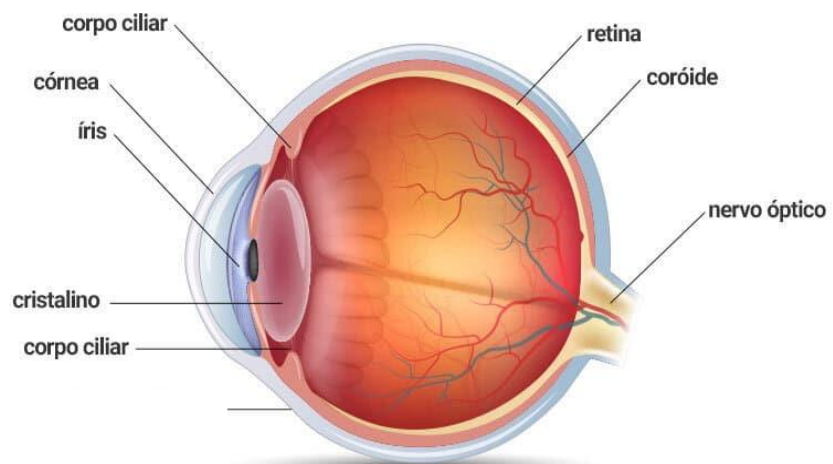
Para o desenvolvimento teórico da revisão de literatura, foram utilizados artigos, livros, anais e sites de caráter acadêmico, visando elucidar o corpo de texto com mais propriedade. Já para o relato de caso, fez-se o uso minucioso dos prontuários de atendimento do animal, obtidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba (HV-UFPB), seguido de orientação por parte dos médicos veterinários responsáveis pelo quadro clínico do animal.

2.1 REVISÃO DE LITERATURA

2.1.1 Anatomia do Bulbo Ocular

O entendimento da anatomia básica do sistema ocular é de extrema importância para a compreensão dos processos de agressão e de recuperação que o acometem, bem como das suas repostas frente ao uso de terapêuticas. Nesse sentido, o bulbo ocular possui três túnicas. A túnica fibrosa composta pela córnea, esclera e limbo, é a mais externa. A túnica vascular ou média, engloba a íris, o corpo ciliar e a coróide. E ainda, a túnica nervosa ou interna, é composta pela retina e disco óptico (Figura 1) (König; Liebich, 2021; Meekins *et al.*, 2021; Safatle *et al.*, 2023).

Figura 1 - Anatomia do Bulbo Ocular



Fonte: Rosa (2022)

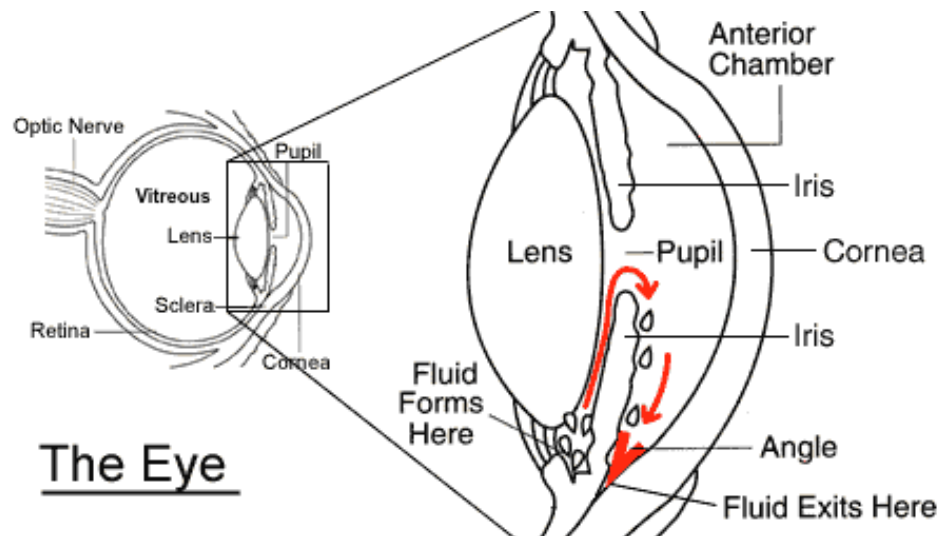
A túnica fibrosa é composta por tecido colágeno denso, tornando-se responsável pelo formato do olho (König; Liebich, 2021). A córnea consiste em uma estrutura transparente, avascular e extremamente inervada, tendo grande importância para proteção e capacidade de formação visual, visto que é a estrutura mais refrativa do olho. Vale salientar, que a zona de transição da córnea para esclera é denominada de limbo, uma região onde se encontram as células-tronco da superfície ocular, sendo estas, importante para a nutrição e para o processo de reepitelização da córnea, em casos de agressão, como em ulcerações (Brooks, 2005). A esclera é a porção branca da superfície do olho, e compõe a maior parte da túnica fibrosa (Colville, 2008).

Já a túnica ou camada média, conhecida por úvea (Colville, 2008), é constituída por uma rede de vasos, células de pigmento, fibras elásticas, plexo de nervos e possui a função de irrigação sanguínea, de produção do humor aquoso, de suporte e de regulação da lente e ajuste necessário do tamanho da pupila (König; Liebich, 2021). A túnica interna do olho é a retina, sendo responsável pela visão, ao converter o estímulo luminoso em impulso nervoso, para assim ser conduzido ao córtex visual visando promover interpretação da imagem capturada.

Ainda, o bulbo ocular possui o compartimento aquoso, subdivido em câmara anterior (espaço entre a córnea e a íris) e câmara posterior (espaço entre a íris e a lente), ambas banhadas pelo humor aquoso (Colville, 2008). O humor aquoso é um líquido com função de nutrição da lente e da córnea, o qual é produzido pelo corpo ciliar, através da filtração do sangue, difusão e secreção (Figura 2). O humor aquoso, quando formado, migra da câmara posterior para a anterior, onde é drenado pelo ângulo iridocorneano, regulando, assim, a pressão intraocular (Colville, 2008; Dwyer; Henriksen, 2022; Khazaeni, 2022).

O olho também é constituído pelo segmento posterior, sendo o maior deles e composto pelo humor ou corpo vítreo, um material de consistência gelatinosa, situado atrás da lente e corpo ciliar, responsável por preencher e manter a coróide e a retina em seus devidos locais (Colville, 2008; Meekins *et al.*, 2021; Slatter, 2005).

Figura 2 - Fluxo do Humor Aquoso.



Fonte: Voget (2018)

Todas as estruturas situadas ao redor do bulbo ocular são denominadas de anexos oculares, que auxiliam e são imprescindíveis para a manutenção da saúde do olho. São eles: a órbita, as pálpebras, os cílios, a conjuntiva, o aparelho lacrimal, os músculos extraoculares, a gordura e as fáscias retrobulbares (Brooks, 2005; Meekins *et al.*, 2021).

Sabe-se que o bulbo ocular dos equinos é um dos maiores do reino animal, estando inserido dentro de um arcação ósseo, a órbita ocular, que é uma cavidade cônica, fechada posteriormente e com ampla abertura anteriormente (Brooks, 2005), o que confere a proeminência dos olhos desses animais. Além disso, os olhos dos cavalos estão localizados lateralmente em cada antímero do crânio, predispondo assim, a uma visão binocular ampla, o que é interessante para uma noção panorâmica do ambiente, visto que esses animais são considerados presas na natureza. No entanto, devido ao comprimento e o formato do focinho, os cavalos acabam possuindo um ponto cego na parte anterior da face (Singh, 2019).

Nos animais domésticos, existem três pálpebras, a superior, a inferior e a membrana nictitante ou terceira pálpebra. As pálpebras superior e inferior possuem as glândulas tarsais, que são glândulas sebáceas produtoras de lipídeos que compõem a camada mais externa do filme lacrimal pré-corneano (Hendrix *et al.*, 2021; Slatter, 2005). Por ser uma camada mais gordurosa, acaba estabilizando o filme lacrimal e evitando que a parte mais aquosa da lágrima evapore com facilidade.

Ressaltam-se ainda outras funções que corroboram para que as pálpebras sejam estruturas de grande importância na manutenção da integridade do olho e da visão dos animais, como o reflexo palpebral que protege de forma eficiente o segmento anterior do olho contra traumas. Ainda, as incursões palpebrais (piscar) mantêm a espessura do filme lacrimal ideal e a fisiologia da superfície ocular, como também auxilia no bombeamento da lágrima para dentro do ducto nasolacrimal, a fim de que seja drenada e não escorra pela face do animal. Além disso, as pálpebras possuem alta vascularização, onde é por meio desta que neutrófilos, após serem ativados por citocinas alcançam o filme lacrimal, em caso de agressão à córnea (Brooks, 2005).

A conjuntiva é subdividida em conjuntiva bulbar, que recobre a porção superficial da esclera e conjuntiva palpebral, que reveste a parte interna das pálpebras superior e inferior e os segmentos interno e externo da terceira pálpebra. Vale ressaltar que alguns componentes do sistema imune ocular e as células caliciformes ou de Goblet, que produzem a porção mucóide do filme lacrimal, estão localizadas na conjuntiva (Hendrix *et al.*, 2021; Slatter, 2005).

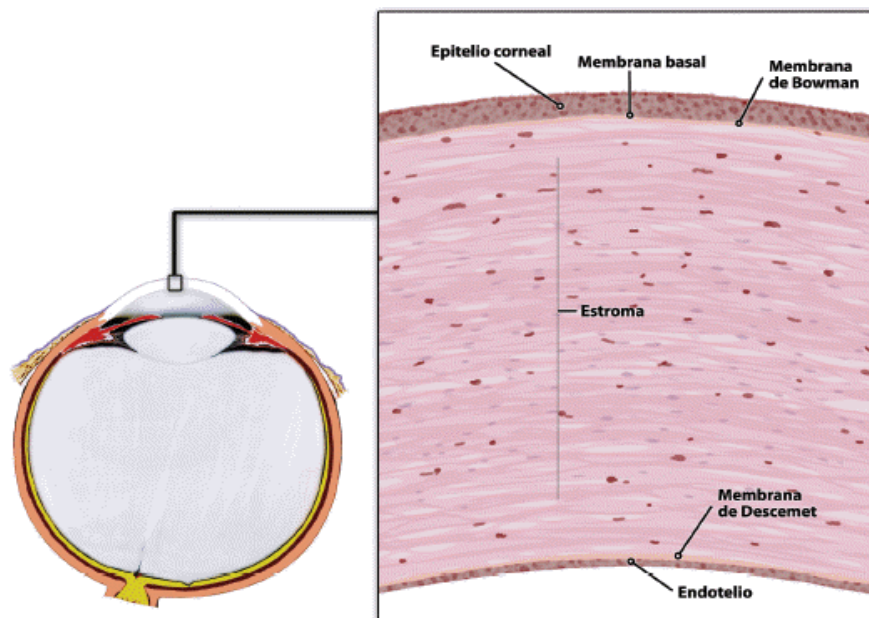
Os músculos extraoculares são de extrema importância para a sustentação e movimentação do bulbo ocular na órbita. São em número de sete: o reto dorsal, o reto ventral, o reto medial, o reto lateral, o oblíquo dorsal, o oblíquo ventral e o retrator do bulbo ocular. Além disso, possui um músculo que também ajuda no movimento do olho e ainda eleva a pálpebra superior, sendo ele o m. elevador superior (Meekins *et al.*, 2021; Satter, 2005).

O sistema lacrimal desempenha um papel imprescindível para a viabilidade da superfície ocular. Ele é composto pelas glândulas lacrimais (principal, da terceira pálpebra e acessórias), filme lacrimal pré-corneano, pontos lacrimais superior e inferior, canálculos lacrimais, ducto nasolacrimal e ponto nasal (Slatter, 2005). Existem duas formas de distúrbios da função lacrimal, a dificuldade de sua produção, deixando a superfície corneana sujeita a ceratites e o epitélio conjuntival desidratado, predispondo à conjuntivite; e a disfunção do sistema de drenagem da lágrima, desencadeando o lacrimamento exacerbado, podendo ser visto em maior ou menor quantidade a depender do grau de produção e drenagem do filme lacrimal (Hendrix *et al.*, 2021; Slatter, 2005).

2.1.2 Histologia e Fisiologia Corneana

A córnea é a principal superfície de refração óptica do olho, sendo uma estrutura transparente, subdividida em cinco camadas (Figura 4), as quais são o filme lacrimal pré-corneano, o epitélio, o estroma, a membrana de Descemet e o endotélio corneano (Slatter, 2005). A espessura corneana varia entre as espécies, sendo nos equinos, a parte central mais espessa, medindo de um a 1,5 mm e a região periférica, mais delgada, medindo 0,8 mm (Brooks, 2005).

Figura 3 - Camadas Histológicas da Córnea.



Fonte: Fernández *et al.* (2008)

O filme lacrimal pré-corneano, o qual é composto por três camadas, reveste a córnea e as pálpebras. A camada de mucina ou mucóide é a mais interna, em contato com o epitélio da córnea, a camada aquosa é a intermediária, e a camada lipídica, a mais externa, que estabiliza e previne a evaporação acelerada da lágrima (Hendrix *et al.*, 2021; Slatter, 2005).

O epitélio corneano é uma camada composta por células não queratinizadas. Histologicamente é dividido em membrana basal, células epiteliais basais, células escamosas, células aladas e células superficiais escamosas. As células basais estão aderidas à membrana basal por hemidesmossomos. As células epiteliais, ao se dividirem, vão perdendo suas organelas, ficando mais achatadas e sendo

direcionadas à superfície, tornando-se células aladas. Nesse segmento, as células escamosas superficiais possuem vilosidades que se ligam à camada mucóide do filme lacrimal pré-corneano (Meekins *et al.*, 2021; Slatter, 2005).

Ainda, o epitélio tem grande importância na regulação hídrica estromal, por ser, junto ao endotélio, um local de grande quantidade de bombas de fluido. Em casos de ulcerações corneanas, a água presente do filme lacrimal entra no estroma, levando ao quadro de edema corneano (Brooks e Plummer, 2022; Meekins *et al.*, 2021; Slatter, 2005).

Fibrócitos, ceratinócitos, colágeno e substância fundamental são componentes estruturais da camada estromal da córnea. O colágeno é organizado em lamelas e, no interior destas, existem fibrilas que estão paralelas e em um espaçamento exato entre uma e outra, sendo esse distanciamento preenchido pela substância fundamental. Tal organização das lamelas de colágeno é responsável por conferir a transparência e potente refração à córnea (Meekins *et al.*, 2021; Slatter, 2005).

Os componentes da substância fundamental, como mucoproteínas e glicoproteínas, têm a função de manter esse espaçamento equidistante entre as fibrilas e, com isso, garantir a transparência da córnea. Em contrapartida, edema nesse componente altera o arranjo fibrilar e, conseqüentemente, leva à turvação corneana (Meekins *et al.*, 2021; Slatter, 2005).

Os ceratinócitos tem um papel imprescindível na produção de colágeno não-transparente, ao serem estimulados a se transformarem em fibrócitos, em processos de cicatrização. Contudo, também ajudam a manter a transparência corneana ao produzirem glicosaminoglicanos, colágeno e mucoproteínas da substância fundamental (Brooks, 2005; Slatter, 2005).

A membrana de Descemet é a camada corneana localizada após o estroma, sendo a membrana basal do endotélio. Vale salientar, que ela aumenta sua espessura com o envelhecimento do animal. Além disso, em casos de lesões perfurantes mais graves, podem ser visualizadas ao saírem pelo centro da lesão corneana, devido à sua característica elástica. Ao teste de fluoresceína, essa estrutura não se cora e tem coloração enegrecida (Slatter, 2005).

A última camada da córnea é o endotélio, uma camada única de células que possuem importante função de controle de humor aquoso que adentra o estroma, por meio da “bomba de fluido”. Essa capacidade de regulação pode ser comprometida pela diminuição do número de células endoteliais, muitas vezes relacionada a uveítes,

à maior idade do animal e a traumas, levando também ao quadro de edema corneano (Slatter, 2005).

Além dos fatores citados, outros motivos pelos quais a córnea é transparente, é a ausência de vasos sanguíneos em sua estrutura, além de não possuir pigmentos e de possuir uma superfície lisa (Brooks, 2005; Meekins *et al.*, 2021; Slatter, 2005).

2.1.3 *Aspergillus* spp.

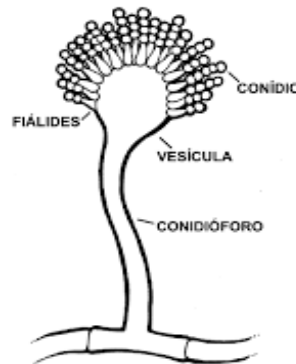
Aspergilose é uma doença infecciosa causada pelo fungo do gênero *Aspergillus*, podendo acometer aves e mamíferos, tendo potencial zoonótico. Além disso, o curso da infecção pode se expressar de forma aguda ou crônica, sendo mais relacionada à baixa imunidade do animal ao agente infeccioso ou inalação do mesmo (Cruz, 2010).

Nesse sentido, o *Aspergillus* tem grande importância na Medicina Veterinária para doenças respiratórias em aves e micotoxicoses, entretanto para outras enfermidades é de caráter esporádico (Cruz, 2010). Algumas das espécies responsáveis por desencadear o processo infeccioso são o *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. deflexus* e *A. flavipes* (Quinn *et al.*, 2005).

As infecções por esse gênero de fungo são mais frequentes em animais que apresentam grande contato com material de origem vegetal, como feno, cama de palha, devido à presença desses microrganismos em superfície de plantas, de cereais, de ração e de sementes. Ainda, esporos de *Aspergillus* podem se encontrar no ar e em poeiras, sendo assim comum no ambiente dos cavalos. De acordo com Quinn *et al.* (2005), as principais enfermidades nos equinos decorrente desse fungo são a micose nas bolsas guturais, o granuloma nasal, a ceratite (após trauma em córnea o agente consegue se proliferar) e a aspergilose intestinal.

Estruturalmente, as hifas dos *Aspergillus* são septadas e seus conidióforos se projetam nas células basais de hifas (Figura 5). Ao final, o conidióforo se dilata e forma uma vesícula, a qual pode ficar parcialmente ou completamente cobertos de fiáides, que são uma cadeia de conídios redondos (Carvalho, 2013).

Figura 4 - Morfologia da hifa de *Aspergillus fumigatus*.



Fonte: Mesquita-Rocha (2019, p. 171)

O conídio é uma estrutura de reprodução assexuada que, ao encontrar um ambiente propício, germina e origina a hifa, a qual invade o substrato e começa a se ramificar até formar um micélio (conjunto de hifas), que se desenvolve até ser perceptível macroscopicamente, sendo denominado de colônia. Em doenças respiratórias, o *Aspergillus* penetra o organismo do animal na forma de conídio, que ao chegar nos alvéolos germina, produz hifas que se desenvolvem no tecido pulmonar e começa a lesionar, paulatinamente, o parênquima (Cruz, 2010; Quinn *et al.*, 2005).

Além disso, pela sua presença no meio ambiente e na superfície de vegetais e de rações, esse fungo acidentalmente pode acometer feridas e desencadear a infecção na área (Cruz, 2010). Com isso, traumas oculares por material de origem vegetal são considerados uma das principais causas desencadeadoras de ceratomíose, sendo responsável por 49,33% da casuística de tal enfermidade em pacientes humanos atendidos e diagnosticados no HC-UNICAMP (Müller; Kara-José; Castro, 2012).

De acordo com Cruz (2010), os substratos de preferência para crescimento do *Aspergillus* e do *Penicillium* em laboratório são o meio Dicloran-glicerol (DG-18), meio de Czapek autolisado de levedura (CYA), Extrato de Malte Ágar (MEA), 25% Glicerol Nitrato Ágar (G₂₅N) e Ágar sacarose extrato de levedura (YES). No envolvimento do fungo em tecidos, o seu isolamento se dá por meio de espécimes colhidos por biópsia ou de tecidos retirados *post-mortem* (Quinn *et al.*, 2005).

Para o isolamento da espécie do gênero *Aspergillus*, o material pode ser semeado em meio Sabouraud glicosado, juntamente a inibidores de crescimento bacteriano, como gentamicina ou cloranfenicol, possuindo um bom crescimento entre

25°C e 37°C (Cruz, 2010). Vale salientar, que o reconhecimento da espécie de *Aspergillus* pode ser dificultado pela grande variação de características morfológicas entre as espécies (Silva *et al.*, 2015).

2.1.4 Ceratomicose Ulcerativa

A ceratite ulcerativa é considerada uma ceratopatia adquirida, sendo uma condição em que o animal tem perda do epitélio corneano, juntamente a um maior ou menor grau de exposição do estroma. Desse modo, de acordo com a profundidade do acometimento estromal ou com suas particularidades, a úlcera de córnea pode ser classificada como úlcera superficial, indolente, profunda, descemetocèle, *melting* e perfuração corneana. Vale salientar que, as úlceras, quando não tratadas, podem progredir para infecção das estruturas internas do bulbo ocular, denominada de endoftalmite (Slatter, 2005; Whitley; Hamor, 2021).

O epitélio corneano é uma barreira eficiente contra microrganismos. Lesões superficiais, ou seja, com pequena parte do epitélio removido, apresentam rápida cicatrização. No entanto, quando infectada por agentes infecciosos (fungos ou bactérias), a cicatrização se torna mais dificultada, podendo evoluir para úlceras mais profundas e complicadas e de prognóstico mais reservado. Deve-se ressaltar que, ulcerações na córnea podem desencadear uveítes secundárias e hipópio (Slatter, 2005). Perfuração corneana e *phthisis bulbi* (atrofia do olho) são possíveis complicações de ulcerações corneanas em cavalos, que conduzem à cegueira (Brooks, 2005).

As proteinases são enzimas presentes no filme lacrimal pré-corneano, que tem como função identificar e retirar células defeituosas ou o colágeno, estando em alta quantidade em olhos ulcerados para estabelecer a normalidade da córnea. Entre elas, existem as metaloproteinases de matriz (MMP) e a elastase de neutrófilo (NE). Nesse sentido, quando algum agente invasor chega ao epitélio corneano, as células epiteliais, fibroblastos estromais e leucócitos polimorfonucleares (PMNs) induzem a liberação ordenada de citocinas, as quais vão agir estimulando as MMPs e a NE, levando a um eficiente processo inflamatório que visa restabelecer a regularidade da córnea. No entanto, devido ao grau de cronicidade ou de contaminação da ceratite ulcerativa, uma grande quantidade de proteinases pode desencadear a destruição excessiva do colágeno estrutural do estroma corneano, entre outros componentes,

deixando a camada estromal mais liquefeita, corroborando para a piora da lesão. Quando esses eventos acontecem denomina-se de *melting* (do inglês “derretimento”) corneano (Brooks, 2005; Dong *et al.*, 2005; Plummer, 2021).

A úlcera de córnea é considerada uma das enfermidades de alta ocorrência na Clínica Médica e Cirúrgica dos Equídeos, tendo como principais causas desencadeadoras os traumas, a exposição direta a corpos estranhos, o entrópio nos potros, a ceratite micótica e as erosões corneanas superficiais (Slatter, 2005). Somado a isso, a conformação anatômica mais proeminente do olho desses animais e a grande exposição da córnea a fungos e bactérias, como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Aspergillus* e *Fusarium* spp. (Brooks, 2005), colaboram para essa incidência.

Quando se considera a Medicina Veterinária como um todo, a ceratite ulcerativa fúngica é uma condição menos frequente. No entanto, dentre as espécies domésticas a mais acometida é a equina, devido à alta prevalência de fungos na microflora do saco conjuntival normal e do ambiente onde vivem, que após alguma lesão, podem se expressar patogênicos (Brooks, 2005; Plummer, 2021). Além disso, o uso indiscriminado de corticoides tópicos em enfermidades oculares e ainda o contato acidental da superfície ocular com matérias de origem vegetal (Machado *et al.*, 2005), podem desencadear essa condição.

Um estudo para avaliar a flora fúngica do olho equino foi realizado no Rio de Janeiro, com 32 cavalos hípidos. Foram coletadas amostras para cultura do saco conjuntival com auxílio de um cotonete estéril. Identificou-se que 32,2% dos fungos isolados foi do gênero *Aspergillus*, concluindo-se que a prevalência era seguida, respectivamente, pelos gêneros *Penicillium* e *Fusarium*, os quais são os mais comumente correlacionados às ceratomicoses nos equinos no Brasil (Rosa *et al.* 2003).

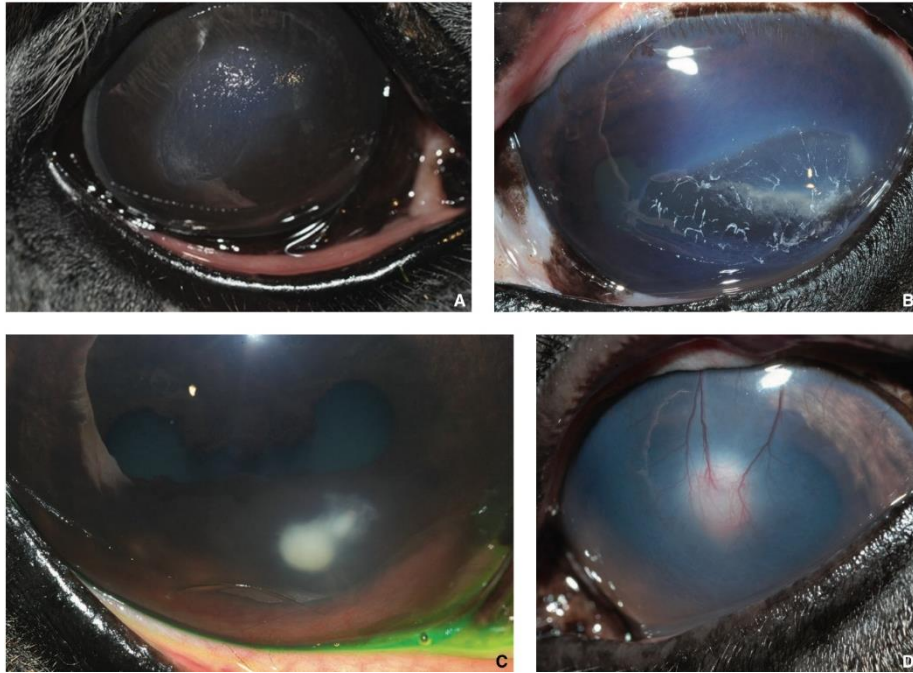
Visando caracterizar a microbiota conjuntival de 20 equinos atendidos no Hospital veterinário da UFPB (HV-UFPB), um estudo realizado obteve que dos 40 sacos conjuntivais avaliados, 38 possuíram crescimento fúngico, sendo *Aspergillus* spp., *Cladosporium* sp., *Mucor* sp., *Penicillium* spp., *Chrysosporium* sp., *Curvularia* spp. e *Fusarium* spp. as espécies mais isoladas, nessa devida ordem (Oliveira, 2023). Já em estudo realizado por Khosravi *et al.*, (2014), com 72 cavalos saudáveis de raças árabes, os gêneros mais isolados foram *Aspergillus*, *Rhizopus* e *Penicillium*. Essa divergência sobre a prevalência de determinados gêneros fúngicos isolados em

diversos estudos realizados pelo mundo, pode estar relacionada às condições climáticas, geográficas e ao sexo do animal (Khosravi *et al.*, 2014; Oliveira, 2023; Rosa *et al.* 2003).

Nesse sentido, quadros iniciais de ceratite fúngica estão relacionados ao potencial de alguns fungos em causar alterações no filme lacrimal. Tal fator predispõe a um déficit na adesão do filme lacrimal às vilosidades das células escamosas superficiais do epitélio corneano, podendo assim ocasionar microerosões na superfície da córnea, quando não diagnosticada precocemente. A ceratomicose pode se denominar como não ulcerativa quando há presença de fungos difusamente distribuídos na córnea do animal, desencadeando na mesma um aspecto arenoso ao toque. Ainda, uma outra classificação é a ceratite fúngica subepitelial, representando uma fase inicial, muitas vezes decorrente da ceratomicose não ulcerativa. Nesse estágio, as hifas se proliferam no estroma anterior subepitelial, as quais começam a mobilizar leucócitos, levando ao aspecto clínico de córnea “embaçada” (Brooks; Plummer, 2022).

Quando esses fungos se expressam com alta patogenicidade, eles possuem a capacidade de adesão intensa ao epitélio e ao estroma corneano, atraindo assim grande quantidade de PMNs, os quais vão estimular a liberação de MMPs e NE e isso acaba desencadeando um movimento vertical do agente infeccioso, levando a processos ulcerativos mais profundos e de piores prognósticos. Quando pouco patogênicos, a adesão aos segmentos corneanos é menos significativa e isso leva a baixa estimulação de PMNs e conseqüentemente pouca liberação de MMP e NE, conduzindo ao movimento horizontal dos microrganismos na córnea (Dong *et al.*, 2005). Tendo em vista isso, alguns estágios iniciais evoluem para ceratomicoses ulcerativas que correspondem de 50 a 80% dos casos, podendo se classificar como úlceras superficiais de córneas, úlceras estromais médias (Figura 6) e *melting* (Brooks; Plummer, 2022).

Figura 5 – Córneas de equinos lesionadas por infecção fúngica. (A) Aspecto arenoso em córnea devido à presença difusa de fungos. (B) Acometimento estromal por ceratomicose ulcerativa. (C) Abscesso estromal médio-posterior. (D) Abscesso estromal profundo.



Fonte: Plummer (2021, p. 1895)

Com isso, alguns dos sinais clínicos que podem ser apresentados à condição de ulceração na córnea são aqueles relacionados à dor, como epífora, miose, blefarospasmo e fotofobia, mas também podem estar presentes secreção ocular, edema e neovascularização corneanas. Ressalta-se que os sinais clínicos podem variar entre equinos adultos e potros, devido à diferença na sensibilidade corneana entre essas diferentes idades, visto que nos adultos as terminações nervosas estão presentes em maior número do que em potros. Desse modo, lesões na córnea em potros podem não gerar epífora, blefarospasmo, conjuntivite, sendo necessário realização diária do teste de fluoresceína, para que as ceratites ulcerativas sejam diagnosticadas e tratadas o mais precocemente possível (Brooks, 2005). Na ceratomicose, além desses sinais clínicos, é possível visualizar quadros de ulceração com liquefação corneana, placas fúngicas e abscesso estromal (Scotty, 2005).

Ainda com causa desconhecida, em alguns casos de ceratomicose pode haver o surgimento na superfície corneana de placas fúngicas, as quais acabam se expressando na coloração branca, amarelada, marrom ou bronzeada (Scotty, 2005), seguida de vascularização intensa (Brooks; Plummer, 2022). Além dessa condição, o abscesso estromal pode estar correlacionado à entrada principalmente de fungos, quando comparado a bactérias, no estroma a partir das microlesões no epitélio corneano. Tendo em vista isso, durante o processo de reparação tecidual, as células

epiteliais se dividem e acabam encapsulando o agente infeccioso dentro do estroma. Tal condição corrobora para a alteração na padronização do arranjo das fibrilas colágenas, produzindo uma opacificação focal branco-amarelada na córnea (Brooks; Plummer, 2022; Plummer, 2021; Slatter, 2005).

O diagnóstico da ceratomicose baseia-se no exame oftalmológico completo, incluindo o teste de fluoresceína, a citologia ou o PCR de amostras de esfregaços ou raspados corneanos, a cultura fúngica e exame histológico de córnea. De acordo com Scotty (2005), a cultura e a citologia são métodos de diagnóstico cruciais para ceratomicose, considerados como definitivos quando são visualizadas as hifas.

Um estudo comparativo de três métodos de coleta para realização de citologia corneana, realizado por Proietto; Beatty; Plummer (2018), concluiu que dentre a escovinha ginecológica, a espátula de platina de Kimura (KS) e a borda não cortante da lâmina de bisturi, a última foi a que apresentou melhor resultado, mesmo com as três se mostrando tão eficientes para a avaliação de ceratites ulcerativas nos cavalos.

Vale salientar que, quadros de infecções iniciais podem não se corar com o teste de fluoresceína, sendo interessante o uso do corante rosa-bengala ou verde de lissamina, os quais indicam falha na integridade da camada de mucina do filme lacrimal pré-corneano, onde fungos aderidos à camada podem ser identificados antes de lesionar a córnea (Brooks, 2005; Brooks; Plummer, 2022).

A terapia medicamentosa da ceratite ulcerativa fúngica objetiva eliminar o agente causador da lesão, controlar a dor do animal e proporcionar a cicatrização da lesão (Plummer, 2021; Slatter, 2005). Baseia-se, de forma geral, no uso de colírios antifúngicos, antibióticos, ciclopégicos e lubrificantes. Ainda, existem alguns métodos terapêuticos cirúrgicos que podem ajudar de forma direta, aumentando a absorção dos medicamentos utilizados e assim ajudando na recuperação da lesão. Também pode-se associar ao tratamento terapias coadjuvantes, como uso de soro autólogo e de óleo ozonizado (Sandri *et al.*, 2021; Spadea *et al.*, 2018).

A ceratomicose deve ser tratada de forma incisiva, visando inibir a progressão da lesão na córnea que possa afetar o sistema visual do animal (Wada *et al.*, 2012). Devido à grande exposição a fungos e a bactérias no meio, a ceratomicose geralmente é acompanhada por contaminação bacteriana (Safatle *et al.*, 2023; Slatter, 2005). Vale salientar que as bactérias não conseguem se aderir facilmente ao epitélio corneano íntegro. Entretanto, quando lesionado, elas se aderem e colonizam as bordas

ulceradas (Galera *et al.*, 2012). Com isso, se faz necessário a associação de antibióticos ao tratamento.

Para tanto, na escolha do antibiótico ideal deve-se levar em consideração o grau da lesão ulcerativa, o mecanismo de ação do medicamento e a sua formulação. Em úlceras corneanas mais graves, as medicações geralmente escolhidas possuem ação bactericida e não bacteriostática, e a sua formulação em solução ou suspensão são mais adequadas quando comparadas a pomadas (Plummer, 2021), devido a não disponibilizarem a concentração do princípio ativo de modo tão eficaz, quando comparado a frequente administração de colírios na córnea lesionada (Safatle; Morales; Bolzan, 2023). As penicilinas, as quinolonas, as cefalosporinas, os macrolídeos, os aminoglicosídeos, o cloranfenicol e as sulfas são os principais agentes antibióticos usados em terapias oftálmicas (Plummer, 2021; Safatle *et al.*, 2023). Nesse segmento, a tobramicina é um antibiótico aminoglicosídeo que talvez possua baixa resistência e não demonstrou toxicidade epitelial em estudos *in vitro*, podendo ser um dos medicamentos de eleição para o protocolo (Safatle, 2023; Slatter, 2005).

Quanto aos antifúngicos, as classes mais utilizadas na oftalmologia são os polienos, os imidazóis, triazóis, equinocandinas e as pirimidinas. A natamicina, anfotericina-B e a nistatina são integrantes dos antifúngicos polienos. Entretanto, devido à ineficiente penetração no tecido, ao histórico de resistência e de toxicidade, a nistatina não tem sido mais utilizada na oftalmologia (Plummer, 2021; Safatle *et al.*, 2023). A anfotericina B possui ação eficiente contra *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Criptococcus spp.*, *Penicillium marneffe* e algumas espécies de *Fusarium spp.*, bem como também possui várias formas de administração, incluindo uso sistêmico, tópico, subconjuntival, intracameral, intravítreo e intraestromal. No entanto, o uso sistêmico da anfotericina B, devido aos possíveis efeitos colaterais e à baixa penetração nos segmentos oculares, não possui significativa indicação. Já a natamicina é indicada para uso tópico na concentração de 5%, além de ser interessante em tratamentos de úlceras superficiais e de ter ação contra *Fusarium* e algumas espécies de *Candida* (Müller *et al.*, 2013; Safatle *et al.*, 2023).

Os antifúngicos do grupo dos azóis possuem duas classes, os imidazóis, composto pelo cetaconazol, clotrimazol, miconazol e econazol, e a classe dos triazóis, que inclui o itraconazol, fluconazol, voriconazol e posaconazol. Tal grupo é de grande interesse para tratamentos prolongados, tendo efeito contra *Candida* (Müller *et al.*,

2013; Safatle *et al.*, 2023). Os agentes micóticos mais encontrados na microflora conjuntival dos equinos possuíram significativa sensibilidade, *in vitro*, à natamicina, miconazol, itraconazol e cetoconazol (Slatter, 2005).

Em um estudo retrospectivo de relatos de casos clínicos atendidos no período de 2004 a 2007 na Espanha, o antifúngico mais usado por via tópica, para o tratamento de ceratomicose, foi o miconazol a 1%, na forma de pomada ou solução, e também o fluconazol. No entanto, dois animais de três tratados com fluconazol tiveram que reiniciar posteriormente o protocolo com o miconazol, devido à baixa resposta com o primeiro (Galán *et al.*, 2009).

Ensaio clínico realizado por Maïchuk; Lapshina; Diadina (1991), demonstraram eficiente atividade antifúngica do cetoconazol no tratamento de doenças oculares micóticas, através do seu uso combinado por via sistêmica e por meio de instilações oftálmicas. Ainda, os autores relataram a baixa toxicidade corneana e o amplo espectro do cetoconazol.

Um estudo foi realizado para isolar as principais espécies de fungos na microflora conjuntival normal de 40 cavalos e avaliar os fatores de risco e testar a sensibilidade aos antifúngicos. A pesquisa demonstrou que os gêneros mais frequentemente identificados foram *Aspergillus*, *Curvularia*, *Rhodotorula* e *Penicillium*, e que a maioria era extremamente suscetível ao voriconazol e ao cetoconazol, mas apresentava resistência ao fluconazol e à anfotericina B (Mo; Picard; Gummow, 2023).

Já em um estudo para avaliar a suscetibilidade *in vitro* dos gêneros *Aspergillus* e *Fusarium* em ceratomicoses nos equinos, concluiu que para o *Aspergillus*, o voriconazol, miconazol e itraconazol tiveram melhor resposta, quando comparada ao cetoconazol e ao fluconazol (Pearce; Giuliano; Moore, 2009).

A flucitosina é um antifúngico que representa as pirimidinas. Tal fármaco não possui boa ação contra *Fusarium* spp., mas age contra *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Penicillium* spp., *Cryptococcus* spp. e *Cladosporium* spp. Ainda, pode apresentar efeito potencializado quando associado ao tratamento com outro antifúngico (Müller *et al.*, 2013; Oliveira *et al.*, 2001; Safatle *et al.*, 2023).

Já a caspofungina, a anidulafungina e a micafungina fazem parte das equinocandinas, sendo a classe mais nova de antifúngicos. Um teste de suscetibilidade antifúngica *in vitro* realizado por Shi *et al.* (2010) demonstrou ação eficiente da caspofungina contra cinco espécies de *Aspergillus* spp.

Visando melhor espectro de ação dos antifúngicos, algumas associações de terapia podem corroborar para tal efeito. Entretanto, combinações com drogas de mesma classe não melhoram a ação medicamentosa e ainda aumenta a chance de efeito tóxico na superfície ocular do animal, por exemplo a conjugação da anfotericina B com a natamicina. Nesse segmento, um estudo realizado no tratamento de ceratomicose, demonstrou que a conjugação de colírios de anfotericina B com fluconazol injetado por via subconjuntival, se mostrou mais eficiente do que anfotericina B tópica em monoterapia (Mahdy; Nada; Wageh, 2010).

O ramo oftálmico do nervo trigêmeo se ramifica para córnea, conjuntiva e úvea (Brooks; Plummer, 2022; Plummer, 2021). Lesões corneanas estimulam a inervação, desencadeando um processo inflamatório na úvea, desenvolvendo assim uma uveíte reflexa. Tal estímulo doloroso promove a contração do corpo ciliar e da íris, diminuindo a produção do humor aquoso e promovendo a hipotonia ocular. Além disso, em olhos ulcerados, devido à contração da íris, é possível visualizar a condição de miose. Nesse sentido, a atropina é um agente parassimpatolítico usado como midriático e ciclopégico que atua bloqueando a contração muscular da íris e, assim, promovendo relaxamento e alívio da dor reflexa à lesão ulcerativa, além de prevenir formação de sinéquias. O efeito midriático tem duração média de 24 horas ou até mais, sendo que nos cavalos pode durar mais de uma semana (Slatter, 2005). Ressalta-se que a administração desse fármaco, mesmo em forma tópica, deve ser acompanhada de monitoração atenta do comportamento do animal, tendo em vista os riscos de desencadear a síndrome cólica, pela diminuição dos movimentos intestinais (Brooks, 2005; Plummer, 2021; Slatter, 2005).

Ainda, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos, administrados sistemicamente, devem ser usados visando melhor controle de dor causada pela uveíte reflexa. A fenilbutazona, o flunixin meglumine e o firocoxib demonstraram ação eficiente na penetração da barreira hemato-aquosa (Brooks, 2005; Plummer, 2021; Slatter, 2005). Em estudo realizado por Hilton *et al.* (2011), o firocoxib penetrou de forma mais significativa o humor aquoso, quando comparada ao flunixin meglumine, se mostrando um possível medicamento para ser utilizado em tratamento oftálmico.

Algumas terapias cirúrgicas como o desbridamento da córnea, a ceratectomia e a ceratotomia podem ser efetivadas no intuito de remover o epitélio lesionado e a possível membrana hialina que pode se formar sobre a úlcera, potencializando, dessa maneira, o efeito medicamentoso e acelerando o processo de cicatrização. O

desbridamento, por exemplo, pode ser realizado com o uso de um instrumento hospitalar estéril com ponta revestida de algodão, com ajuda de protocolo anestésico ideal ao animal (Brooks, 2005; Slatter, 2005).

Além disso, como protocolo terapêutico deve-se pensar em medicações que previnam ou ajudem a frear a ação exacerbada das colagenases, prevenindo assim a colagenólise e o *melting*. O soro sanguíneo possui fibronectina, fatores de crescimento, vitaminas e citocinas, os quais podem ser encontrados na composição lacrimal (Plummer, 2021; Quinto *et al.*, 2008). Com isso, o uso do soro sanguíneo autólogo como tratamento coadjuvante no tratamento de úlceras é de extrema importância, tendo em vista seu papel na regeneração tecidual e na contenção do processo de liquefação da camada estromal, ao reduzir as colagenases que tem seu pico de atividade em quadros de lesões ulcerativas. Outros medicamentos que também podem ser usados por possuírem efeito anticolagenase, são a acetilcisteína (5% ou 10%) e o EDTA dissódico (Plummer, 2021; Viana *et al.*, 2011). Além do mais, em casos graves pode ser interessante o uso associado do soro autólogo, do EDTA e da acetilcisteína (Brooks, 2005).

2.1.5 Ozonioterapia

O tratamento oftálmico através do uso do óleo ozonizado como coadjuvante tem sido relatado e mostrado resultados positivos (Sandri *et al.*, 2021; Spadea *et al.*, 2018).

A ozonioterapia consiste na aplicação do gás de ozônio, uma molécula constituída por três átomos de oxigênio, para o tratamento de diversas enfermidades infecciosas, tendo em vista seu caráter bactericida, fungicida e viricida, devido ao seu efeito oxidativo no material biológico dos microrganismos. Ademais, essa molécula atua melhorando a circulação e com isso a regeneração e o reparo tecidual (Haddad *et al.*, 2009). De acordo com Espada (2020), a ozonioterapia, além do tratamento de doenças infecciosas, também possui indicação para protocolos terapêuticos de doenças ortopédicas, distúrbios vasculares, doenças autoimunes, neoplásicas e neurológicas.

É considerada uma técnica alternativa ou complementar, de baixo risco e reduzido custo, agindo de forma efetiva nos protocolos de tratamento (Haddad *et al.*, 2009). Em contrapartida, o uso terapêutico ainda é visto como um método

experimental, tendo em vista a sua capacidade tóxica e a baixa confirmação de seus benefícios (Vaz; Augusto, 2021).

Nesse segmento, um estudo realizado por Haddad *et al.* (2009), para averiguar o comportamento dos componentes bioquímicos do sangue com uso da ozonioterapia intravenosa, foi efetivado em 12 equinos, sendo seis machos e seis fêmeas. Durante o tratamento, não houve alterações clínicas nos animais e os valores bioquímicos, como o de glicose, fibrinogênio, creatina fosfoquinase e gama-glutamil transferase (GGT) permaneceram dentro do padrão de referência da espécie, se mostrando dentro da pesquisa, uma técnica segura.

A ozonioterapia tem diversas aplicabilidades nos moldes de administração, entre elas por via intramuscular, subcutânea, por insuflação retal, auto-hemoterapia, e uso tópico e oral através do óleo ozonizado (Sumida; Hayashi, 2022).

O óleo vegetal ozonizado tem a mesma funcionalidade que o ozônio em sua forma gasosa, entretanto a molécula que é altamente instável, se torna mais estabilizada (Spadea *et al.*, 2018). Além disso, o óleo vegetal quando ozonizado libera o ozônio paulatinamente e em baixas concentrações, sendo assim mais indicado para uso tópico. Dessa forma, age inibindo a atividade de fungos, bactérias e protozoários, além de ter efeito anti-inflamatório e ajudar no processo de cicatrização. Devido a essas características, tem sido bastante usado para o tratamento de feridas extensas, doenças fúngicas e bacterianas (Diniz; Brandão, 2023).

O ozonídeo também tem efeito terapêutico para tratamento de doenças oculares inflamatórias que acometem o segmento anterior do olho (Marchegiani; Spaterna, 2017). Por ter sido considerada uma substância irritante para a córnea, foi desenvolvida uma formulação para uso oftálmico, com base em óleo de girassol ozonizado, lipossoma e hipromelose, sendo assim mais indicado para o tecido corneano (Spadea *et al.*, 2018).

De acordo com Sandri *et al.* (2021), um equino foi tratado com óleo de girassol ozonizado para úlcera de córnea e obteve resposta positiva após 15 dias de tratamento. O óleo foi empregado na frequência de uma vez ao dia, por meio da técnica de lavagem ocular com solução fisiológica a 0,9%, seguido da administração de 5ml da solução de óleo ozonizado a 1%. Desse modo, se mostrou uma técnica eficaz no protocolo terapêutico de ceratite ulcerativa nessa espécie.

2.2 RELATO DE CASO

No dia 11 de abril de 2023, um equino da raça Quarto de Milha, pelagem tordilha, pesando 390 Kg, macho, com oito anos de idade, deu entrada para atendimento no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba (HV-UFPB), localizado na cidade de Areia-PB.

Durante a anamnese o tutor relatou que tinha comprado o animal há oito meses e que, desde então, apresentava aumento de volume no membro torácico direito (MTD), em região de boleto. Ainda, informou que o sistema de criação do animal era semi-intensivo e tinha como alimentação pasto nativo, somado ao fornecimento de milho uma vez ao dia. Mencionou ainda que o cavalo participava de vaquejadas e que praticava exercício uma vez por semana. Quando o tutor observou o aumento de volume no MTD, iniciou o tratamento, sem orientação veterinária, com fenilbutazona, por via intravenosa (IV). Entretanto, o animal não apresentou melhora.

Ao exame físico geral observou-se animal em estação, com comportamento normal, estado nutricional III, sem reatividade em linfonodos, pele e pelo dentro da normalidade, contudo, mostrava edema em MTD. Ainda, notou-se mucosas róseas, tempo de preenchimento capilar (TPC) de dois segundos, temperatura corporal aferida em 37,5°C, frequência respiratória (FR) e frequência cardíaca (FC) dentro da normalidade e exsiccose sem alteração. Além disso, não evidenciava alterações nos sistemas nervoso, respiratório, cardiovascular, digestório, urinário, tegumentar e ocular. No entanto, no sistema locomotor o animal apresentava claudicação de grau II no MTD.

Como exames complementares solicitou-se a realização de ultrassonografia e de radiografia do MTD, para averiguar a suspeita de tenossinovite. Após resultados, fechou-se o diagnóstico em osteoartrite metacarpo-falangeana, associada à tenossinovite e à tendinite de tendão flexor digital profundo (TFDP) e de tendão flexor digital superficial (TFDS) e à desmíte de suspensor de boleto e sesamoidite. Estabeleceu-se o protocolo terapêutico baseado na administração intravenosa de fenilbutazona na dose de 4,4 mg/kg, a cada 24 horas, bem como de firocoxib 0,1 mg/kg, via oral, a cada 24 horas e crioterapia com duração de 10 minutos, a cada 12 horas.

No dia 15 de abril de 2023, durante o exame físico de rotina do internamento, observou-se discreta epífora no olho direito, que começou a se associar com edema palpebral e blefarospasmo nos dias subsequentes. Com isso, realizou-se o teste de fluoresceína, constatando-se úlcera de córnea na região central. Visto isso, estabeleceu-se tratamento com colírio à base de tobramicina, uma gota, a cada seis horas. Além disso, prescreveu-se a administração de meloxicam na dose de 0,6 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas.

No dia seguinte o animal foi atendido pelo Setor de Oftalmologia Veterinária do HV-UFPB. Ao exame oftálmico do olho direito notaram-se sinais clínicos de blefarospasmo, hiperemia conjuntival, epífora, miose e lesão ulcerativa superficial em região central de córnea, com presença de edema corneano em sua circunferência. Com o auxílio da biomicroscopia em lâmpada de fenda e com o teste de fluoresceína, averiguou-se a extensão e a profundidade da úlcera de córnea.

Sendo assim, o protocolo terapêutico estabelecido foi a manutenção do colírio de tobramicina, a cada seis horas, associando-se colírio de atropina a 1%, a cada 24 horas, durante três dias, uso de soro sanguíneo autólogo, uma gota a cada seis horas, até a remissão da lesão. Ademais, para intensificar o protocolo analgésico, prescreveu-se dipirona, por via intravenosa a cada 12 horas, durante três dias. O cavalo foi mantido com proteção ocular e em baia durante todo o tratamento.

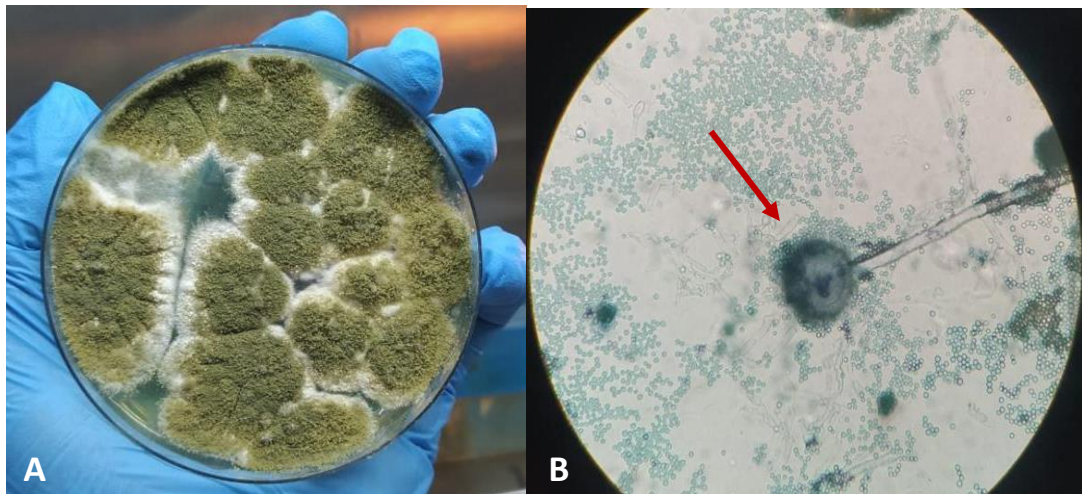
O paciente foi frequentemente monitorado quanto ao seu comportamento, devido à possível influência da atropina na diminuição dos movimentos intestinais, podendo desencadear a síndrome cólica. Quanto ao soro sanguíneo autólogo, o frasco era mantido em geladeira e era descartado após 48 horas, e tal fato se repetia com outros frascos até o fim do tratamento.

Entretanto, a resposta terapêutica não estava sendo satisfatória. Com isso, no dia 24 de abril de 2023, decidiu-se pela realização do desbridamento corneano da região ulcerada, a fim de potencializar a ação medicamentosa prescrita. Como o paciente era tranquilo, o procedimento foi realizado com o cavalo em estação, com o auxílio de sedação com detomidina a 1%, na dose de 0,01 mg/kg. A intervenção teve duração de aproximadamente 15 minutos e o animal manteve os parâmetros vitais dentro dos limites de referência da espécie, observando-se o comportamento de abaixamento de cabeça e de exposição peniana.

Dois dias após, ainda com a ausência de evolução positiva ao tratamento, foi solicitado a realização de esfoliação corneana com escova ginecológica para exame

citológico e para cultura fúngica. O laudo mencionava a presença de hifas do gênero *Aspergillus* spp. (Figura 6), diagnosticando-se, dessa maneira, uma ceratomicose ulcerativa no olho direito. Com isso, adicionou-se ao protocolo terapêutico, um colírio antifúngico à base de cetoconazol, a cada oito horas, como também a administração de meloxicam, na dose de 0,6 mg/kg, IV, a cada 24 horas. Recomendou-se o intervalo mínimo de cinco minutos entre uma medicação oftálmica e a outra. Vale salientar que, o colírio de cetoconazol foi feito de forma artesanal, onde um comprimido macerado de cetoconazol de 200mg foi diluído em um frasco de colírio lubrificante (Lacrima Plus®).

Figura 6 – (A) Crescimento fúngico de esfregaço corneano de equino Quarto de Milha, oito anos, macho, em meio Ágar Sabouraud; (B) Presença de hifas do gênero *Aspergillus* spp.



Fonte: Hospital Veterinário - UFPB

Aproximadamente 12 dias após o início do tratamento tópico com cetoconazol, no dia 06 de maio de 2023, a úlcera apresentava início de cicatrização (Figura 7).

Figura 7 – Ceratite ulcerativa fúngica em equino Quarto de Milha, oito anos, macho; (A) na baía com protetor ocular (B) em processo de cicatrização com 12 dias de tratamento com colírio à base de cetoconazol.



Fonte: Arquivo pessoal

Mesmo havendo melhora clínica da lesão, no dia 09 de maio de 2023, decidiu-se incluir ao tratamento o uso oftálmico de óleo de girassol ozonizado, levando em consideração seu efeito fungicida e de reparo tecidual, ajudando assim no processo de cicatrização. A recomendação de administração foi através da lavagem ocular com solução de NaCl a 0,9%, seguida da aplicação de 5 ml do óleo de girassol ozonizado, sendo feito a cada 24 horas, até completa cicatrização, que ocorreu após 16 dias (Figura 8).

Após o teste da fluoresceína se revelar negativo, com a finalidade de diminuir o edema e a cicatriz residual, solicitou-se o uso do colírio à base de dexametasona, a cada 24 horas, durante três dias.

Figura 8 – Cicatrização de ceratite ulcerativa fúngica em equino Quarto de Milha, oito anos, macho.



Fonte: Arquivo pessoal

3 DISCUSSÃO

Microlesões no epitélio corneano são suficientes para que os fungos possam se expressar patogênicos. Ainda, o uso irracional de corticosteróides e traumas com materiais de origem vegetal podem colaborar para a ação desses agentes infecciosos (Brooks, 2005, Plummer, 2021; Slatter, 2005). Nesse sentido, o cavalo atendido no HV-UFPB, mesmo não dando entrada com sinais clínicos oftálmicos, desenvolveu a enfermidade durante a internação e tal fato pode estar associado à presença do fungo no ambiente hospitalar o qual se encontrava, tanto decorrente do clima local da cidade de Areia-PB, quanto da grande quantidade de material vegetal circulante. É possível que, associado a isso, o paciente possa ter friccionado a cabeça na parede da baia e produzido um trauma ocular. Dessa forma, estavam presentes situações favoráveis ao desenvolvimento da enfermidade, compatíveis com a epidemiologia da ceratômicoze ulcerativa nos equinos.

Os sinais clínicos apresentados pelo animal durante o acompanhamento médico, como blefarospasmo, hiperemia conjuntival, epífora, miose, úlcera em região central de córnea e de edema corneano na circunferência da lesão, conduziram à suspeita clínica de úlcera de córnea, a qual foi diagnosticada por meio do teste de fluoresceína, como dita a literatura (Brooks, 2005, Plummer, 2021; Slatter, 2005).

Após o diagnóstico inicial, foi estabelecido o protocolo terapêutico para ceratites ulcerativas, que visou impedir a entrada de bactérias na lesão corneana ou mesmo eliminá-las, valendo-se de colírio à base de tobramicina, por se mostrar eficiente e apresentar baixo índice de resistência bacteriana (Safatle, 2023; Slatter, 2005). Além disso, devido à presença da uveíte reflexa, o tratamento objetivou promover o controle da dor empregando-se colírio de atropina a 1%, associado a anti-inflamatório e analgésico sistêmicos, potencializando assim a terapia inibitória do desconforto ocular do animal. A literatura especializada (Brooks, 2005; Plummer, 2021; Slatter, 2005) frisa sobremaneira a importância do controle da dor gerada pela uveíte reflexa para o sucesso do tratamento.

Ainda, cita-se que a patogenicidade do fungo expressa uma maior capacidade de adesão tanto epitelial quanto estromal, e conseqüentemente desencadeia um aumento da atividade das colagenases, condicionando a um pior prognóstico. Tendo em vista isso, é de extrema importância o uso de terapias que visem inibir a atividade

dessas enzimas que estão em alta atividade em olhos ulcerados (Plummer, 2021; Quinto *et al.*, 2008). O soro autólogo possui a capacidade de ajudar no reparo tecidual, como também de inibir a ação das colagenases (Plummer, 2021; Viana *et al.*, 2011). Desse modo, instituiu-se o uso do soro sanguíneo autólogo no tratamento, como recomendado por Brooks (2005) e Plummer (2021).

Entretanto, devido à ausência de resposta ao tratamento (Brooks, 2005; Slatter, 2005), inclusive de desbridamento corneano para potencializar ação medicamentosa tópica (Brooks, 2005; Slatter, 2005), realizou-se a esfoliação corneana com escova ginecológica (Proietto; Beatty; Plummer, 2018) para exame citológico e para cultura fúngica diagnosticando, assim, a ceratomicose ulcerativa por *Aspergillus* spp. (Scotty, 2005).

De acordo com alguns estudos realizados em diferentes países, a respeito do levantamento dos fungos mais frequentemente isolados na microflora do saco conjuntival normal de cavalos, houve algumas variações nos percentuais identificados. Tais resultados podem estar relacionados às variações climáticas, geográficas e ao sexo dos animais (Khosravi *et al.*, 2014; Oliveira, 2023; Rosa *et al.* 2003). No entanto, o *Aspergillus* se mostrou como um dos fungos mais habituais, podendo ser um dos principais causadores de ceratomicoses ulcerativas nos equinos, sendo o agente agressor da córnea do animal relatado nesse estudo.

Após o diagnóstico de ceratite ulcerativa fúngica nesse paciente, adicionou-se à conduta terapêutica que vinha sendo realizada, o colírio de cetoconazol, o qual foi preparado de forma artesanal no próprio hospital devido ao baixo poder aquisitivo do tutor, pois o colírio antifúngico só poderia ser obtido em farmácias de manipulação especializadas em medicamentos oftálmicos. Além disso, o tempo de manipulação e de envio do colírio até o HV-UFPB iriam atrasar ainda mais o início do tratamento adequado. O ato de macerar o comprimido, permite que o líquido do colírio lubrificante penetre de forma mais eficiente ao medicamento e a diluição ocorra de maneira mais homogênea. Mesmo o cetoconazol não sendo um dos triazóis com melhor resposta medicamentosa à ceratite fúngica (Pearce; Giuliano; Moore, 2009), a escolha medicamentosa, no caso vigente, mostrou boa eficácia, com cicatrização inicial da lesão após 12 dias de tratamento, mostrando assim a susceptibilidade do fungo ao cetoconazol, como também observado por Maïchuk; Lapshina e Diadina (1991) e por Mo; Picard e Gummow (2023).

Ainda, adicionou-se o uso do óleo de girassol ozonizado ao tratamento da ceratômicoze ulcerativa, baseando-se no efeito benéfico demonstrado por Sandri *et al.* (2021). Sendo assim, visou-se a ação fungicida, bactericida e de reparo tecidual promovido pelo óleo ozonizado (Haddad *et al.*, 2009). Acredita-se que tal alternativa auxiliou de forma significativa a cicatrização da lesão corneana.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ceratite ulcerativa sem resposta significativa ao protocolo terapêutico habitual deve ter como base de preocupação a participação de agente fúngico na lesão corneana. A partir do diagnóstico da ceratomicose, deve-se estabelecer um tratamento incisivo que, além do antifúngico tópico, deve focar no controle da dor, das collagenases corneanas e da infecção bacteriana concomitante, evitando assim, a piora no prognóstico, considerando a gravidade dessa enfermidade em pacientes equinos.

REFERÊNCIAS

- BROOKS, D. E. **Anatomia e Fisiologia Gerais do Olho dos Cavalos**. In: BROOKS, D. E. *Oftalmologia para Veterinários de equinos*. São Paulo: Roca, 2005. p. 1-144.
- BROOKS, D. E.; PLUMMER, C. E. **Diseases of the Equine Cornea**. In: GILGER, B. C. *Equine Ophthalmology*. 4. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2022. Cap. 5. p. 253-440.
- CARVALHO, L. I. C. **ASPERGILLUS E ASPERGILOSE: desafios no combate da doença**. 2013. 56 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.
- COLVILLE, T. **Órgãos dos Sentidos**. In: COLVILLE, T.; BASSERT, J. M. *Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária*. 2. ed. São Paulo: Elsevier Editora Ltda, 2008. p. 1-1280.
- CRUZ, L. C. H. da. **Aspergillus**. In: CRUZ, L. C. H. *Micologia Veterinária*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2010. Cap. 4. p. 1-348.
- DINIZ, M.; BRANDÃO, A. M. H. **Óleo de girassol ozonizado na cicatrização de ferida em gato: relato de caso**. *Pubvet*, [S.L.], v. 17, n. 06, p. 1-8, 22 jun. 2023. Editora MV Valero. <http://dx.doi.org/10.31533/pubvet.v17n6e1406>.
- DONG, X.; SHI, W.; ZENG, Q.; XIE, L. Retracted: **roles of adherence and matrix metalloproteinases in growth patterns of fungal pathogens in cornea**. *Current Eye Research*, [S.L.], v. 30, n. 8, p. 613-620, jan. 2005. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/02713680590968196>.
- DWYER, A. E.; HENRIKSEN, M. de L. **Equine Ocular Examination and Treatment Techniques**. In: GILGER, Brian C. *Equine Ophthalmology*. 4. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2022. Cap. 1. p. 1-89.
- ESPADA, M. de A. **Ozonioterapia: uma antiga e revolucionária terapia medicinal**. *Revista Interciência*, [s. l.], v. 4, p. 57-64, jul. 2020.
- FERNÁNDEZ, A.; MORENO, J.; PRÓSPER, F.; GARCÍA, M.; ECHEVESTE, J. **Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas**. *Anales Sis San Navarra, Pamplona*, v. 31, n. 1, p. 53-69, abr. 2008.
- GALÁN, A.; MARTÍN-SUÁREZ, E. M.; GALLARDO, J. M.; MOLLEDA, J. M. **Clinical findings and progression of 10 cases of equine ulcerative keratomycosis (2004–2007)**. *Equine Veterinary Education*, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 236-242, 1 maio 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.2746/095777309x400289>.
- GALERA, P. D.; MARTINS, B. da C.; LAUS, J. L.; BROOKS, D. **Ceratomicose em equinos**. *Ciência Rural*, [S.L.], v. 42, n. 7, p. 1223-1230, jul. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782012000700014>.

- HADDAD, M.A.; SOUZA, M.V.; HINCAPIE, J.J.; RIBEIRO JUNIOR, J.I.; RIBEIRO FILHO, J.D.; BENJAMIN, L.A. **Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, [S.L.], v. 61, n. 3, p. 539-546, jun. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-09352009000300003>.
- HENDRIX, D. V.H.; THOMASY, S. M.; GU, GLENWOOD G. **Physiology of the eye**. In: GELATT, K. N. Veterinary Ophthalmology. 6. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2021. Cap. 3. p. 124-167.
- HILTON, H.G.; MAGDESIAN, K.G.; GROTH, A.D.; KNYCH, H.; STANLEY, S.D.; HOLLINGSWORTH, S.R. **Distribution of Flunixin Meglumine and Firocoxib into Aqueous Humor of Horses**. Journal Of Veterinary Internal Medicine, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 1127-1133, 22 jul. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0763.x>.
- KHAZAENI, L. M. **Glaucoma infantil primário**. 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/anomalias-e-disfun%C3%A7%C3%B5es-oculares-em-crian%C3%A7as/glaucoma-infantil-prim%C3%A1rio>. Acesso em: 20/10/2022.
- KHOSRAVI, A.R.; NIKAEIN, D.; SHARIFZADEH, A.; GHARAGOZLOU, F. **Ocular fungal flora from healthy horses in Iran**. Journal de Mycologie Médicale, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 29-33, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2013.10.006>.
- KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos Animais Domésticos**: texto e atlas colorido. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2021. 856 p.
- MAČCHUK, I. F; LAPSHINA, N A.; DIADINA, U V. **Imidazoles in the treatment of ocular mycoses**. Pubmed, Rússia, v. 36, n. 1, p. 45-46, jan. 1991.
- MACHADO, M. L. S.; OLIVEIRA, L. O.; BECK, C. A. C.; CONCEIÇÃO, M. S. N.; FERREIRO, L.; DRIEMEIER, D. **Ceratomycose equina causada por *Aspergillus flavus***. Acta Scientiae Veterinariae, Porto Alegre, v. 33, n. 2, p. 219-223, jan. 2005.
- MAHDY, R. A.; NADA, W. M.; WAGEH, M. M. **Topical Amphotericin B and Subconjunctival Injection of Fluconazole (Combination Therapy) Versus Topical Amphotericin B (Monotherapy) in Treatment of Keratomycosis**. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 281-285, jun. 2010. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2010.0005>.
- MARTABANO, B. B.; HENRIKSEN, M. L.; POWELL, C. C. **Prevalence of equine ulcerative keratomycosis in Colorado and association of environmental factors: a retrospective and descriptive study (2002-2017)**. Equine Veterinary Education, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 24-30, 28 out. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/eve.13200>.

MEEKINS, J. M.; RANKIN, A. J.; SAMUELSON, D. A. **Ophthalmic Anatomy**. In: GELATT, Kirk N. *Veterinary Ophthalmology*. 6. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2021. Cap. 2. p. 41-123.

MESQUITA-ROCHA, S. ***Aspergillus fumigatus***: aspectos gerais e importância na medicina contemporânea. *J Health Sci Inst.*, São Paulo, v. 2, n. 37, p. 169-173, jun. 2019.

MO, P. M.; PICARD, J.; GUMMOW, B. **The conjunctival fungal microflora of horses in a North Queensland tropical environment and their in vitro susceptibilities to antifungal agents**. *Veterinary Research Communications*, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 1641-1651, 6 abr. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11259-023-10119-9>.

MÜLLER, G. G.; KARA-JOSÉ, N.; CASTRO, R. S. **Antifúngicos em infecções oculares**: drogas e vias de administração. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, [S.L.], v. 72, n. 2, p. 132-141, abr. 2013. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72802013000200014>.

MÜLLER, G. G.; KARA-JOSÉ, N.; CASTRO, R. S. **Perfil epidemiológico das ceratomicoses atendidas no HC-UNICAMP**. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, [S.L.], v. 75, n. 4, p. 247-250, ago. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27492012000400005>

OLIVEIRA, D. A. **CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA CONJUNTIVAL FÚNGICA EM EQUINOS ATENDIDOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO UNIVERSITÁRIO DA UFPB**. 2023. 10 f. PIVIC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2023.

OLIVEIRA, P. R.; RESENDE, S. M.; OLIVEIRA, F. C.; OLIVEIRA, A. C. **Ceratite fúngica**. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 75-79, fev. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27492001000100015>.

PEARCE, J. W.; GIULIANO, E. A.; MOORE, C. P. **In vitro susceptibility patterns of *Aspergillus* and *Fusarium* species isolated from equine ulcerative keratomycosis cases in the midwestern and southern United States with inclusion of the new antifungal agent voriconazole**. *Veterinary Ophthalmology*, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 318-324, set. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00721.x>.

PROIETTO, L.; BEATTY, S. S.; PLUMMER, C. E. **Comparison of 3 corneal cytology collection methods for evaluating equine ulcerative keratitis: cytobrush, kimura platinum spatula, and handle edge of scalpel blade**. *Veterinary Ophthalmology*, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 153-160, 24 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vop.12574>

QUINN, P.J. *et al.* **Gênero *Aspergillus***. In: QUINN, P.J. *et al.* *Microbiologia Veterinária e doenças infecciosas*. São Paulo: Artmed, 2005. Cap. 39. p. 1-511.

QUINTO, G. G.; CAMPOS, M.; BEHRENS, A. **Autologous serum for ocular surface diseases**. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, [S.L.], v. 71, n. 6, p. 47-54, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27492008000700010>.

ROSA, A. **Descubra as principais partes do olho e as suas funções**. 2022. Disponível em: <https://retinapro.com.br/blog/principais-partes-do-olho/>. Acesso em: 07 set. 2023

ROSA, M.; CARDOZO, L. M.; PEREIRA, J. S.; BROOKS, D. E.; MARTINS, A. L.B.; FLORIDO, P. S. S.; STUSSI, J. S. P. **Fungal flora of normal eyes of healthy horses from the State of Rio de Janeiro, Brazil**. Veterinary Ophthalmology, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 51-55, mar. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1463-5224.2003.00267.x>.

SANDRI, D.; LOPES, M. de C.; NASCIMENTO, E. M. do; SILVA, F. F. A; PAGLIOSA, G. M. **TRATAMENTO DE ÚLCERA DE CÓRNEA COM ÓLEO OZONIZADO EM EQUINO - RELATO DE CASO**. In: Anais do Simpósio Internacional do Cavalo Atleta (SIMCAV). Anais...Belo Horizonte (MG) EV-UFGM, 2021. Disponível em: <https://www.even3.com.br/anais/SIMCAV2021/329316-TRATAMENTO-DE-ULCERA-DE-CORNEA-COM-OLEO-OZONIZADO-EM-EQUINO---RELATO-DE-CASO>. Acesso em: 29/08/2023 14:21.

SAFATLE, A. M. V.; MORALES, A.; BOLZAN, A. A. **Farmacologia Ocular**. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 7. ed. Rio de Janeiro: Farmacologia Aplicada À Medicina Veterinária, 2023. Cap. 57. p. 833-855.

SCOTTY, N. C. **Equine Keratomycosis**. Clinical Techniques In Equine Practice, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 29-36, mar. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ctep.2005.03.008>

SHI, J.; XU, Y.; LÜ, H.; LIU, Y.; ZHAO, W.; CHEN, D.; XI, L.; ZHOU, X.; WANG, H.; GUO, L. **In vitro susceptibility testing of Aspergillus spp. against voriconazole, itraconazole, posaconazole, amphotericin B and caspofungin**. Chinese Medical Journal, [s. l.], v. 123, n. 19, p. 2706-2709, out. 2010.

SILVA, F. C.; CHALFOUN, S. M.; BATISTA, L. R.; SANTOS, C.; LIMA, N. **TAXONOMIA POLIFÁSICA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ASPERGILLUS SEÇÃO FLAVI: uma revisão**. Revista Ifes Ciência, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 18-40, 15 jun. 2015. IFES – Instituto Federal do Espírito Santo. <http://dx.doi.org/10.36524/ric.v1i1.235>.

SPADEA, L.; TONTI, E.; SPATERNA, A.; MARCHEGANI, A. **Use of Ozone-Based Eye Drops: a series of cases in veterinary and human spontaneous ocular pathologies**. Case Reports In Ophthalmology, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 287-298, 24 maio 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000488846>

SUMIDA, J. M.; HAYASHI, A. M. **Ozone therapy in veterinary medicine: clinical indications and techniques**. Acta Veterinaria Brasilica, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 294-

304, 9 dez. 2022. Editora da Universidade Federal Rural do Semi-Arido - EdUFERSA. <http://dx.doi.org/10.21708/avb.2022.16.4.10330>.

THOMAS, P A. **Fungal infections of the cornea**. Eye, [S.L.], v. 17, n. 8, p. 852-862, nov. 2003. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6700557>.

VAZ, C. R.; AUGUSTO, F. **Estudo Preliminar da composição de óleos vegetais ozonizados por cromatografia gasosa convencional e multidimensional**. In: XXIX CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNICAMP, 2021, Campinas. Congresso. p. 1-5.

VIANA, F. A. B.; FULGÊNCIO, G. de O.; BORGES, K. D. A. **Farmacologia Oftalmológica**. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap. 58. p. 705-715.

VOGET, V. **Glaucoma**: qual impacto na vida do paciente. Qual impacto na vida do paciente. 2018. Disponível em: <https://cvap.com.br/2018/09/19/glaucoma-qual-impacto-na-vida-do-paciente/>. Acesso em: 07 set. 2023;

WADA, S.; HOBBO, S.; ODE, H.; NIWA, H.; MORIYAMA, H. **Equine keratomycosis in Japan**. Veterinary Ophthalmology, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-9, 28 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-5224.2012.01004.x>;

WHITLEY, R. D.; HAMOR, R. E. **Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera**. In: GELATT, Kirk N. Veterinary Ophthalmology. 6. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2021. Cap. 19. p. 1082-1172.