



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Artigo de Revisão

**EXPLORAÇÃO DOS FATORES DE RISCO E DAS ESTRATÉGIAS DE GESTÃO AVANÇADA DAS ÚLCERAS  
REFRATÁRIAS DA CórNEA NO CÃO E NO GATO: DESAFIOS CLÍNICOS E INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS**

Amaury Arnaud

Coimbra, julho de 2025



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Artigo de Revisão

**EXPLORAÇÃO DOS FATORES DE RISCO E DAS ESTRATÉGIAS DE GESTÃO AVANÇADA DAS ÚLCERAS  
REFRATÁRIAS DA CórNEA NO CÃO E NO GATO: DESAFIOS CLÍNICOS E INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS**

Coimbra, julho de 2025

Amaury Arnaud

Constituição do Júri

**Presidente do júri:** Professora Doutora Sofia  
Alexandra Giestas Cancela Duarte

**Arguente:** Professor Doutor Tarcísio Guerra  
Guimarães

**Orientador:** Professor Doutor Hugo Corte-Real  
Vilhena

Trabalho realizado sob a orientação de Orientador  
Prof. Doutor Hugo Corte-Real Vilhena (Intituto de  
Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do  
Porto)

Co-orientador  
Profa. Doutora Adriana Morales (Escola Universitária  
Vasco da Gama)





Artigo de Revisão de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Escola Universitária Vasco da Gama



## Agradecimentos

Este é o culminar de cinco anos de estudos veterinários, ricos em emoções, aprendizagens e encontros. Marca também o fim de um capítulo importante da minha vida de estudante e o início de uma nova vida. Este trabalho não teria sido possível sem o apoio e o investimento de muitas pessoas, a quem gostaria de agradecer calorosamente.

Em primeiro lugar, gostaria de expressar a minha mais profunda gratidão ao meu orientador de tese Hugo Vilhena e à minha co-orientadora Adriana Morales, que me deram a honra de me acompanhar ao longo deste trabalho. Muito obrigado pelo vosso apoio atencioso e carinhoso, pela vossa disponibilidade, pelos vossos bons conselhos e pelo vosso rigor científico. Souberam orientar-me nas minhas escolhas metodológicas, encorajar-me a pensar mais profundamente e permitir-me abordar este tema complexo com metodologia e confiança.

Gostaria também de agradecer muito sinceramente aos meus pais, que amo mais do que tudo no mundo, pelo seu apoio incondicional ao longo dos meus estudos. Obrigado por me terem dado a oportunidade de seguir um curso exigente, por acreditarem em mim mesmo nos momentos mais difíceis e por me terem inculcado os valores do trabalho árduo, da perseverança e do respeito. O teu amor, a tua paciência e a tua presença constante foram uma base sólida na qual me apoiei em todas as fases da minha carreira. Sem vós, nada disto teria sido possível, e por isso estarei sempre grato. Um agradecimento muito especial à Amélie. Esteve presente desde o início, sempre ao meu lado, sempre pronta a encorajar-me, a ouvir-me. Acompanhaste-me em todas as etapas, nos sucessos e nos momentos de dúvida, e encontrei sempre as palavras certas para me devolver a confiança. A tua paciência, o teu apoio e o teu amor permitiram-me seguir em frente com serenidade e acreditar em mim. Obrigada por tudo.

Gostaria também de agradecer aos meus amigos mais próximos, que me apoiaram em todas as etapas destes estudos. Conseguiram motivar-me, descontraí-los, tranquilizar-me e, sobretudo, recordar-me a importância da amizade em momentos de stress e de fadiga.

Por último, gostaria de agradecer aos membros do júri, que dedicaram algum tempo à leitura e avaliação deste trabalho.

Obrigado Coimbra, obrigado pela dor, Obrigado pelas cores, Obrigado pela doçura, E de nada por tudo.



## Índice geral

Índice de figuras .....	v
Lista de siglas, símbolos e abreviaturas.....	vi
Resumo.....	2
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>2. A CÓRNEA .....</b>	<b>5</b>
2.1. ESTRUTURA DA CÓRNEA .....	5
2.2. CICATRIZAÇÃO DA CÓRNEA .....	5
<b>3. ETIOPATOGENIA DAS ÚLCERAS REFRACTÁRIAS DA CÓRNEA .....</b>	<b>6</b>
3.1. CAUSAS E FATORES ETIOLÓGICOS.....	6
3.2. FATORES PREDISPOONENTES .....	8
3.3. FISIOPATOLOGIA .....	9
3.4. ÚLCERAS SIMPLES VS COMPLEXAS .....	11
<b>4. GESTÃO CLÍNICA DAS ÚLCERAS REFRACTÁRIAS DA CÓRNEA .....</b>	<b>13</b>
4.1. OS DIFERENTES TIPOS DE ÚLCERAS REFRACTÁRIAS DA CÓRNEA .....	13
4.2. ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS.....	17
4.3. TRATAMENTO MÉDICO DAS ÚLCERAS REFRACTÁRIAS DA CÓRNEA .....	22
4.4. TRATAMENTOS CIRÚRGICOS DAS ÚLCERAS REFRACTÁRIAS DA CÓRNEA .....	29
4.5. GESTÃO DAS INFEÇÕES MULTI-RESISTENTES.....	34
<b>5. INOVAÇÕES E DESAFIOS TERAPÊUTICOS .....</b>	<b>37</b>
5.1. TERAPIAS REGENERATIVAS E MATRICIAIS.....	37
5.2. NANOTECNOLOGIAS E VETORES INTELIGENTES .....	37
5.3. TERAPIAS GENÉTICAS E MODULAÇÃO MOLECULAR .....	38
5.4. ALTERNATIVAS AOS ANTIBIÓTICOS .....	39
5.5. ESTRATÉGIAS ANTI-FIBRÓTICAS.....	39
5.6. PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS.....	40
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>43</b>



## Índice de figuras

Figura 1. Secção transversal da córnea	5
Figura 2. Distiquiase, cílio na pálpebra inferior que resulta numa queratite em gato	7
Figura 3. Úlcera Indolente num buldogue francês	13
Figura 4. Descemetocèle num buldogue inglês	15
Figura 5. Úlcera da córnea de forma geográfica num gato com herpesvírus felino	16
Figura 6. Teste com fluoresceína num gato com úlcera	17
Figura 7. Teste de Schirmer num cão	18
Figura 8. Enxerto de submucosa intersticial porcino para tratar um úlcera profundo num cão (esquerda) e enxerto de membrana amniótica para preencher a perda de substância após a exérese de um sequestro corneano felino (direita)	21

## Lista de siglas, símbolos e abreviaturas

- 3D - Espaço tridimensional (altura, profundidade, largura)
- AINEs - Anti-Inflamatórios não esteroides (do inglês *Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs*)
- ARNi - RNA interferente (do inglês *Ribonucleic Acid Interference*)
- AT1 - Recetor da angiotensina (do inglês *Angiotensin Receptor Type 1*)
- BCL - Lente de contacto terapêutica (do inglês *Bandage Contact Lens*)
- CAT - Catalase ou hidroperoxidase
- CCT- Cirurgia de corneconjuntivoplastia (do inglês *CorneoConjunctival Transposition*)
- CRISPR-cas9 - Repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespeçadas (do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*)
- CST- Cirurgia de transposição Ccorneoscleral (do inglês *CorneoScleral Transposition*)
- CXL- Crosslinking corneano (do inglês *Corneal Cross-Linking*)
- DBD - Desbridamento com broca diamantada (do inglês *Diamond Burr Debridement*)
- DNA - Ácido desoxirribonucleico (do inglês *Desoxyribonucleic Acid*)
- EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético (do inglês *Ethylendiamine Tetraacetic Acid*)
- EGF - Fator de crescimento epidérmico (do inglês *Epidermal Growth Factor*)
- FelV- Vírus de leucemia felina (do inglês *Feline Leukemia Virus*)
- FHV-1 - Herpes virus felino 1 (do inglês *Feline Herpes Virus*)
- FIV - AIDS felina (do inglês *Feline Immunodeficiency virus*)
- KCS - Síndrome do olho seco (do latim *KeratoConjunctivitis Sicca*)
- KGF - Fator de crescimento dos queratinócitos (do inglês *Keratinocyte Growth Factor*)
- LC-MS/MS - Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem (do inglês *Liquid Chromatography Mass Spectrometry Tandem*)
- MA - Membrana Amniótica
- MMPs - Metaloproteínas da matriz (do inglês *Matrix Metalloproteinases*)
- MMP-2 - Metaloproteínase da matriz tipo 2
- MMP-9 - Metaloproteínase da matriz tipo 9
- MMP-12- Metaloproteínase da matriz tipo 12
- MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (do inglês *Meticilin Resistant Staphylococcus aureus*)
- OCT - Tomografia de coerência óptica (do inglês *Optical Coherence Tomography*)
- OTR4120 RGTA - Agentes regeneradores (do Inglês ReGenerATing Agents da empresa francesa OTR3)
- PCR - Reação da polimerase em cadeia (do inglês *Polymerase Chain Réaction*)

PDT - Terapia fotodinâmica (do inglês *photodynamic Therapy*)

PRP- Plasma rico em plaquetas (do inglês *Platelet Rich Plasma*)

ROS - Espécies reativas de oxigénio (do inglês *Reactive Oxygen Species*)

SCCEDs - Defeitos epiteliais crónicos espontâneo da córnea (do inglês *Spontaneous Chronic Corneal Epithelial Defect*)

STT- Teste de Schirmer (do inglês *Schirmer Tear Test*)

Spp. - Significa espécies (do inglês *Species*)

TGF- $\beta$  - Fator de crescimento transformador beta (do inglês *Transforming Growth Factor beta*)

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa (do inglês *Tumor Necrosis Factor alpha*)

TIMP-1 - Inibidor da metalopeptidase (do inglês *Metallopeptidase inhibitor 1*)

TMP-SMX- Associação de antibióticos Trimetoprim-Sulfametoxazol

IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 (do inglês *Interleukin 1 beta*)

URC - Úlceras refratárias da córnea

UI - Unidade internacional

UVA - Radiação ultravioleta A (do inglês *Ultraviolet Radiation A*)



## **EXPLORAÇÃO DOS FATORES DE RISCO E DAS ESTRATÉGIAS DE GESTÃO AVANÇADA DAS ÚLCERAS REFRACTÁRIAS DA CórNEA NO CÃO E NO GATO: DESAFIOS CLÍNICOS E INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS**

**Amaury Arnaud<sup>1</sup>, Adriana Morales<sup>2</sup>, Hugo Vilhena<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Escola Universitária Vasco da Gama (EUVG), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (aluno.1900587@euvvg.pt)

<sup>2</sup>Escola Universitária Vasco da Gama (EUVG), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (adriana.morales@euvvg.pt)

<sup>3</sup> Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP), Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto (hcrvilhena@hotmail.com)



## Resumo

As úlceras refratárias da córnea em cães e gatos representam um desafio terapêutico de grande relevância em oftalmologia veterinária, devido à sua etiopatogenia complexa e ao elevado risco de complicações graves. A sua abordagem exige uma estratégia multimodal que integre tratamento antimicrobiano, anti-inflamatório, medicina regenerativa, identificação e terapêutica de causas primárias. Antibioterapia tópica convencional revela-se frequentemente insuficiente perante o surgimento de estirpes bacterianas multirresistentes, nomeadamente *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus pseudointermedius* resistentes à meticilina. A associação de doxiciclina oral com agentes anticolagenases, como o soro autólogo ou o EDTA tetracíclico, é essencial para limitar a degradação do estroma corneano.

O tratamento cirúrgico e as abordagens inovadoras como os hidrogéis termossensíveis, as nanopartículas de sílica mesoporosa ou os colírios enriquecidos com PRP permitem melhorar a administração localizada de princípios ativos e estimular a cicatrização estromal. Paralelamente, as terapias genéticas (CRISPR-Cas9, ARNi) e a fagoterapia abrem novas perspetivas face à crescente resistência aos antibióticos. O controlo da fibrose corneana assenta na utilização de inibidores do fator de crescimento TGF- $\beta$  ou em técnicas como a terapia fotodinâmica.

O desenvolvimento de biomarcadores lacrimais preditivos, como a N-acetilglucosamina, permite um acompanhamento personalizado da cicatrização. Por fim, o avanço dos modelos 3D e dos ensaios clínicos integrados na abordagem One Health abre caminho à melhor transposição das inovações terapêuticas entre a medicina veterinária e humana. Esta tese sublinha a importância de uma abordagem integrativa e personalizada para otimizar o prognóstico visual e limitar as sequelas cicatriciais nas formas refratárias.

**Palavras-chaves:** animais de companhia, antibioterapia, oftalmologia, úlceras da córnea



## Abstract

Refractory corneal ulcers in dogs and cats represent a major therapeutic challenge in veterinary ophthalmology due to their complex etiopathogenesis and high potential for severe complications. Their management requires a multimodal approach that integrates antimicrobial, anti-inflammatory, regenerative strategies, identification and primary causes therapy. Conventional topical antibiotic therapies are often insufficient in the face of emerging multidrug-resistant bacterial strains, particularly *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. The combination of oral doxycycline with anticollagenases such as autologous serum or tetracycline-EDTA has proven essential in limiting corneal melting.

Surgical treatment and innovative approaches such as thermosensitive hydrogels, mesoporous silica nanoparticles, or PRP-enriched eye drops, improve targeted drug delivery and stimulates stromal healing. In parallel, gene therapies (CRISPR-Cas9, RNAi) and phage therapy offer new perspectives in addressing antibiotic resistance. The control of corneal fibrosis relies on the use of TGF- $\beta$  inhibitors or techniques such as photodynamic therapy.

The development of predictive tear film biomarkers, such as N-acetylglucosamine, enables personalized monitoring of the healing process. Finally, the rise of 3D models and One Health clinical trials paves the way for better translation of therapeutic innovations between veterinary and human medicine. This thesis highlights the importance of an integrative and personalized approach to optimize visual prognosis and minimize scarring in refractory cases.

**Key words:** antibiotic therapy, corneal ulcers, ophthalmology, pets



## 1. INTRODUÇÃO

As afecções corneanas representam uma parte significativa das consultas em oftalmologia veterinária. Elas podem ser divididas em duas categorias: as afeções ulcerativas, caracterizadas pela perda de substância corneana, e as afeções não ulcerativas. Estas patologias subdividem-se, em subcategorias, conforme a sua etiologia, aspeto clínico ou idade de aparecimento (Turner & Bouhanna, 2010).

As úlceras corneanas também chamadas queratopatias ulcerativas são particularmente preocupantes. Definem-se como uma perda de continuidade de uma ou várias camadas da córnea. As úlceras são classificadas de acordo com a sua profundidade, duração de evolução e causas. Uma úlcera simples é geralmente aguda, superficial e responde favoravelmente aos tratamentos médicos de primeira linha. Por outro lado, as úlceras complexas ou refratárias apresentam um comprometimento estromal mais profundo, cronicidade ou uma infeção associada, tornando o seu manejo mais delicado e, por vezes, urgente para a preservação da visão (Martin, 2025).

A frequência destas afeções nos animais de companhia e o seu potencial de comprometer a função visual tornam-se um grande desafio para o médico veterinário. A córnea, estrutura transparente e avascular, tem uma capacidade de regeneração significativa, mas certos fatores, como particularidades anatómicas de cada espécie, anomalias palpebrais ou distúrbios da película lacrimal podem comprometer esta regeneração (Maggs, 2018).

O manejo das úlceras não pode ser reduzido a uma simples alteração na frequência dos tratamentos ou mudança de antibiótico tópico. Requer uma compreensão detalhada dos mecanismos envolvidos, sejam inflamatórios, infecciosos, alterações mecânicas, degenerativos ou neurotróficos, assim como um domínio das opções terapêuticas, que vão desde cuidados médicos avançados até intervenções cirúrgicas especializadas (Sanchez, 2015).

É neste contexto que se insere esta tese, que visa compreender melhor as úlceras corneanas refratárias no cão e no gato. Ao explorar a sua fisiopatologia, as suas múltiplas etiologias, os critérios de classificação, bem como as abordagens diagnósticas e terapêuticas atuais, este trabalho pretende fornecer uma síntese completa e atualizada desta patologia complexa, visando uma melhor gestão clínica.

## 2. A CÓRNEA



## 2.1. ESTRUTURA DA CÓRNEA

A córnea constitui a porção anterior transparente da túnica externa fibrosa do globo ocular. Continua-se perifericamente com a esclera através de uma zona de transição chamada limbo córneo-escleral. De forma oval e alongada no eixo horizontal, a superfície da córnea é mais curva do que a da esclera (Sanchez, 2015). A sua espessura varia consoante a espécie, a raça, o sexo e a idade. É geralmente de cerca de 0,6 mm no centro nos cães e 0,56 mm nos gatos (Turner & Bouhanna, 2010).

A córnea é constituída por quatro camadas histológicas principais, do exterior para o interior: o epitélio, o estroma, a membrana de Descemet e o endotélio. A sua superfície é recoberta pelo filme lacrimal pré-corneano, que contribui para a sua proteção e lubrificação (Cook,2007).

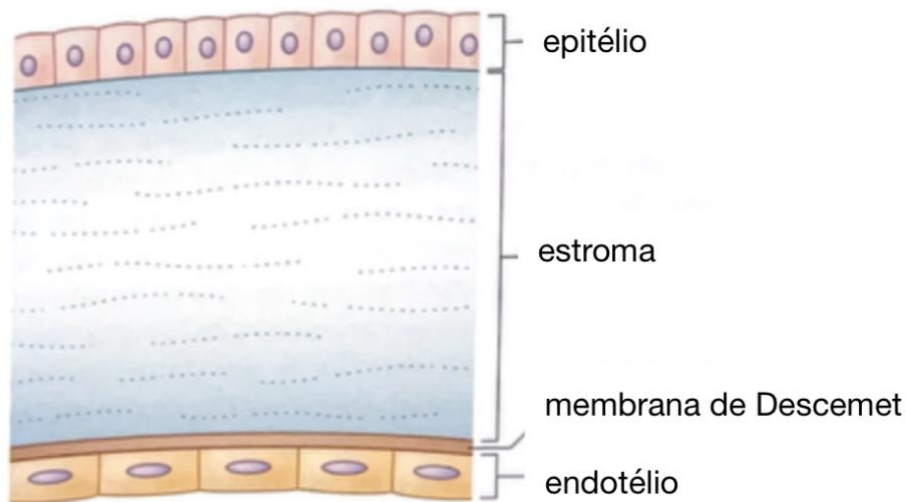


Figura 1. Secção transversal de córnea (adaptada de Turner & Bouhanna, 2010)

## 2.2. CICATRIZAÇÃO DA CÓRNEA

A capacidade de regeneração da córnea varia em função da profundidade e da localização anatómica da lesão (central, paracentral, etc). De forma geral, quanto mais superficial é a lesão, mais rápida e completa é a sua cicatrização, enquanto as lesões profundas induzem uma reparação lenta, incompleta e frequentemente associada à formação de cicatriz (Sanchez, 2015).

Turner & Bouhanna (2010) referem que as lesões superficiais, limitadas ao epitélio, cicatrizam essencialmente através do deslizamento das células epiteliais adjacentes à lesão (migração), seguido de uma fase de proliferação celular que permite restaurar a espessura do epitélio. Por outro lado, quando uma lesão atinge o estroma ou alcança membrana de Descemet, a cicatrização torna-se mais complexa. Implica uma resposta inflamatória, uma proliferação fibroblástica e remodelações teciduais mais profundas, frequentemente responsáveis por opacidades corneanas permanentes.

### 3. ETIOPATOGENIA DAS ÚLCERAS REFRAATÁRIAS DA CórNEA

A etiopatogenia das úlceras corneanas refratárias é complexa e multifatorial, envolvendo causas mecânicas, infecciosas, congénitas, ambientais e iatrogénicas. Estas úlceras caracterizam-se por uma cicatrização anormalmente lenta, resistência aos tratamentos convencionais e uma forte tendência para a recidiva (Bouhanna, 2012; Guyonnet, 2024 ; Jongh, 2024).

De um ponto de vista estritamente mecânico, as úlceras corneanas surgem quando se instala um desequilíbrio entre a agressão e a regeneração tecidual: seja devido a uma diminuição da capacidade regenerativa do epitélio, seja devido a um aumento das forças abrasivas exercidas sobre a córnea (Maggs, 2018).

#### 3.1. CAUSAS E FATORES ETIOLÓGICOS

##### 3.1.1. Causas traumáticas

Os traumatismos representam uma causa frequente, especialmente em animais jovens. No cão, trata-se muitas vezes de abrasões corneanas secundárias a arranhões, objetos pontiagudos ou corpos estranhos (Telle & Betbeze, 2021; Meunier, 2024). No gato, os arranhões durante brincadeiras ou lutas entre congéneres são frequentemente a origem das lesões, que podem infetar-se rapidamente se a córnea já estiver fragilizada. Produtos irritantes também podem induzir ou agravar uma úlcera (Martin, 2025).

As agressões mecânicas podem ser classificadas em duas grandes categorias: endógenas, tais como as anomalias de conformação palpebral (entropion, ectropion) ou as alterações na implantação dos cílios (distiquíase, cílios ectópicos) que provocam fricções repetidas sobre a córnea); e exógenas, incluindo



os traumatismos diretos, corpos estranhos ou agentes irritantes, que são frequentemente observados no cão (Vanore *et al.*, 2007; Maggs, 2018; Jongh, 2022).

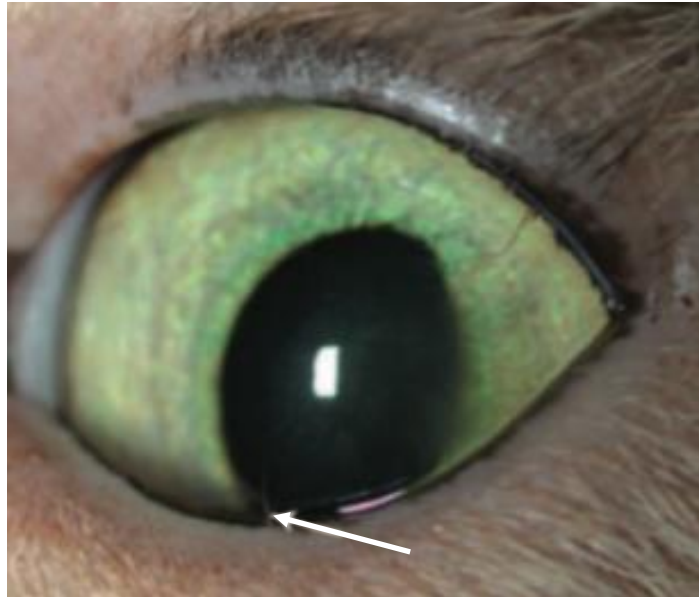


Figura 2. Distiquiase, provoca queratite em gato (Sanchez, 2015)

### 3.1.2. Causas infecciosas

No cão, as infecções bacterianas são frequentemente secundárias a uma ulceração pré-existente. As bactérias mais frequentemente isoladas são *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus pseudintermedius* e, por vezes, *Streptococcus spp.*, bem como fungos oportunistas, especialmente em casos de uso prolongado inapropriado de corticosteroides ou de imunodeficiência (Farghali *et al.*, 2021; Meunier, 2024; Wang *et al.*, 2021).

No gato, a principal etiologia das úlceras crônicas é a infecção pelo Herpesvirus Felino tipo1 (FHV-1). Este vírus provoca úlceras superficiais dendríticas, que podem evoluir para formas geográficas. Após uma fase aguda, o vírus persiste sob forma latente, podendo reativar-se em situações de stress ou de imunossupressão (Bistner & Aguirre, 1972; Seruca & Mandel, 2018).

### 3.1.3. Causas congénitas e distrofias

Em algumas raças caninas, como o Buldogue francês, suspeita-se de uma distrofia epitelial congénita. Esta condição genética altera a aderência das células epiteliais à membrana basal e predispõe a úlceras recidivantes bilaterais (Bouhanna, 2012; Seruca & Mandel, 2018; Reinstein, 2019). No gato, afeções hereditárias como o sequestro da córnea em raças braquicefálicas como o persa ou o burmese, a agenesia palpebral alteram a superfície da córnea e predispõem ao aparecimento de úlceras (Hartley, 2009; Bott & Chahory, 2022)

### 3.1.4. Causas lacrimais

A queratoconjuntivite seca (KCS) é uma causa importante de úlceras refratárias no cão, especialmente em algumas raças como o Buldogue Francês, o Cocker Spaniel, o West Highland White Terrier, entre outras. A insuficiência da fase aquosa do filme lacrimal compromete a hidratação e a proteção da córnea, resultando numa queratopatia de exposição com risco de ulceração (Maggs, 2018). Existem também alterações qualitativas do filme lacrimal que podem levar a uma evaporação excessiva das lágrimas (Dodi, 2015).

### 3.1.5. Fatores iatrogênicos

Tratamentos mal utilizados podem agravar ou induzir uma úlcera, como o uso prolongado de corticoesteróides tópicos numa córnea ulcerada, com risco de destruição estromal, automedicação com colírios inadequados, uso prolongado de sulfas, atropina, anestésicos ou cirurgias palpebrais mal realizadas ou não cicatrizadas (Bouhanna, 2012; Meunier, 2024).

## 3.2. FATORES PREDISPOONENTES

### 3.2.1. Predisposições raciais

Algumas raças apresentam uma predisposição a diferentes afeções corneanas, influenciadas por fatores anatômicos e biológicos específicos. No cão, as raças braquicefálicas, como o Shih Tzu, o Lhasa Apso, o Buldogue Inglês e Buldogue francês mostram uma exposição excessiva da córnea, frequentemente associada a anomalias palpebrais, favorecendo assim o desenvolvimento de lesões corneanas (Turner & Bouhanna, 2010). Entre estas, o Boxer destaca-se como a raça mais afetada pelas SCCEDs bilaterais. Nestes cães, foi documentada uma distrofia epitelial congênita caracterizada por uma redução de 30 a 50% dos hemidesmossomas e anomalias na laminina-5 da membrana basal, o que compromete a adesão do epitélio ao estroma (Belknap, 2015; Serucz & Mandel, 2021).

No gato, algumas raças como o persa apresentam uma fragilidade corneana aumentada, associada a menor coesão entre o epitélio e o estroma, tornando-os particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de sequestros corneanos (Turner & Bouhanna, 2010; Farghali *et al.*, 2021).

### 3.2.2. Fatores sistêmicos e imunológicos

Algumas doenças sistêmicas retardam a cicatrização ao interferirem em diferentes fases do processo: o diabetes mellitus compromete a perfusão tecidual, o hiperadrenocorticism e o hipotireoidismo afetam a síntese de colagénio, a leishmaniose e as deficiências imunológicas relacionadas com a idade ou com uma doença crónica reduzem as resposta inflamatória (Lapšanská *et al.*, 2021; Farghali *et al.*, 2021).

### 3.2.3. Fatores ambientais

O ambiente também desempenha um papel importante e pode ser uma causa agravante de úlceras corneanas. Um ambiente seco ou empoeirado devido a areia, vento ou a uma climatização excessiva. O stress crónico associado a sobrepopulação e a vida em comunidade podem também favorecer a reativação do FHV-1 em gato (Sanchez, 2015).



### 3.3. FISIOPATOLOGIA

#### 3.3.1. Desequilíbrio enzimático

As metaloproteinases da matriz (MMP), nomeadamente a MMP-2 e a MMP-9, são produzidas pelos queratinócitos ativados e pelos neutrófilos infiltrantes durante processos inflamatórios corneanos. Estas enzimas lisam o colagénio estromal (tipos I e III) a uma taxa três vezes superior ao normal (Belknap, 2015). Num estudo realizado em 28 animais, a atividade da MMP-9 estava aumentada em 150 % nos casos de úlceras da córnea refratárias, em comparação com os grupos controlo, com uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) (Farghali *et al.*, 2021). Este desequilíbrio enzimático é agravado por uma insuficiência dos inibidores teciduais das metaloproteinases, nomeadamente o TIMP-1, cuja concentração é insuficiente para neutralizar a atividade proteolítica exacerbada. Este desequilíbrio favorece assim o desenvolvimento da queratomalácia, caracterizada por lise acelerada do estroma da córnea (Belknap, 2015).

Nos gatos, os sequestros corneanos, caracterizados por lesões pigmentada do estroma associadas a necrose progressiva, estão fortemente associados a uma sobreexpressão da MMP-2. Gronkiewicz *et al.*, (2015) relataram que cerca de 80 % dos casos de sequestro córneo felino apresentavam níveis elevados desta enzima, sugerindo um papel ativo das MMPs na degradação localizado do estroma, independentemente da presença de infeção secundária.

#### 3.3.2. Stress oxidativo e apoptose

O stress oxidativo desempenha um papel central nos danos celulares observados a nível da córnea ulcerada, das distrofias e das queratites imunomediada. Entre os marcadores biológicos associados, destaca-se um aumento de 80% do malondialdeído (MDA) em lágrimas de cães afetados, traduzindo uma intensa peroxidação lipídica. Paralelamente, a atividade da catalase (CAT), uma enzima antioxidante essencial para a neutralização das espécies reativas de oxigénio (ROS), é reduzida em 40%, comprometendo assim os mecanismos de defesa antioxidante. Estes desequilíbrios biológicos resultam num aumento da apoptose dos queratócitos e numa alteração significativa dos fatores de crescimento essenciais para a regeneração epitelial, nomeadamente o EGF e o TGF- $\beta$  (Farghali *et al.*, 2021).

#### 3.3.3. Inflamação excessiva e biofilmes



A resposta inflamatória inadequada constitui um fator-chave no agravamento das lesões corneanas. A infiltração neutrofílica provoca a libertação de elastase e mieloperoxidase, duas enzimas que agravam a lise do estroma da córnea (Belknap, 2015). Além disso, a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  contribui para a inibição dos mecanismos de cicatrização (Farghali *et al.*, 2021). A isto junta-se o papel crítico dos biofilmes bacterianos, nomeadamente os formados por *Pseudomonas aeruginosa*, que criam estruturas resistentes que reduzem a eficácia dos antibióticos em cerca de 70 % (Belknap, 2015).

### 3.4. ÚLCERAS SIMPLES VS COMPLEXAS

#### 3.4.1. Definição das úlceras simples

As úlceras corneanas simples definem-se como perdas epiteliais localizadas, sem envolvimento significativo do estroma, e são caracterizadas por uma positividade homogénea no teste da fluoresceína (Maggs, 2017). Resultam frequentemente de traumatismos mecânicos, como arranhões ou a presença de corpos estranhos (Heeley, 1966).

#### 3.4.2 Apresentação clínica e evolução das úlceras simples

Clinicamente, estas úlceras apresentam um edema corneano focal sem infiltrado celular nem vascularização e a sua cicatrização epitelial é geralmente rápida, ocorrendo entre três e cinco dias na ausência de complicações (Kern, 1990). Considera-se que uma úlcera é simples apenas quando é simultaneamente superficial e aguda. Deve cicatrizar, ou seja, estar completamente reepitelizada e não reter fluoresceína, em menos de sete dias e sem envolvimento do estroma. A ausência de cicatrização neste prazo ou qualquer progressão para o estroma constitui uma evolução anormal (Turner & Bouhanna, 2010).

#### 3.4.3. Critérios de classificação das úlceras



Em cada consulta, é, portanto, imperativo classificar as úlceras com base em dois critérios fundamentais: a duração, aguda ou crónica (>7 dias), e a profundidade, superficial ou estromal (Maggs, 2018).

#### 3.4.4. Definição das úlceras complexas

Por oposição, as úlceras corneanas complexas distinguem-se pelo envolvimento do estroma, acompanhado de uma resposta inflamatória marcada, e são frequentemente complicadas por infeções ou perturbações da cicatrização (Maggs, 2018). Disfunções metabólicas, como o olho seco ou uma deficiência em fatores de crescimento, também podem retardar a cicatrização epitelial (Winston, 1981). Além disso, fatores degenerativos estão frequentemente presentes em cães com mais de sete anos de idade, nomeadamente anomalias da membrana basal do epitélio (Kern, 1990). Em suma, esta distinção entre úlceras simples e complexas não se limita a uma diferença morfológica, mas reflete mecanismos infecciosos, inflamatórios e degenerativos profundos. As úlceras simples resolvem-se geralmente com tratamento padrão, enquanto as úlceras complexas não cicatrizam normalmente, requerem uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais completa (Imcharoon *et al.*, 2022).

Podem manifestar-se por infiltrados leucocitários no estroma e por vascularização corneal (Gronkiewicz *et al.*, 2015). Podem ser associadas a uma reação ueval anterior, com miose e hipopion ou secundária à libertação de mediadores inflamatórios (Kern, 1990). Nos casos graves, observa-se o risco de queratomalácia caracterizada por uma degradação enzimática intensa do estroma corneal, ligada à sobreprodução de metaloproteinases da matriz (MMP-2/MMP-9), produzidas nomeadamente por bactérias patogénicas como *Pseudomonas aeruginosa* (Ollivier, 2003; Gronkiewicz *et al.*, 2015) e *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos (McKeever *et al.*, 2021; Tsvetanova *et al.*, 2021; Goss *et al.*, 2023).

## 4. GESTÃO CLÍNICA DAS ÚLCERAS REFRAATÁRIAS DA CÓRNEA



#### 4.1. OS DIFERENTES TIPOS DE ÚLCERAS REFRAATÁRIAS DA CÓRNEA

##### 4.1.1. Defeitos epiteliais crônicos espontâneo da córnea (SCCED)

As SCCEDs (*Spontaneous Chronic Corneal Epithelila Defects*), antigamente designadas por úlceras indolentes, são úlceras superficiais caracterizadas por uma perda de substância epitelial, acompanhada de um epitélio periférico solto e não aderente ao estroma subjacente (McIntosh, 2023; Meunier, 2024). Clinicamente, manifestam-se por uma borda irregular de fluoresceína a difundir-se sob o epitélio descolado, com uma halo com difusão do corante sob o bordo descolado do epitélio, sinal patognomónico desta condição, a ausência de vascularização ou inflamação estromal significativa e podem persistir durante várias semanas (Delamater, 2023; Guyonnet, 2024).

Do ponto de vista histológico, observa-se ausência ou descontinuidade da membrana basal na zona ulcerada, e a presença de uma zona hialina acelular que impede a adesão das células epiteliais, a migração dos queratócitos e dificultando a cicatrização (Bentley et al., 2001; Reinstein, 2019), bem como uma deficiência de hemidesmossomas (Kern, 1990; Turner & Bouhanna, 2010).

Nos cães, raças como o Boxer e o Welsh Corgi são particularmente predispostas, geralmente a partir dos 5 anos de idade (Turner & Bouhanna, 2010; Jongh, 2024). Nos gatos, embora as SCCEDs sejam menos frequentes, existem casos descritos, nomeadamente em Persas e Burmese (Sanchez, 2015).

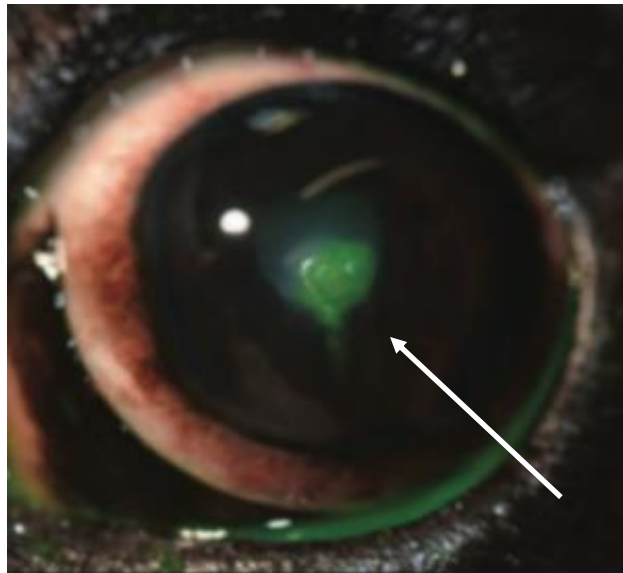


Figura 3. SCCEDs num buldogue francês (Sanchez, 2015)

##### 4.1.2. Úlceras melting

As úlceras melting, ou desfeitas distinguem-se por uma degradação enzimática rápida do colagénio da córnea, denominada colagenólise. A sobreexpressão das metaloproteinases da matriz, associada à ação de proteases bacterianas, leva a uma lise acelerada do estroma que pode levar a uma queratomalacia (Ollivier, 2003; Gronkiewicz *et al.*, 2015). Os agentes patogénicos frequentemente implicados são *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus pseudointermedius*, produtores de colagenases exógenas (Belknap, 2015; Hewitt *et al.*, 2020). Este tipo de úlcera pode evoluir para uma descemetocélio, ou mesmo para uma perfuração, em apenas algumas horas (Winston, 1981). O quadro clínico típico associa uma córnea com aspeto "gelatinoso", uma opacificação cinzento-esbranquiçada e dor ocular intensa (Flach, 2001; Turner & Bouhanna, 2010).

#### 4.1.3. Úlceras estromais persistentes

Estas úlceras profundas (>50% da espessura corneana) resultam de traumatismos não resolvidos, de queratopatias secas ou de doenças sistémicas que comprometem a regeneração tecidual. O seu aparecimento é geralmente agudo e doloroso, podendo ser complicado por uveíte reflexa ou infeção secundária (Lapšanská *et al.*, 2023; Guyonnet *et al.*, 2024).

As causas traumáticas incluem queimaduras químicas ou corpos estranhos subpalpebrais (Bistner & Aguirre, 1972). As úlceras acompanhadas de hipopion ou queratoconus nas formas graves representam emergências oftalmológicas (Turner & Bouhanna, 2010).

Um edema corneano peri-ulcerativo, sob a forma de um anel azul-acinzentado, é frequente. Deve ser distinguido da queratomalácia por colagenases. Neste contexto, pode surgir um efeito Tyndall, ou mesmo um hipopion, especialmente em caso de infeção bacteriana (Turner & Bouhanna, 2010).

Quando a profundidade da úlcera atinge toda a espessura do estroma, a membrana de Descemet fica exposta e protrui através da lesão sob o efeito da pressão intraocular; trata-se então de uma descemetocélio, que representa o estágio final antes da perfuração corneana. A membrana de Descemet, ou membrana basal do endotélio corneano, é hidrofóbica e, por isso, não fixa a fluoresceína. Esta membrana é relativamente elástica, mas muito fácil de romper. Os animais com descemetocélio frequentemente demonstram menos dor do que aqueles com uma úlcera superficial, o que se explica pela quase ausência de terminações nervosas nas camadas mais profundas da córnea (Martin, 2025).



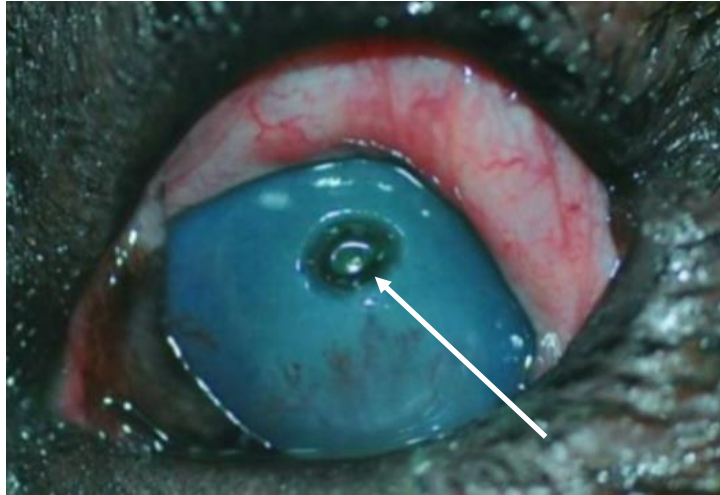


Figura 4. Descemetocoele num buldogue inglês (Martin, 2025)

#### 4.1.4. Úlceras do complexo granuloma eosinofílico felino

No gato, o complexo granuloma eosinofílico pode incluir uma componente ulcerativa crónica, frequentemente labial ou palpebral, mas por vezes também corneana. Estas lesões estão associadas a uma reação de hipersensibilidade, nomeadamente a picadas de pulgas ou a alérgenos alimentares (Heeley, 1966; Jongh, 2024). O infiltrado inflamatório é rico em eosinófilos, podendo haver infeção bacteriana por *Pasteurella multocida* (Ollivier, 2003). Histologicamente, observa-se necrose epitelial, infiltrado misto e focos inflamatórios granulomatosos (Jongh, 2024).

#### 4.1.5. Queratite crónica felina de origem herpética (FHV-1)

No gato, o herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) é uma causa frequente de queratite crónica, responsável por úlceras corneanas refratárias. Surge mais frequentemente em gatos adultos sozinho, sob forma não epidémica (Turner & Bouhanna, 2010). O efeito citopático direto do vírus sobre as células epiteliais da córnea representa apenas uma parte do quadro clínico. De facto, grande parte da patogenia assenta numa resposta imunitária celular dirigida contra partículas virais persistentes no próprio epitélio, provocando uma inflamação crónica. A persistência de fases de latência viral, nomeadamente nos

gânglios do nervo trigémeo ou potencialmente no estroma corneano, contribui para o carácter crónico e recorrente das lesões (Turner & Bouhanna, 2010).

Clinicamente, a apresentação é muito variável, dependendo da localização das partículas virais e da resposta imunitária individual. Podem observar-se úlceras epiteliais ou geográficas recorrentes, vascularização corneana e até fibrose estromal. Nas formas mais avançadas, pode desenvolver-se um simbléfaro, levando à oclusão dos pontos lacrimais e provocando epífora secundária. Finalmente, a afetação da glândula lacrimal, também associada à ação viral, pode induzir uma queratoconjuntivite seca, agravando ainda mais o sofrimento corneano (Turner & Bouhanna, 2010).



Figura 5. Úlcera da córnea de forma dendrítica num gato com herpesvírus felino (Turner & Bouhanna, 2010)

#### 4.1.6. Úlceras associadas a anomalias palpebrais congénitas

Os entropios espásticos, distiquíase ou cílios ectópicos podem provocar úlceras mecânicas crónicas (Bistner & Aguirre, 1972; Telle & Betbeze, 2021). Estas úlceras surgem em raças predispostas como o Shar-Pei e o Persa, devido ao atrito repetido sobre a córnea (Jongh, 2024). Estas lesões iniciam-se frequentemente por uma erosão epitelial persistente, evoluindo para uma ulceração estromal e uma reação inflamatória crónica, por vezes com vascularização secundária (Winston, 1981).

## 4.2. ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS

O diagnóstico das úlceras corneanas refratárias baseia-se numa abordagem multidisciplinar que integra uma anamnese rigorosa, um exame oftalmológico especializado, testes complementares dirigidos e a identificação sistemática das causas subjacentes (Sanchez, 2015; Maggs, 2018).

### 4.2.1. Exame Clínico Oftalmológico

#### 4.2.1.1. Teste com Fluoresceína

O teste com fluoresceína é a base do diagnóstico das úlceras da córnea. Permite confirmar a perda epitelial através de uma coloração amarelo-viva. Os SCCEDs distinguem-se por uma borda epitelial descolada, revelando um defeito de adesão à membrana basal (Kern, 1990; McIntosh, 2023). A utilização de luz filtrada por cobalto azul num ambiente escuro aumenta a sensibilidade do exame (Martin, 1969; Martonyi *et al.*, 2007; Sanchez, 2015). Nas úlceras profundas, a coloração pode penetrar em profundidade com uma difusão estromal heterogénea e uma reação uveal marcada com edema e anel perilímico (Martin, 2025).

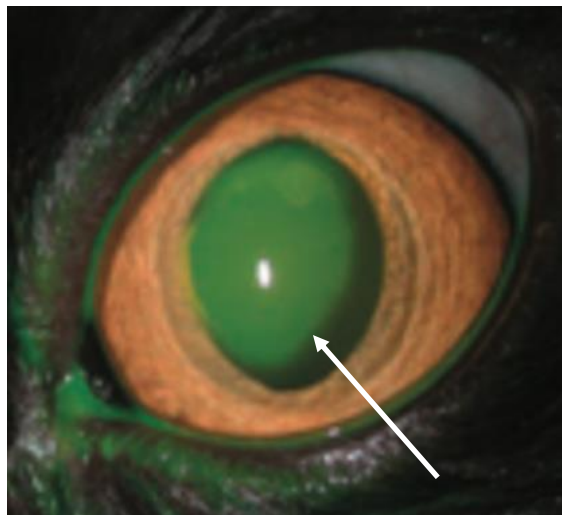


Figura 6. Teste com fluoresceína num gato com úlcera (Martin, 2025)

#### 4.2.1.2. Avaliação da Profundidade Estromal

A profundidade da úlcera é um critério crítico para determinar o prognóstico e a conduta a adotar. Uma úlcera que atinge mais de 50% da espessura corneana indica um risco aumentado de perfuração e requer cirurgia reconstrutiva (Turner & Bouhanna, 2010; Guyonnet, 2024). A tomografia de coerência óptica (OCT) é o método de imagem de referência para avaliar com precisão a profundidade e detetar descemetocélio (Gronkiewicz *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2024).

#### 4.2.1.3. Exame dos Anexos Oculares

O exame das pálpebras, da conjuntiva, da membrana nictitante e da sua função é essencial (Sanchez, 2018; Martin, 2025). Permite diagnosticar entropion, triquíase, distiquíase, cílios ectópicos, corpos estranhos sob a membrana nictitante, glândulas de meibomio anormais que provocam irritação crónica e favorecem úlceras recorrentes (Bistner & Aguirre, 1972; Telle & Betbeze, 2021).

#### 4.2.1.4. Teste de Schirmer

O teste de Schirmer (STT) avalia a produção lacrimal. Um valor inferior a 15 mm/min sugere uma queratoconjuntivite seca (KCS). O teste deve ser evitado em casos de úlceras da córnea profundas, devido ao risco de perfuração associado, além das possíveis alterações reflexas que podem interferir na fiabilidade dos resultados (Belknap, 2015; Jongh, 2024).



Figura 7. Teste de Schirmer num cão (Sanchez, 2015)

### 4.2.2. Exames Complementares Especializados

#### 4.2.2.1. Citologia Corneana

A citologia é essencial para avaliar a inflamação e identificar agentes infecciosos. Utiliza-se de preferência uma escova citológica, uma espátula de Kimura ou o bordo rombo de uma lâmina de bisturi, e não apenas um esfregaço (Turner & Bouhanna, 2010). Procuram-se neutrófilos degenerados, queratinócitos necróticos (geralmente devidos a uma infecção bacteriana), eosinófilos característicos de hipersensibilidade ou de granuloma eosinofílico no gato (Jongh, 2024), a presença de bacilos (como *Pseudomonas spp.*) ou corpos de inclusão (*Chlamydia spp.*) (Ollivier, 2003; Hewitt *et al.*, 2020).

#### 4.2.2.2. Cultura e Teste de Sensibilidade aos Antibióticos

Uma cultura microbiológica está indicada em caso de suspeita de infecção. A amostra deve ser recolhida antes da administração de anestesia tópica para evitar a diluição da flora (Turner & Bouhanna, 2010). As bactérias mais frequentemente isoladas são *Staphylococcus spp.*, nomeadamente *S. pseudointermedius* e *S. Schleiferi*, assim como *Streptococcus canis*. Entre os bacilos gram-negativos, *Pseudomonas aeruginosa* é particularmente preocupante devido à sua virulência e à capacidade de provocar queratites graves. Outros agentes, como *Corynebacterium spp.*, *Pasteurella multocida*, *Moraxella canis* e *E. coli* também pode-me estar envolvidos (Bourcier, 2003; Prado *e al.*, 2005; Levitt *e al.*, 2020; Verdenius *e al.*, 2023).

#### 4.2.2.3. Imagem de Alta Resolução com tomografia de coerência óptica.

A OCT permite examinar as estruturas finas da córnea, nomeadamente a membrana de Descemet e as lesões profundas ou descemetocélios (Gronkiewicz *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2024).

#### 4.2.2.4. Avaliação da Dor com Anestesia Tópica

Pode ser difícil distinguir uma dor de origem corneana de uma dor intraocular durante o exame clínico. Ambos os tipos de dor podem provocar sinais semelhantes: blefarospasmo, fotofobia, olho fechado ou epífora. A utilização de um anestésico tópico permite aliviar temporariamente a dor corneana. Assim, se os sinais de dor desaparecerem ou diminuírem significativamente após a instilação, isso



sugere uma origem corneana. Pelo contrário, se os sinais persistirem apesar da anestesia, a origem é provavelmente intraocular. O produto de eleição para este uso é a oxibuprocaína, disponível em solução oftálmica a 0,5 %. É o anestésico tópico mais utilizado em oftalmologia veterinária. No cão, uma única gota atua em 1 minuto, com uma dessensibilização máxima em 15 minutos. O efeito dura cerca de 45 minutos e pode ser prolongado até 55 minutos aplicando uma segunda gota 1 minuto após a primeira (Herring *et al.*, 2005). No gato, o efeito também se inicia após 1 minuto, mas a duração é mais curta, cerca de 25 minutos (Binder & Herring, 2006).

#### 4.2.2.5. Abordagem Diagnóstica em caso de queratite crónica felina (FHV-1)

Quando uma úlcera da córnea persiste num contexto de queratite crónica num gato, é essencial considerar uma infeção pelo herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1). Esta hipótese deve ser considerada após excluir outras causas de queratite que podem também estar associadas a uma infeção herpética subjacente, reforçando o interesse em uma confirmação por reação em cadeia da polimerase (PCR). Recomenda-se a PCR em amostras conjuntivais, orofaríngeas e corneanas para detetar a presença do vírus FHV-1 (Thiry, 2009). Um exame citológico pode ser útil, especialmente para identificar uma queratite eosinofílica, que se manifesta frequentemente por um infiltrado celular característico. Em alguns gatos, pode existir uma imunossupressão subjacente. Nesses casos, é recomendado o rastreio de vírus da leucemia felina e vírus da imunodeficiência felina (FIV). Identificar uma infeção herpética é importante, pois altera a abordagem terapêutica, nomeadamente com a introdução de tratamento antiviral local ou sistémico (Turner & Bouhanna, 2010).

#### 4.2.3. Abordagem Diagnóstica Integrada

##### 4.2.3.1. Anamnese Focalizada



O inquérito dirigido ao tutor orienta frequentemente o diagnóstico: antecedentes de traumatismos, recorrência de úlceras, sintomas sistémicos como poliúria/polidipsia (Winston, 1981; Meunier, 2024). As úlceras traumáticas são diagnósticos de exclusão (Maggs, 2018).

#### 4.2.3.2. Exame com Lâmpada de Fenda

A lâmpada de fenda é o equipamento auxiliar de diagnóstico de eleição para observar a córnea. O exame permite observar diferentes alterações, tais como neovascularizações, infiltrados estromais, descemetocélios, hipopions e úlceras (Martin, 2025).



Figura 8. Exame com lâmpada de fenda (Sanchez, 2015)

### 4.3. TRATAMENTO MÉDICO DAS ÚLCERAS REFRATÁRIAS DA CÓRNEA

#### 4.3.1. Antibioterapia Empírica e Dirigida

##### 4.3.1.1. Antibioterapia Tópica Empírica

A antibioterapia constitui a base inicial do tratamento das úlceras corneanas, sejam simples, profundas ou refratárias. O objetivo é prevenir ou controlar uma infeção secundária, frequentemente associada a úlceras refratárias. Entre os agentes patogénicos mais frequentemente encontrados no fundo de saco conjuntival estão os cocos Gram-positivos, como *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp., e

bacilos Gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa* (Turner & Bouhanna, 2010; Levitt *et al.*, 2020; Verdenius *et al.*, 2023; Martin, 2025). Como primeira linha, a associação neomicina - polimixina B - bacitracina é amplamente utilizada pelo seu largo espectro, cobrindo eficazmente estas bactérias. A presença de polimixina B reforça a ação contra *Pseudomonas spp.* (Hewitt *et al.*, 2020; Martin, 2025). O cloranfenicol constitui uma alternativa adequada, especialmente em úlceras superficiais não complicadas, devido à sua boa tolerância epitelial (Sanchez, 2015). O ácido fusídico em formulação oftálmica, também é indicado em infecções por Gram-positivos (Turner & Bouhanna, 2010).

Os aminoglicosídeos, como a gentamicina ou a tobramicina, são recomendados em caso de suspeita de infecção por *Pseudomonas spp.*, particularmente se a córnea apresentar aspeto gelatinoso ou acinzentado, característico da queratite bacteriana. No entanto, a utilização prolongada pode retardar a cicatrização epitelial (Alfonso *et al.*, 1988; Lin & Boehnke, 2000).

Em úlceras extensas, profundas ou com risco de perfuração, pode considerar-se a administração de colírios antibióticos reforçados, preparados a partir de soluções intravenosas de cefalosporinas diluídas em lágrimas artificiais, para atingir concentrações corneanas mais elevadas (Turner & Bouhanna, 2010).

As fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina) são muito eficazes contra bacilos Gram-negativos, nomeadamente *Pseudomonas aeruginosa*, e utilizadas como segunda linha ou em casos de infecções por bactérias multirresistentes. Contudo, o seu uso deve ser limitado para não comprometer a regeneração corneana (Lin & Boehnke, 2000; Mallari *et al.*, 2001). Estas moléculas também são úteis enquanto se aguarda o resultado da cultura bacteriana e teste de sensibilidade aos antibióticos (Turner & Bouhanna, 2010).

Apesar da eficácia terapêutica dos colírios antibióticos, é importante considerar os seus efeitos citotóxicos sobre as células epiteliais da córnea. Certas classes como os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas, podem retardar a cicatrização epitelial, especialmente quando utilizados de forma prolongada ou em concentração elevadas (Lin & Boehnke, 2000). Além disso, alguns colírios contêm conservantes, como o cloreto de benzalcônio, cuja ação detergente pode induzir apoptose celular, instabilidade lacrimal e toxicidade da superfície ocular, agravando o quadro clínico (Goldstein, 2021). A frequência de aplicação depende da gravidade da úlcera: em fase aguda, pode ser necessária uma instilação a cada hora. Pomadas com petrolato devem ser evitadas em caso de risco de perfuração, devido ao risco de inflamação intraocular se penetrarem na câmara anterior (Martin, 2025).

#### 4.3.1.2. Antibioterapia Dirigida



Nos casos de úlceras corneanas evolutivas, refratárias ou com suspeita de infecção ativa, é essencial realizar uma colheita corneana para cultura bacteriana e antibiograma. Esta abordagem permite adaptar especificamente a antibioterapia ao agente patogénico identificado, garantindo uma eficácia terapêutica ideal e limitando o surgimento de resistências (Turner & Bouhanna, 2010). Quando se confirma *Pseudomonas aeruginosa*, justifica-se a utilização de fluoroquinolonas ou tobramicina (De Bustamante *et al.*, 2018; Goldreich, 2019 *et al.*). Em casos graves, pode ser considerada a injeção subconjuntival para alcançar rapidamente uma concentração elevada do antibiótico. *Streptococcus* spp. é sensível à amoxicilina-ácido clavulânico ou à cefalexina, ambas bem toleradas e eficazes (Sanchez, 2015; Levitt *e al.*, 2020; Verdenius *e al.*, 2023). Em caso de *Staphylococcus* spp. resistentes, é recomendada a associação cloranfenicol - amicacina (Belknap, 2015).

Além disso, quando existe úlceras corneanas profundas com vascularização ou perfuração pode adicionar-se um tratamento sistémico, onde a penetração do fármaco pode ser eficaz através de vasos recém-formados ou em situação de comprometimento da barreira hemato-ocular, nomeadamente com AINEs ou antibióticos de largo espectro como cefalosporinas ou quinolonas (Turner & Bouhanna, 2010; De Bustamante *et al.*, 2018; Goldreich, 2019 *et al.*).

A evolução favorável de uma úlcera manifesta-se pelo aplanamento da cratera, aparecimento de neovasos periféricos e perda da fixação da fluoresceína. Quando a cicatrização está avançada, a frequência dos tratamentos tópicos pode ser reduzida e posteriormente suspensa. Lubrificantes como o gel de carbómero podem então ser utilizados para reforçar a superfície corneana fragilizada. Em alguns casos, a aplicação tópica de nandrolona foi sugerida para promover o preenchimento estromal (Turner & Bouhanna, 2010).

#### 4.3.2. Inibidores de Protease

Nas úlceras corneanas, a degradação enzimática da matriz extracelular, principalmente pela ação das metaloproteinases da matriz (MMP) e das collagenases, constitui um fator chave na progressão das lesões e na liquefação corneana. Estas enzimas são produzidas pelos neutrófilos ativados, pelas células corneanas lesadas e por certas bactérias, nomeadamente bacilos Gram-negativos como *Pseudomonas*

sp. A queratomalácia, complicação grave das úlceras profundas, ilustra o impacto dramático desta atividade enzimática descontrolada (Maggs, 2019).

A intervenção precoce sobre as MMP é, portanto, essencial para preservar a integridade do estroma e favorecer a cicatrização. Entre as abordagens terapêuticas, a instilação frequente (cada 4 a 6 horas) de soro autólogo impõe-se como tratamento de eleição. Naturalmente rico em inibidores de proteases, como a  $\alpha 2$ -macroglobulina, bem como em fatores de crescimento como EGF e TGF- $\beta$  que favorecem a regeneração epitelial, o soro autólogo exerce uma ação anti-colagenase de largo espectro e é particularmente indicado em úlceras persistentes, de cicatrização lenta, ou em casos de queratomalácia (Farghali *et al.*, 2021 ; Imcharoon *et al.*, 2022). Também a inibição isolada de algumas metaloproteinases, como a MMP-9, pode ser contrabalançada por uma superexpressão compensatória de MMP-12, sublinhando a necessidade de estratégias mais globais de modulação enzimática (Sanchez, 2015; Gronkiewicz *et al.*, 2015; Maggs, 2019).

Complementarmente, a utilização de EDTA a 2% em aplicação tópica permite inibir a atividade das MMP através da quelação do seu cofator essencial, o cálcio. Esta abordagem é recomendada em úlceras profundas ou quando se observa uma degradação estromal (Kern, 1990; Gronkiewicz *et al.*, 2015). Da mesma forma, a N-acetilcisteína a 5% constitui uma alternativa eficaz para inibir especificamente a atividade da MMP-9 (Kern, 1990; Gronkiewicz *et al.*, 2015).

Por fim, a doxiciclina, administrada por via sistêmica ou tópica, completa o arsenal terapêutico, desempenhando um duplo papel: inibe a síntese das MMP e modula a resposta inflamatória. A sua eficácia está particularmente comprovada nas úlceras corneanas com forte componente inflamatória, especialmente as que envolvem o estroma (Sanchez, 2015).

#### 4.3.3. Moduladores da Cicatrização

A cicatrização corneana pode ser alterada ou retardada no contexto de ulcerações severas ou crônicas, comprometendo a restauração da integridade tecidual. A utilização de terapias adjuvantes destinadas a otimizar a regeneração epitelial torna-se, assim, essencial para promover uma recuperação rápida e funcional. Os fatores de crescimento epiteliais, como o fator de crescimento epidérmico (EGF), desempenham um papel determinante neste processo. Ao estimular a migração e a proliferação dos queratinócitos, aceleram significativamente a reepitelização e reduzem o tempo de cicatrização (Farghali *et al.*, 2021).



Paralelamente, a manutenção de um ambiente ocular húmido é fundamental. As lágrimas artificiais sem conservantes asseguram uma hidratação contínua da superfície corneana, limitando o risco de queratinização secundária e promovendo a estabilidade do filme lacrimal (Jongh, 2024). Finalmente, uma proteção mecânica adequada permite minimizar os microtraumatismos e otimizar as condições locais de reparação. Dispositivos como a tarsorrafia parcial, o retalho da terceira pálpebra, os pensos corneanos ou, ainda, o colar isabelino, constituem medidas de apoio indispensáveis, especialmente em animais pouco cooperativos ou com encerramento palpebral exacerbado (Clark *et al.*, 2011; Sanchez., 2015)

#### 4.3.4. Gestão das Comorbilidades

##### 4.3.4.1. Queratoconjuntivite Seca (KCS)

A KCS compromete a lubrificação fisiológica da córnea, criando um ambiente propício à persistência de lesões epiteliais. O tratamento baseia-se, em primeiro lugar, na instilação bi-diária de ciclosporina A a 0,2 %, um imunomodulador capaz de restaurar a produção lacrimal atuando sobre as glândulas de Meibómio. Idealmente, este tratamento é complementado com o uso frequente de lubrificantes oculares e, em casos refratários, pela administração sistémica de estimuladores lacrimais, tal como pilocarpina. É igualmente necessário ter especial prudência com a utilização de atropina, que, embora por vezes necessária pelos seus efeitos midriáticos e ciclioplégicos, pode induzir uma diminuição acentuada da secreção lacrimal (Martin, 2025).

##### 4.3.4.2. Úlceras Eosinofílicas Felinas

Nos gatos, as úlceras eosinofílicas têm origem imuno-inflamatória e manifestam-se frequentemente associadas a uma hipersensibilidade corneana. O tratamento baseia-se na instilação de corticosteroides tópicos, nomeadamente o acetato de prednisolona a 1 %, desde que uma infeção viral tenha sido excluída. Com efeito, a presença do FHV-1 impõe uma abordagem terapêutica específica. Neste contexto, está indicada a administração de antivirais como o famciclovir para reduzir a carga viral e limitar as recidivas (Thomasy *et al.*, 2011; Telle & Betbeze, 2021).

## 4.3.5. Protocolos de aplicação e acompanhamento

### 4.3.5.1. Frequência das Instilações

Na fase aguda das úlceras graves, a instilação dos antibióticos tópicos deve ser realizada cada uma a duas horas, para manter uma concentração eficaz à superfície ocular. Para controlo da dor e prevenção de formação de sinéquias, recomenda-se o uso de fármacos cicloplégicos. Embora a atropina 1% seja tradicionalmente utilizada, o ciclopentolato é preferível devido à sua ação mais curta e menor risco de induzir aumentos significativos da pressão intraocular, sendo administrativo duas a três vezes por dia, com espaçamento progressivo conforme a evolução clínica (Sanchez, 2015; Costa, 2016; Martin, 2025).

### 4.3.5.2. Acompanhamento Terapêutico

É recomendada uma reavaliação sistemática entre 48 a 72 horas após o início do tratamento, de forma a ajustar o protocolo terapêutico. Esta inclui um teste da fluoresceína para avaliar a integridade do epitélio, uma biomicroscopia para observar com detalhe as estruturas corneanas, bem como técnicas de imagem apropriadas para avaliar a progressão da cicatrização ou detetar eventuais complicações (Winston, 1981).

## 4.3.6. Especificidades Felinas

Nos gatos, o tratamento das úlceras corneanas refratárias requer uma atenção particular, especialmente quando está implicado o FHV-1. Os tratamentos antivirais são maioritariamente virostáticos, o que implica uma aplicação tópica regular para manter a sua eficácia. O tratamento baseia-se numa combinação de antivirais, anti-inflamatórios e terapias de suporte adaptadas à gravidade e à cronicidade da doença (Sanchez, 2015).

#### 4.3.6.1. Tratamentos Antivirais Tópicos

O tratamento de primeira linha baseia-se na administração de antivirais tópicos (Wilkes & Hartmann, 2015). A trifluridina (colírio a 1 %) é considerada um dos antivirais tópicos mais eficazes contra o FHV-1, embora a sua utilização possa ser limitada pela irritação ocular em alguns gatos (Stiles, 2013). O ganciclovir (gel oftálmico a 0,15 %) demonstrou uma eficácia comparável à da trifluridina, com melhor tolerância ocular (Maggs *et al.*, 2022).

O cidofovir (solução oftálmica a 0,5 %) apresenta a vantagem de uma administração bi-diária, graças à sua longa meia-vida tecidual, embora a sua utilização esteja geralmente reservada a casos refratários devido ao seu potencial tóxico (Stiles, 2013).

#### 4.3.6.2. Tratamentos antivirais sistémicos

O famciclovir é o único antiviral oral reconhecido como simultaneamente seguro e eficaz no gato, em doses de 40–90 mg/kg administradas três vezes por dia (Thomasy *et al.*, 2011; Ledbetter *et al.*, 2022; Maggs, 2022). Embora o aciclovir seja menos eficaz devido à sua baixa biodisponibilidade nos gatos, pode ser considerado como complemento dos tratamentos tópicos em alguns casos refratários (Stiles, 2013).

#### 4.3.6.3. Imunomoduladores e tratamentos complementares

A suplementação com L-lisina, na dose de 250 a 500 mg duas vezes por dia, foi proposta para inibir a replicação do FHV-1; no entanto, os resultados dos estudos são contraditórios quanto à sua eficácia clínica (Rees & Lubinski, 2008). Com efeito, a L-lisina, que se supõe inibir a replicação viral através da diminuição da arginina plasmática, não demonstrou eficácia clínica em ensaios controlados (Fascetti *et al.*, 2004; Drazenovich *et al.*, 2009).

Os interferões (IFNs), apesar das suas propriedades imunomoduladoras, mostram uma eficácia limitada quando administrados por via oral, e os estudos *in vitro* não demonstraram benefícios significativos na prevenção de úlceras associadas ao FHV-1 (Hamid *et al.*, 2007). Subsequentemente, a utilização de interferões, como o interferão- $\alpha$  humano recombinante (200 UI/gota, quatro vezes por

dia) ou o interferão- $\omega$  felino (0,5 MUI/ml, tópico cinco vezes por dia), não demonstrou efeitos benéficos na redução da replicação viral e da inflamação corneana (Stiles, 2013). Assim, o uso destas moléculas não pode ser recomendado de forma sistemática até à data.

#### 4.3.6.4. Anti-inflamatórios e gestão da dor

Nos casos de queratite estromal crónica, a utilização prudente de ciclosporina A tópica pode ser considerada para modular a resposta imunitária, minimizando o risco de reativação viral. Os corticosteroides tópicos são geralmente contraindicados devido ao risco de exacerbação da infeção e atraso na cicatrização da córnea (Stiles, 2013; Sanchez, 2015).

No caso de úlceras eosinofílicas, se a infeção viral tiver sido totalmente excluída, a utilização de certos corticosteroides tópicos, como o acetato de prednisolona, é aceitável (Sanchez, 2015). Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos, como o diclofenaco a 0,1 %, podem ser utilizados para reduzir a inflamação, desde que não exista ulceração corneana ativa (Stiles, 2013). O controlo da dor pode incluir o uso de lubrificantes oculares e de analgésicos sistémicos, como a buprenorfina, o tramadol ou a gabapentina, conforme necessário (Martin, 2025).

#### 4.3.6.5. Monitorização e prevenção de reincidência

A natureza recorrente da queratite herpética felina exige uma monitorização regular e uma gestão proativa dos fatores de stress que possam desencadear reativações virais. A forte aversão dos gatos aos colírios, muitas vezes devido ao sabor amargo, torna preferível, em muitos casos, a utilização de pomadas oftálmicas, que são geralmente melhor toleradas. Uma leve pressão digital sobre o canto medial do olho após a instilação pode reduzir a absorção sistémica através dos canais lacrimais. Além disso, os felinos são particularmente sensíveis aos efeitos sistémicos de certos medicamentos, como a atropina, o que exige uma vigilância redobrada durante a sua utilização (Sanchez, 2015).

## 4.4. TRATAMENTOS CIRÚRGICOS DAS ÚLCERAS DA CÓRNEA REFRATÁRIAS



O tratamento médico isolado, nem sempre permite uma cura completa (Stanley *et al.*, 1998; Sanchez, 2015). Assim, a cirurgia corneana pode ser utilizada como técnica complementar ao tratamento médico, realizada com o objetivo de restaurar a integridade anatômica e funcional da córnea. As técnicas variam conforme a profundidade das lesões, a etiologia e as especificidades das espécies (Martin, 2025).

#### 4.4.1. Ceratectomia superficial e desbridamento

##### 4.4.1.1. Indicações

As indicações principais incluem os SCCEDs, e os sequestramentos da córnea felinos. Estas lesões exigem uma perturbação mecânica da junção epitélio-estromal para permitir uma nova adesão eficaz (Sanchez, 2015; Telle & Betbeze, 2021; McIntosh, 2023).

##### 4.4.1.2. Técnicas

###### 4.4.1.2.1. Desbridamento mecânico

A abrasão do epitélio descolado com o auxílio de uma espátula estéril constitui uma abordagem de primeira linha. Apresenta uma taxa de sucesso de 63% no primeiro ensaio para os SCCED (Kern, 1990; Stanley *et al.*, 1998; Guyonnet, 2024).

###### 4.4.1.2.2. Queratotomia pontuada ou em grelha

Consiste na realização de micro-incisões no estroma anterior para induzir uma nova adesão epitelial. Realizada, após o desbridamento, com uma agulha curva de forma a penetrar apenas superficialmente, esta técnica aumenta a taxa de sucesso para 85% (Bistner & Aguirre, 1972; Stanley *et al.*, 1998; Maggs, 2018). No entanto, deve ser realizada com cautela, pois queratotomias mal executadas podem causar laceração iatrogénica ou cicatrização corneana excessiva (Jongh, 2024).



La Croix et al. (2001) mostraram que, nos gatos, além de apresentarem uma cicatrização mais lenta, os pacientes que passaram por uma queratotomia superficial em grelha eram mais propensos a desenvolver um sequestro corneano. Por isso, a queratotomia em grelha superficial ou a queratotomia pontuada são geralmente contraindicadas nos gatos (Delamater, 2023).

#### 4.4.1.2.3. Desbridamento com broca diamantada (DBD)

Este polimento mecânico do estroma anterior permite eliminar os detritos celulares e estimular a regeneração. Apresenta uma taxa de sucesso de cerca de 90% no primeiro tratamento em cães (Gosling *et al.*, 2013; McIntosh, 2023; Wang *et al.*, 2024). Um estudo em 21 olhos de 20 gatos com úlceras da córnea mostrou que o DBD levou a cicatrização em 81% dos casos, é um tratamento seguro, ligeiramente menos eficaz do que a queratectomia superficial (Anastassiadis *et al.*, 2022).

#### 4.4.1.2.4. Queratectomia superficial

Esta técnica de microcirurgia, que exige microscópio cirúrgico e material cirúrgico especializado, consiste em retirar a porção afetada do estroma anterior. Apresenta uma taxa de sucesso próxima de 100% quando realizada precocemente, mas pode induzir uma reação de tecido de granulação em presença de neovascularização (Stanley *et al.*, 1998; Sanchez, 2015).

#### 4.4.1.3. Acompanhamento pós-operatório e lente de contacto terapêutica

Em casos de úlceras da córnea, a lente de contacto terapêutica pode ser utilizada isoladamente ou em associação com técnicas de recobrimento, como a tarsorrafia lateral ou o *flap* de membrana nictitante, como o objetivo de proteger a córnea e melhorar o conforto pós-operatório. A sua permanência habitual varia entre 7 a 10 dias (Grinninger *et al.*, 2012; Imcharoon *et al.*, 2022). No entanto, o recobrimento pela membrana nictitante é menos favorável ao acompanhamento clínico e está contraindicado em casos de colagenólise. Além disso, raramente é utilizado como técnica isolada, dado que não fornece suporte tectónico a córnea, sendo reservado a situações de emergência ou na ausência de outras alternativas (Martin, 2025).

#### 4.4.2. Enxertos conjuntivais e corneanos

##### 4.4.2.1. Enxerto conjuntival pediculado

As técnicas de reconstrução utilizam os tecidos do paciente, o que permite evitar as rejeições. Oferecem também um suporte tectónico suficiente para uma variedade de cenários de reconstrução da córnea. Indicada para úlceras profundas (>50% da espessura corneana), descemetocélios ou casos de úlceras com queratomalácia com risco de perfuração, esta técnica assegura uma cobertura imediata e um aporte vascular (Bistner & Aguirre, 1972; Wang *et al.*, 2024). Os enxertos também fornecem suporte mecânico, anticologenases endógenas através de vascularização dos enxertos, fibroblastos para regeneração estromal e uma via de acesso aos antibióticos sistémicos (Belknap, 2015; Maggs, 2019).

O enxerto pediculado rotativo é frequentemente preferido para úlceras centrais. Requer uma dissecação precisa e uma microcirurgia avançada (Martin, 2025). Outras variantes incluem enxertos em ilha, enxertos a 360°, enxertos de avanço, enxertos com pedículos rotativos e enxertos de ponte (Maggs, 2019).

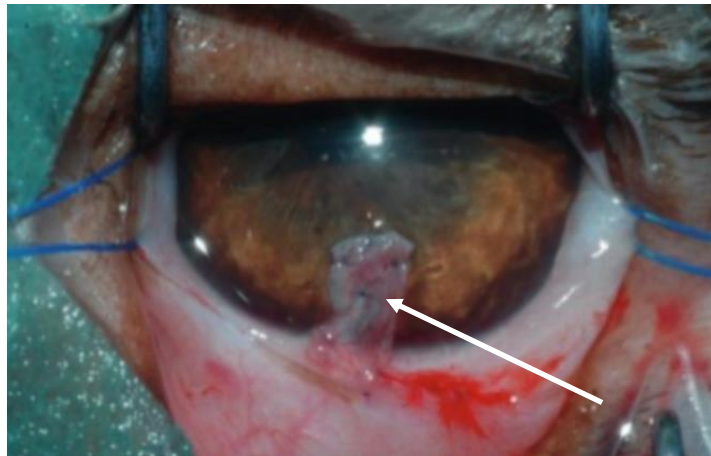


Figura 8. Enxerto conjuntival pediculado (Martin, 2025)

#### 4.4.2.2. Corneoconjuntivoplastia ou transposição corneoescleral/ corneoconjuntival (CST/CCT)

Estas técnicas cirúrgicas avançadas consistem em transpor um retalho corneano periférico para uma zona central ulcerada. Esta intervenção está indicada quando a integridade corneana está ameaçada, mantendo-se o objetivo de uma recuperação visual ótima. Em comparação com os enxertos conjuntivais clássicos, esta técnica apresenta a vantagem de manter uma melhor transparência ótica pós-operatória (Wang *et al.*, 2024). Além disso, permite uma vascularização parcial da área ulcerada, contribuindo para um ambiente de cicatrização mais estável e reduzindo o risco de rejeição (Sanchez, 2015).

#### 4.4.2.3. Enxertos de submucosa intestinal porcino e membrana amniótica

Alternativa útil em casos de úlceras infetadas ou queratomalácica, esta matriz biológica permite uma cicatrização organizada sem as desvantagens dos enxertos vasculares (Gronkiewicz *et al.*, 2015; Telle & Betbeze, 2021). O enxerto de membrana amniótica (MA) ou de submucosa de intestino de porco, indicado em úlceras corneanas profundas centrais, permite obter uma melhor transparência pós-operatória em comparação com o enxerto conjuntival. Pode ser realizado em casos de úlceras *melting* ou em defeitos estromais extensos. A membrana amniótica possui propriedades antimicrobianas, um efeito anti-inflamatório, baixa imunogenicidade, favorece a reepitelialização, facilita a migração das células epiteliais, limita a fibrose, favorece a diferenciação das células epiteliais conjuntivais num epitélio mais semelhante ao da córnea e limita a neovascularização corneana (Martin, 2025).

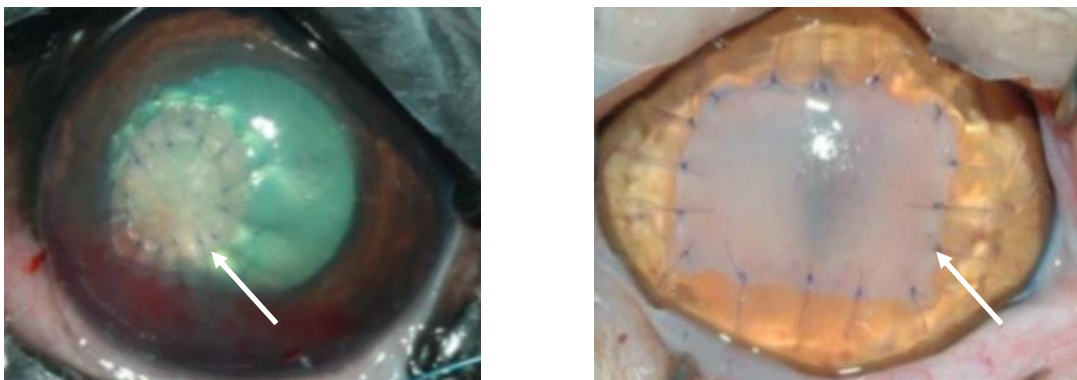


Figura 9. Enxerto de submucosa intersticial porcino para tratamento de uma úlcera profunda num cão (esquerda) e enxerto de membrana amniótica para preencher a perda de substância após a exérese de um sequestro corneano felino (direita) (Martin, 2025).

### 4.4.3. Técnicas de preenchimento estromal

#### 4.4.3.1. Cianoacrilato cirúrgico

Utilizado para úlceras punctiformes ou microperfurações da córnea (<3 mm), oferece uma estabilização temporária do estroma. O seu uso é contraindicado em caso de lise estromal ativa (Ollivier, 2003; Belknap, 2015; Telle & Betbeze, 2021). O cianoacrilato possui algumas propriedades antimicrobianas inatas e contribui para estimular o crescimento vascular, mas deve ser reservado para úlceras em que a saúde do estroma circundante seja adequada (Maggs, 2019).

#### 4.4.3.2. Colágeno recombinante ou matrizes sintéticas

As matrizes biomiméticas, como o colágeno recombinante ou os substitutos sintéticos da membrana basal, representam um avanço significativo na cicatrização corneana. Estes materiais são projetados para imitar a estrutura natural da córnea e oferecer um suporte temporário à regeneração tecidual. O seu papel é duplo: servem de guia para a migração das células epiteliais e estromais e modulam o ambiente bioquímico para limitar a inflamação e a fibrose (Gronkiewicz *et al.*, 2015). Ao reduzir a síntese de tecido cicatricial desorganizado, estes dispositivos melhoram a transparência corneana e a qualidade do resultado visual. São uma alternativa ou complemento aos enxertos nos casos complexos ou recorrentes (Martin, 2025).

### 4.4.4. Técnicas especializadas no gato

#### 4.4.4.1. Queratectomia superficial em queratite herpética

Nos gatos, as úlceras corneanas recorrentes associadas à queratite herpética podem necessitar de uma queratectomia superficial, especialmente na presença de sequestro corneano. Uma colheita para PCR do HVF-1 é recomendada após a intervenção. Dependendo do caso, pode ser indicada uma lente de contacto terapêutica ou um enxerto conjuntival. Esta cirurgia permite remover os focos virais latentes e melhorar a resposta clínica. No entanto, o prognóstico continua reservado: as recorrências frequentes, as sequelas cicatriciais e complicações como o simblefaron ou a epífora crónica tornam a gestão difícil. Por estes motivos, a queratotomia superficial em grelha ou a queratotomia pontual são

geralmente contraindicadas nos gatos (Delamater, 2023). A queratoconjuntivite eosinofílica e a secura ocular também são complicações possíveis (Turner & Bouhanna, 2010).

#### 4.4.4.2. Ceratectomia em lamelar

A queratectomia lamelar é uma técnica de microcirurgia utilizada para o tratamento dos séquestros corneanos felinos, especialmente os de origem estromal. Consiste na excisão dirigida do tecido necrótico, preservando a maior parte da arquitetura corneana sã. Pode ser seguida pela colocação de um enxerto conjuntival lamelar autólogo, adaptado a um leito estromal criado cirurgicamente. Este procedimento permite não só remover a massa pigmentada característica do séquestro, mas também preservar tanto quanto possível a arquitetura corneana circundante. O interesse desta técnica reside na sua capacidade de minimizar as cicatrizes centrais e limitar as recorrências, oferecendo uma boa estabilidade mecânica à córnea e melhorar os resultados visuais (Michel *et al.*, 2021; Telle & Betbeze, 2021).

#### 4.4.4.3. Transposição da membrana nictitante

Usada para úlceras profundas não infetadas, esta técnica oferece proteção mecânica. No entanto, limita a visualização e o seguimento clínico, sendo desaconselhada em caso de colagenólise (Sanchez, 2015; Imcharoon *et al.*, 2022).

### 4.5. GESTÃO DAS INFEÇÕES MULTI-RESISTENTES

#### 4.5.1. Estratégias face à resistência aos antibióticos

O aumento da resistência bacteriana justifica o uso racional dos antibióticos. Estudos recentes evidenciaram taxas preocupantes de resistência a certos antibióticos frequentemente utilizados (Verdenius, 2023). Por exemplo, até 61 % dos isolados de *Staphylococcus spp.* apresentam resistência à oxacilina, o que justifica a busca de alternativas, como a combinação cloranfenicol–amicacina, eficaz até nas estirpes resistentes (Sfaciotte *et al.*, 2018). Os *Staphylococcus spp.* também podem ser resistentes à metilina (MRSA), envolvidos em 41 % dos casos em algumas regiões, com sensibilidade



reduzida às fluoroquinolonas (Hewitt *et al.*, 2020). Da mesma forma, em *Pseudomonas spp.*, cerca de 75 % das estirpes mostraram-se resistentes à enrofloxacin, um antibiótico comumente prescrito; nesses casos, uma combinação de ceftiofur e tobramicina pode oferecer uma cobertura mais adequada (Nadăș *et al.*, 2021). Existem também outras bactérias emergentes, como *Pseudomonas aeruginosa* resistente à cefalosporina (Sfaciote *et al.*, 2018).

Finalmente, a resistência ao trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) é particularmente notável em *Streptococcus spp.*, alcançando 63 % das estirpes testadas (Pagnossin, 2022). Nestes casos, a seleção da antibioterapia deve basear-se nos resultados da cultura e do antibiograma, permitindo uma abordagem direcionada. A administração sistêmica de antibióticos, como a amoxicilina associada ao ácido clavulânico, só deve ser considerada em situações de úlceras com perfuração ou vascularização córnea a que permite uma penetração terapêutica eficaz (De Bustamante *et al.*, 2018; Goldreich *et al.*, 2020).

Esses dados destacam a necessidade de um uso sistemático de culturas e antibiogramas em caso de úlceras refratárias (Ollivier, 2023). Também ressaltam a importância do uso prudente e direcionado de agentes antimicrobianos, a fim de preservar sua eficácia e limitar a disseminação das estirpes multirresistentes (Hewitt *et al.*, 2020; Verdenius, 2023). Além disso, é importante evitar o uso excessivo de antibióticos de largo espectro (Lapšanská *et al.*, 2023).

#### 4.5.2. Alternativas às fluoroquinolonas

A tobramicina é um aminoglicosídeo com uma atividade notável contra bacilos Gram-negativos, em particular *Pseudomonas aeruginosa*. Apresenta uma melhor penetração estromal em comparação com as fluoroquinolonas, o que a torna uma escolha preferencial nas queratites bacterianas graves (Ollivier, 2003; Hewitt *et al.*, 2020). É administrada a uma gota tópica a cada 6 horas durante 7 a 10 dias (Belknap, 2015).

A amicacina, um aminoglicosídeo de segunda geração, atua inibindo a síntese proteica bacteriana e mostrou-se útil no tratamento das queratites causadas por bacilos Gram-negativos, especialmente em casos de falha terapêutica com a tobramicina. Sua utilização em colírio a 15 mg/mL tópica foi proposta como uma solução eficaz em casos de estirpes multirresistentes (Sfaciote *et al.*, 2018).

O Cloranfenicol tópico é um antibiótico de largo espectro, que é recomendado nas infecções corneanas complexas, especialmente na presença de *Staphylococcus spp.* resistentes ou de infecções



mistas. A sua utilização nas úlceras estromais permite um tratamento eficaz contra os agentes Gram-positivos, ao mesmo tempo que limita o surgimento de resistências secundárias (Jongh, 2024).

A oxitetraciclina tópica é eficaz nas queratites causadas por *Chlamydia* ou *Mycoplasma*. Além de sua atividade antimicrobiana, a oxitetraciclina modula a expressão das metaloproteinases matriciais, particularmente a MMP-9, contribuindo assim para uma melhor regulação da degradação estromal (Gronkiewicz *et al.*, 2015).

### 4.5.3. Combinações sinérgicas

#### 4.5.3.1. Neomicina - Polimixina B - Bacitracina

A combinação oftálmica de neomicina, polimixina B e bacitracina é uma opção terapêutica eficaz para o tratamento de úlceras superficiais em cães e gatos. Estudos recentes demonstraram que esta associação apresenta uma taxa de eficácia de aproximadamente 77% contra isolados bacterianos oculares, incluindo *Staphylococcus spp.* e *Pseudomonas aeruginosa* (Rogers *et al.*, 2020; McKeever *et al.*, 2021). A neomicina atua inibindo a síntese proteica bacteriana sendo eficaz principalmente contra bactérias gram-positivas, a polimixina B aumenta a permeabilidade da membrana celular bacteriana, mostrando atividade bactericida especialmente contra bacilos gram-negativos e a bacitracina interfere na síntese da parede celular bacteriana. Embora esta combinação seja eficaz para infecções superficiais, sua penetração através do epitélio corneano intacto é limitada, o que pode restringir sua eficácia em infecções mais profundas (Bistner & Aguirre, 1972; Winston, 1981; Hewitt *et al.*, 2020; Rogers *et al.*, 2020)

#### 4.5.3.2. Doxiciclina oral - antibióticos tópicos

A administração sistêmica de doxiciclina em complemento de um tratamento tópico apresenta uma dupla vantagem: exerce uma ação antibacteriana direta e inibe a produção de MMP-9, responsáveis pela lise estromal. Esta sinergia permite reduzir o tempo de cicatrização corneana em 30%, estabilizando o ambiente enzimático do leito ulcerado (Gronkiewicz *et al.*, 2015; McIntosh, 2023).

## 5. INOVAÇÕES E DESAFIOS TERAPÊUTICOS

### 5.1. TERAPIAS REGENERATIVAS E MATRICIAIS



A utilização de substitutos matriciais e de estimuladores biológicos da reparação tecidual surgiu como uma grande ferramenta terapêutica no tratamento das úlceras estromais profundas.

### 5.1.1. Clerapliq® (OTR4120)

Clerapliq®, agente regenerador contendo OTR4120, é um mimético de heparano sulfato. Este composto estabiliza fatores de crescimento endógenos como FGF e EGF, ao mesmo tempo que inibe as enzimas de degradação matricial da córnea. Contribui assim para uma melhor estruturação da rede de colagénio durante a cicatrização. Em monoterapia, permitiu uma cicatrização completa em 75% das úlceras estromais em apenas cinco dias, ao mesmo tempo que reduziu significativamente a dor graças à modulação dos recetores TRPV1 (Michaud, 2013).

### 5.1.2. Plasma rico em plaquetas (PRP)

O PRP é injetado por via subconjuntival a uma dose de 0,2-0,3 mL, duas vezes por semana. Esta abordagem estimula a neovascularização e favorece a síntese de colagénio tipo III, essencial para a restauração estromal. Observou-se uma redução de 40% no tempo de cicatrização em úlceras estromais profundas tratadas com este método, útil em casos de úlceras refratárias ou no pós-operatório complexo (Farghali *et al.*, 2021).

### 5.1.3. Crosslinking corneano

O crosslinking corneano (CXL), que combina riboflavina e exposição à radiação UV-A, é uma técnica promissora para o tratamento da queratite ulcerativa em cães e gatos. Esta abordagem visa aumentar a rigidez bio mecânica da córnea, reforçando a sua resistência a colagenólise, frequentemente presente em úlceras profundas ou refratárias. Em gatos, foi demonstrado que a aplicação repetida de CXL acelera a formação de ligações covalentes entre as fibras de colagénio estromal, com alterações nisto patológicas mínimas e sem efeitos adversos significativos (Zhang *et al.*, 2022). Em cães, aplicação do CXL como tratamento único demonstrou sucesso clínico em casos de úlceras superficiais e médias, contribuindo para a redução do tempo de cicatrização e do desconforto ocular (Marchegiani *et al.*,



2022). Num estudo clínico retrospectivo realizado em cães e gatos com queratites ulcerativas, o protocolo de crosslinking corneano com cromóforo foot ativado para queratite (PACK-CXL) revelou-se eficaz na resolução da infeção e na estabilização da lesão da córnea, com boas taxas de cicatrização e sem necessidade de intervenção cirúrgica complementar (Crasta *et al.*, 2024).

## 5.2. NANOTECNOLOGIAS E VETORES INTELIGENTES

### 5.2.1. Hidrogéis termossensíveis

Os hidrogéis carregados com antibióticos como o meropenem permitem uma libertação prolongada do medicamento durante 72 horas, com uma melhoria da penetração estromal. Esta estratégia é particularmente eficaz contra as estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes (Gronkiewicz *et al.*, 2015).

### 5.2.2. Nanopartículas de sílica mesoporosa

As nanopartículas de sílica mesoporosa (MSN) representam uma tecnologia emergente e promissora para a libertação prolongada de medicamentos em oftalmologia. Na medicina humana, vários estudos demonstraram que as MSN permitem encapsular princípios ativos prolongando a sua concentração na superfície e nos tecidos oculares, melhorando simultaneamente a eficácia terapêutica em patologias como a neovascularização corneana, o glaucoma ou as inflamações oculares. No entanto, a utilização das MSN pode apresentar alguns riscos relacionados com a sua potencial toxicidade, nomeadamente efeitos na integridade córnea a, exigindo investigações adicionais para otimizar a sua biocompatibilidade (Wang, 2014; Sun, 2019; Chen, 2020; Wu, 2023). Em medicina veterinária a transposição destas inovações abre perspectivas interessantes para melhorar a libertação tópica de moléculas como a cefazolina para o tratamento das úlceras.

## 5.3. TERAPIAS GENÉTICAS E MODULAÇÃO MOLECULAR

### 5.3.1. CRISPR-Cas9



Estudos recentes demonstraram o potencial do sistema CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) como ferramenta inovadora para a neutralização de genes de resistência antimicrobiana. Investigações em microbiologia médica humana mostraram que sistemas CRISPR-Cas podem ser utilizados para inativar genes como *mecA* responsáveis pela resistência às  $\beta$ -lactaminas e pelos fenótipos SARM (*Staphylococcus aureus* resistente à metilicina). Isso abre caminho para uma neutralização direcionada das resistências (Mikkelsen *et al.*, 2023).

### 5.3.2. ARN interferentes (ARNi)

Estudos em modelos experimentais em medicina humana demonstraram o potencial terapêutico do uso de RNA de interferência (ARNi) direcionado contra a MMP-9 na gestão de doenças corneanas. Através da administração de pequenos ARNi encapsulados em nanopartículas lipídicas, observou-se uma redução significativa da atividade colagenásica associada a MMP-9, promovendo uma melhor estabilização do estroma corneano e inibindo a progressão da fibrose (Torrecilla *et al.*, 2019).

## 5.4. ALTERNATIVAS AOS ANTIBIÓTICOS

### 5.4.1. Fagoterapia

Perante a crise da antibiorresistência, novas abordagens antimicrobianas estão a ser desenvolvidas. Combinação de fagos especificamente direcionados contra *Pseudomonas aeruginosa* demonstraram uma eficácia *in vitro* de 99,9% contra estirpes resistentes aos antibióticos carbapenemes (Pagnossin *et al.*, 2022), constituindo uma alternativa promissora nos casos de falha aos tratamentos convencionais.

### 5.4.2. Peptídeos antimicrobianos sintéticos



O Pexiganan é um peptídeo sintético derivado da magainina-2, originalmente isolada da pele de rã *Xenopus laevis*. Na medicina humana, este peptídeo apresenta uma atividade antimicrobiana de amplo espectro, atuando eficazmente contra bactérias gram-positivas e negativas, incluindo estirpes multiresistentes (Rodríguez-Rojas *et al.*, 2020). O seu mecanismo de ação baseia-se na interação com a membrana citoplasmática bacteriana resultando na morte do microorganismo e sua capacidade de erradicar biofilmes bacterianos, incluindo aqueles formados por MRSA (Scheper *et al.*, 2021).

## 5.5. ESTRATÉGIAS ANTI-FIBRÓTICAS

### 5.5.1. Inibidores de TGF- $\beta$

A limitação da fibrose pós-ulcerativa é um desafio essencial para preservar a transparência corneana. Estudos experimentais em modelos animais demonstraram que a aplicação tópica de losartan, um antagonista do receptor de angiotensina II (AT1), pode reduzir significativamente a opacidade estromal. Este efeito é mediado pela inibição da via de sinalização do TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*), particularmente através da supressão da ativação da proteína quinina, se regulada por sinal extracelular, resultando na apoptose de miofibroblastos e na reorganização da matriz extracelular desorganizada (Gronkiewicz *et al.*, 2015).

Em modelos de coelhos submetidos a diferentes lesões corneanas, o tratamento com losartan tópico 0,2 mg/mL administrado 6 vezes por dia, demonstrou eficácia na redução da fibrose estromal (Dutra & Wilson, 2025). Além disso, estudos clínicos preliminares em humanos sugerem que o losartan tópico 0.08% pode ser uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento de úlceras da córnea associadas a complicações cirúrgicas e infeções (Abdelghaffar *et al.*, 2024).

### 5.5.2. Terapia fotodinâmica (TFD)

A TFD inicialmente utilizada em oftalmologia para tratar a degenerescência macular relacionada com a idade, destacou-se como um tratamento inovador na abordagem das úlceras da córnea infecciosas, especialmente através da terapia fotodinâmica antimicrobiana com rosa bengala. Esta abordagem combina a aplicação de um fotossensibilizador na superfície epitelial com irradiação laser. Este processo leva a geração de espécies reativas de oxigênio capazes de inativar agentes patogênicos,



preservando simultaneamente arquitetura do colagénio corneano (Nilsson., 2006). Uma revisão recente destaca o crescente número de investigações relacionadas com o uso da TFD na queratite, reforçando o seu potencial, mas também a necessidade de mais dados clínicos que sustentem a sua implementação sistemática em medicina humana e veterinária (Anwar *et al.*, 2024).

## 5.6. PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS

### 5.6.1. Modelos 3D de córnea canina

As ferramentas pré-clínicas e as abordagens de medicina humana estão a abrir caminho para uma nova era no tratamento das doenças oculares. Os modelos tridimensionais (3D) de córnea oferecem uma plataforma padronizada para avaliar a penetração de fármacos, a toxicidade tecidual e os efeitos de desenvolvimento de fibrose antes da aplicação clínica (Kaluzhny *et al.*, 2018). Embora a maioria dos modelos de córnea tenha sido desenvolvida com base em células humanas, estudos recentes demonstraram a eficácia de modelos *ex vivo* utilizando tecidos córnea os de origem animal, como o porco, para avaliar a permeabilidade de fármacos e a toxicidade ocular (De Hoon, 2023). Estes modelos têm mostrado correlações significativas com o dados *in vivo*, destacando-se como alternativas éticas e eficientes para os ensaios pré-clínicos e poderá acelerar o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para doenças corneanas em animais de companhia.

### 5.6.2. Biomarcadores preditivos

A identificação de biomarcadores lacrimais específicos é uma via inovadora para o acompanhamento personalizado da cicatrização corneana. A análise por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) permite um perfil metabólico detalhado do filme lacrimal, revelando assinaturas moleculares correlacionadas às diferentes fases da reparação tecidual. Entre esses compostos, a N-acetilglucosamina se destacou como um marcador fiável da fase de reepitelialização, devido ao seu papel na modulação da matriz extracelular e na estimulação da migração dos queratinócitos. A sua expressão está correlacionada à atividade das vias de sinalização envolvendo as integrinas e os fatores de crescimento, nomeadamente o EGF, tornando-a um indicador precoce da dinâmica cicatricial. Esta abordagem permitiria não só personalizar os protocolos terapêuticos, mas também antecipar atrasos na cicatrização ou riscos de fibrose pós-ulcerosa (Farghali *et al.*, 2021).



## 6. CONCLUSÃO

As úlceras corneanas refratárias em cães e gatos representam um desafio oftalmológico maior, tanto pela sua complexidade etiopatogénica quanto pela diversidade das abordagens terapêuticas necessárias. A sua evolução é frequentemente influenciada por uma interação multifatorial entre agentes infecciosos, distúrbios imunitários, comorbidades oculares locais e respostas cicatriciais desorganizadas. O sucesso no tratamento das úlceras corneanas em cães e gatos depende de variáveis interdependentes, fundamentais para limitar as recorrências e otimizar a cicatrização (Lapšanská et al., 2023 ; Jongh, 2024).

O tratamento médico baseia-se numa antibioterapia racional, adaptada ao antibiograma e à gravidade clínica, mas também no controlo da inflamação e da degeneração corneana através de agentes anticolagenolíticos. As alternativas às fluoroquinolonas e as estratégias contra as bactérias multirresistentes refletem a necessária adaptação à crescente resistência aos antibióticos.

Os enxertos conjuntivais, as técnicas lamelares e as transposições corneoescleral / corneconjuntival oferecem soluções eficazes, embora exigentes em termos técnicos. O acompanhamento pós-operatório rigoroso, eventualmente apoiado pela imagem OCT, é um elemento-chave no prognóstico visual.

As inovações terapêuticas abriram novas perspetivas com a integração de terapias regenerativas, nanovetores e abordagens moleculares direcionadas, como a edição genética através do CRISPR-Cas9 e o uso de ARN interferentes para modular a atividade das metaloproteinases.

Para limitar a incidência das formas refratárias, é crucial reforçar a prevenção primária através da deteção precoce das queratites, da gestão das condições predisponentes e da educação dos tutores sobre a importância do acompanhamento. A uniformização dos protocolos terapêuticos, nomeadamente no que diz respeito aos enxertos ou às soro-terapias, facilitaria também uma melhor reprodutibilidade clínica e um acompanhamento comparativo interespecie.

As perspetivas de investigação agora apontam para abordagens translacionais e integradoras, a medicina regenerativa, a nanotecnologia, os modelos 3D e as abordagens genéticas redefinem a gestão das úlceras corneanas refratárias. Contudo, essas inovações levantam questões sobre a padronização dos protocolos, o custo dos tratamentos avançados e a transposição clínica. A iniciação de ensaios

clínicos segundo uma abordagem *One Health*, representa uma via promissora para acelerar a adoção dessas terapias de ponta (Wang *et al.*, 2024).

## REFERÊNCIAS :

- Abdelghaffar, M., Güell, J.L., Moura-Coelho, N. (2024). 'Topical losartan ophthalmic drops – à eview of Corneal wound healing and topics, losartan for managing corneal haze and potential



future indications’, *Graefe S Archive For Clinical And Experimental Ophtalmology*  
<https://doi.org/10.1007/s00417-024-06710-8>

- Alfonso, K., Kenyon, K.R., D’Amico, D.J., Saulenas, A.M., Albert, D.M., (1988). ‘Effects of gentamicin on healing of transdifferentiating conjunctival epithelium in rabbit eyes’, *American Journal of Ophthalmology*, 105(2), p. 98–202 [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(88\)90186-9](https://doi.org/10.1016/0002-9394(88)90186-9)
- Anastassiadis, Z., Bayley, K.D., Read, R.A., (2022). ‘Corneal Diamond burr debridement for superficial non-healing corneal ulcers in cats’, *Veterinary Ophthalmology*, 25(6), p. 476-482. <https://doi.org/10.1111/vop.13026>
- Anwar, A., Khan, N.A., Alharbi, A.M., Alhazmi, A., Siddiqui, R. (2024). ‘Applications of photodynamic therapy in keratitis’, *International Ophtalmology*, 44(1) <https://doi.org/10.1007/s10792-024-03062-4>
- Belknap, E. B. (2015). ‘Corneal emergencies’, *Topics In Companion Animal Medicine*, 30(3), p. 74-80. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2015.07.006>
- Bentley, E., Abrams, G.A., Covitz, D., Cook, C.S., Fisher, C., Hacker, D., Stuart, C., Reid, T.W., Murphy, C.J., (2001). ‘Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs’, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42, p. 2262–2269 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11527939/>
- Binder, D.R., Herring, I.P., (2006). ‘Duration of corneal anaesthesia following topical administration of 0.5% proparacaine hydrochloride solution in clinically normal cats’, *American Journal of Veterinary Research*, 67, p. 1780–1782 <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.10.1780>
- Bistner, S. I., & Aguirre, G. D. (1972). ‘Management of Ocular Emergencies’, *Veterinary Clinics Of North America*, 2(2), p. 359- 378. [https://doi.org/10.1016/s0091-0279\(72\)50035-7](https://doi.org/10.1016/s0091-0279(72)50035-7)
- Bott, M.M. & Chahory, S. (2022). ‘Epidemiology and Clinical presentation of feline presumed hereditary or breed-related ocular diseases in France : retrospective study of 129 cats’,



*Journal Of Feline Medecine And Surgery*, 24(12), p.1274-1282.

<https://doi.org/10.1016/j.ifms.2009.12.004>

- Bouhanna, L. (2012). 'Gérer les ulcères cornéens persistants chez le chien et le chat', *La dépêche vétérinaire*. 1190, p. 16-18. <https://ophtavet.com/wp-content/uploads/2020/08/142.pdf>
- Bourcier, T. (2003). 'Bacterial keratitis : predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases', *British Journal Of Ophtalmology*, 87(7), p. 834-838. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.7.834>
- Chen, X., Zhu, S., Hu, X., Sun, D., Yang, J., Yang, C., Wu, W., Li, Y., Gu, X., Li, M., Liu, B., Ge, L., Gu, Z., Xu, H. (2020). 'Toxicity and mechanism of mesoporous silica nanoparticles in eyes', *Nanoscale*, 12(25), p. 13637-13653 <https://doi.org/10.1039/d0nr03208e>
- Clark, J.S., Bentley, E., Smith, L.J., (2011). 'Evaluation of topical nalbuphine or oral tramadol as analgesics for corneal pain in dogs : a pilot study', *Veterinary Ophthalmology*, 14(6), p.358–364 <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2011.00883.x>
- Costa, D., Leiva, M., Coyo, N., Laguna, F., Ríos, J., Gimenez, M.T.P. (2015). 'Effect of topical 1% cyclopentolate hydrochloride on tear production, pupille size, and intraocular pressure in healthy Beagles', *Veterinary Ophtalmology*, 19(6), p.449-453. <https://doi.org/10.1111/vop.12323>
- Crasta, M., Gimenez, E., Ostan, P.C., Arteaga, K. (2024). 'Photoactivated chromophore for keratitis - Corneal cross-linking in dogs and cats : a retrospective study in Italy', *Veterinary Ophthalmology*, 28(2), p.413-424. <https://doi.org/10.1111/vop.13284>
- De Bustamante, M.G.M, Good, K.L., Leonard, B.C., Hollingsworth, S.R., Edwards, S.G., Knickelbein, K.E., Cooper, A.E., Thomasy, S.M., Maggs, D.J. (2018). 'Medical management of deep ulcerative keratitis in cats : 13 cases', *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 21(4), p. 387-393. <https://doi.org/10.1177/1098612x18770514>



- De Hoon, I., Boukherroub, R., De Smedt, S.C., Szunerits, S, Sauvage, F. (2023). 'In Vitro and Ex Vivo Models for Assessing Drug Permeation across the Cornea', *Molecular Pharmaceutics*, 20(7), p.3298-3319. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00195>
- Dodi, P. (2015). 'Immune-mediated keratoconjunctivitis sicca in dogs : current perspectives on management', *Veterinary Medicine Research and Reports*, p.341. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s66705>
- Drazenovich, T.L., Fascetti, A.J., Westermeyer, H.D., (2009). 'Effects of dietary lysine supplementation on upper respiratory and ocular disease and detection of infectious organisms in cats within an animal shelter', *American Journal of Veterinary Research* 70(11), p. 1391–1400 <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.11.1391>
- Dutra, B.A.L., Wilson, S.E. (2025). 'Topical Losartan in the Management of Corneal Scarring Fibrosis : Update on Dosage, Efficacy, and Potential Epithelial Toxicity', *Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics* <https://doi.org/10.1089/jop.2024.0200>
- Farghali, H. A., AbdElkader, N. A., AbuBakr, H. O., Ramadan, E. S., Khattab, M. S., Salem, N. Y., & Emam, I. A. (2021). 'Corneal Ulcer in Dogs and Cats : Novel Clinical Application of Regenerative Therapy Using Subconjunctival Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma', *Frontiers In Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.641265>
- Fascetti, A.J., Maggs, D.J., Kanchuk, M.L. (2004). 'Excess dietary lysine does not cause lysine–arginine antagonism in adult cats', *Journal of Nutrition*, 134(8), p. 2042–2045 <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.2042s>
- Flach, A. J. (2001). 'Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs' <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1359011/>
- Goldreich, J.E., Franklin-Guild, R.J., Ledbetter, E.C. (2019). 'Feline bacterial keratitis : Clinical features, bacterial isolates, and in vitro antimicrobial susceptibility patterns', *Veterinary Ophthalmology*, 23(1), p. 90-96. <https://doi.org/10.1111/vop.12693>



- Goldstein, M.H., Silva, F.Q., Blender, N., Tran, T., Vantipalli, S. (2021). 'Ocular benzalkonium chloride exposure : problems and solutions', *Eye*, 36(2), p.361-368.  
<https://doi.org/10.1038/s41433-021-01668-x>
  
- Gosling, A.A., Labelle, A.L., Breaux, C.B., (2013). 'Management of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCEDs) in dogs with diamond burr debridement and placement of a bandage contact lens', *Veterinary Ophthalmology*, 16(2), p. 83–88  
<https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2012.01026.x>
  
- Goss, R., Adams, V.J., Heinrich, C., Grundon, R., Linn-Pearl, R., Scurrall, E., Hamzianpour, N. (2023). 'Progressive ulcerative keratitis on dogs in the United Kingdom : Microbial isolates, antimicrobial sensitivity, and resistance patterns', *Veterinary Ophthalmology*, 27(4), p. 330-346. <https://doi.org/10.1111/vop.13160>
  
- Grinninger, P., Verbruggen, A. M. J., Kraijer-Huver, I. M. G., Djajadiningrat-Laanen, S. C., Teske, E., & Boevé, M. H. (2015). 'Use of bandage contact lenses for treatment of spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs', *Journal Of Small Animal Practice*, 56(7), p. 446-449 <https://doi.org/10.1111/jsap.12360>
  
- Gronkiewicz, K., Giuliano, E., Kuroki, K., Bunyak, F., Sharma, A., Teixeira, L., Hamm, C., & Mohan, R. (2015). 'Development of a novel in vivo corneal fibrosis model in the dog', *Experimental Eye Research*, 143, p. 75- 88. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.09.010>
  
- Guyonnet, A. (2024). 'Les ulcères stromaux chez le chien', *Le point vétérinaire*. 451.  
<https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-451/les-ulceres-stromaux-chez-le-chien.html>
  
- Haid, C., Kaps, S., Gönczi, E., (2007). 'Pre-treatment with feline interferon omega and the course of subsequent infection with feline herpesvirus in cats', *Veterinary Ophthalmology* 10(5), p.278–284 <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2007.00550.x>
  
- Hartley, C. (2009). 'Aetiology of corneal ulcers', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(1), p.24-35. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.12.004>



- Heeley, D. M. (1966). 'The Corneal Ulcer—IV Causes—Miscellaneous', *Journal Of Small Animal Practice*, 7(3), p. 267-269. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1966.tb04442.x>
  
- Heigle, T.J. et Pflugfelder, S.C. (1996) 'Aqueous Tear Production in Patients with Neurotrophic Keratitis', *Cornea*, 15(2), p. 135-138. <https://doi.org/10.1097/00003226-199603000-00005>.
  
- Herring, I.P., Bobofchak, M.A., Landry, M.P., Ward, D.L., (2005). 'Duration of effect and effect of multiple doses of topical ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride in clinically normal dogs', *American Journal of Veterinary Research* 66, p. 77–80  
<https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.77>
  
- Hewitt, J. S., Allbaugh, R. A., Kenne, D. E., & Sebbag, L. (2020). 'Prevalence and Antibiotic Susceptibility of Bacterial Isolates From Dogs With Ulcerative Keratitis in Midwestern United States', *Frontiers In Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.583965>
  
- Imcharoon, K., Pinyosnit, N., Srilert, P., Ngampongsai, T., Hunprasit, V., Tuntivanich, N., & Jaturakan, O. (2022). 'Comparative study of healing time of canine non-infectious deep ulcerative keratitis between medical therapy alone and combined treatment with medical therapy and a nictitating membrane flap : A retrospective study', *Open Veterinary Journal*, 12(6), p. 815. <https://doi.org/10.5455/ovj.2022.v12.i6.5>
  
- Jongh O. (2024). 'Principales causes d'ulcère de la cornée chez le chien et le chat', *Le nouveau praticien vétérinaire canine & féline*, 21 (88), p. 28-35.  
<https://doi.org/10.1051/npvcafe/2024033>
  
- Jongh, O. (2022). 'Kératites chroniques chez le chien et le chat', *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Canine & Féline*, 19, p. 102 – 109. <https://doi.org/10.1051/npvcafe/2023016>
  
- Kaluzhny, Y., (2018). 'New Human Organotypic Corneal Tissue Model for Ophtalmic Drug Delivery Studies', *Investigates Ophthalmology & Visual Science*, 59(7), p. 2880.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.18-23944>



- Kern, T. J. (1990). 'Ulcerative keratitis', *Veterinary Clinics Of North America Small Animal Practice*, 20(3), p. 643-666. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(90\)50055-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(90)50055-8)
- Kirby, P. (2024,) 'Managing canine corneal ulcers', *Today's Veterinary Nurse*.  
<https://todaysveterinarynurse.com/ophthalmology/managing-canine-corneal-ulcers/>
- La Croix, N.C., van der Woerdt, A., Olivero, D.K., (2001). 'Non-healing corneal ulcers in cats: 29 cases (1991–1999)', *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218(5), p. 733–736 <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.733>
- Lapšanská, M., Balicka, A., & Trbolová, A. (2023). 'Canine ophthalmic patients with endocrine and metabolic disorders - a review', *Bulgarian journal of veterinary medicine*, 26(2), p. 137-150. <https://doi.org/10.15547/bjvm.2409>
- Ledbetter, E. C., Badanes, Z. I., Chan, R. X., Donohue, L. K., Hayot, N. L., Harman, R. M., Van de Walle, G. R., & Mohammed, H. O. (2022). 'Comparative Efficacy of Topical Ophthalmic Ganciclovir and Oral Famciclovir in Cats with Experimental Ocular Feline Herpesvirus-1 Epithelial Infection', *Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics*, 38(5), p.339-347. <https://doi.org/10.1089/jop.2022.0001>
- Levitt, S., Osinchuk, S.C., Bauer, B., Sandmeyer, L.S., (2020). 'Bacterial isolates of indolent ulcer in 43 dogs', *Veterinary Ophthalmology*, 23(6), p. 1009-1013.  
<https://doi.org/10.1111/vop.12842>
- Lin, C.P., Boehnke, M., (2000). 'Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing', *Cornea*, 19(2), p. 204–206 <https://doi.org/10.1097/00003226-200003000-00014>
- Maggs, D.j., Miller, P. et Ofri, R. (2017). 'Structure and fonction of the Eye', in *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Saunders. P. 1-19. ISBN 0323443370
- Maggs, D.j., Miller, P. et Ofri, R. (2017). 'Ocular pharmacology and therapeutics', in *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Saunders. P. 33 -61. ISBN 0323443370



- Maggs, D.j., Miller, P. et Ofri, R. (2017). 'Basic diagnostic techniques', in *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Saunders. P. 81-106. ISBN 0323443370
- Maggs, D.j., Miller, P. et Ofri, R. (2017). 'Cornea and sclera', in *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Saunders. P. 175-201. ISBN 0323443370
- Maggs, D.j., Miller, P. et Ofri, R. (2017). 'Ocular manifestations of systemic diseases', in *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Saunders. p.374-418. ISBN 0323443370
- Maggs, D.j., Miller, P. et Ofri, R. (2017). 'Breed predisposition to Eye disorders', in *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Saunders. p.442-454. ISBN 0323443370
- Maggs, D. J., Nasisse, M. P., & Kass, P. H. (2022). 'Comparative efficacy of topical ophthalmic ganciclovir and oral famciclovir in cats with experimental ocular feline herpesvirus-1 epithelial infection', *Veterinary Ophthalmology*, 25(2), p.123- 130.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613418/>
- Mallari, P.T.L., McCarty, D.J., Daniell, M., Taylor, H., (2001). 'Increased incidence of corneal perforation after topical fluoroquinolone treatment for microbial keratitis', *American Journal of Ophthalmology*, 131(1), p.131–133 [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00642-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00642-5)
- Marchegiani, A., Gialletti, R., Cassarani, M.P., Cerquetella, M., Atílio, A.R., Lombardo, G., Lombardo, M., Spaterna, A., Armelle, R. (2022). 'Riboflavin/UV-A Corneal phototherapy as stand-alone management of ulcerative keratitis in dogs', *Veterinárni Medicina*, 67(4), p. 190-198. <https://doi.org/10.17221/46/2021-vetmed>
- Martin CL (1969). 'Slit lamp examination of the normal canine anterior ocular segment'. *Journal of Small Animal Practice*, 10(3), p.143-149 <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1969.tb04032.x>
- Martin, J. (2025). 'Ulcères cornéens', *L'atlas d'ophtalmologie du chien et du chat*. Med'Com p. 63-67.



- Martonyi, C.L., Bahn, C.F., Meyer, R.F. (2007). *Clinical Slit Lamp Biomicroscopy and Photo Slit Lamp Biomicrography*. Time one ink. LTD. p.5-21 ASIN : B0006YUZQO
- McKeever, J.M., Ward, D.A., Hendrix, D.V.H. (2021). 'Comparison of antimicrobial resistance patterns in dogs with bacterial keratitis presented to a veterinary teaching hospital over two multi-year time periods (1993-2003 and 2013-2019) in the Southeastern United States', *Veterinary Ophthalmology*, 24(6), p. 653-658. <https://doi.org/10.1111/vop.12897>
- McIntosh C., (2023). 'When Is It Indolent ? Diagnosis and Treatment of Indolent Corneal Ulcers', *Today's Veterinary Practice*.  
<https://todaysveterinarypractice.com/ophthalmology/indolent-corneal-ulcers/>
- Meunier, V. (2024). 'Traitement médical des ulcères cornéens du chien et du chat', *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Canine & Féline*, 21(88), p. 36-41.  
<https://doi.org/10.1051/npvcafe/2024042>
- Michaud, B. (2013). 'Prise en charge médicale des ulcères cornéens', *L'essentiel* 285. p.16-24.  
<https://visionanimale.fr/Essentiel285-Ulceres-RGTA-Clerapliq-Michaud.pdf>
- Michel, J., Vivian, M., Douet, J. (2021). 'Autologous lamellar keratoplasty for the treatment of feline corneal sequestrum : A retrospective study of 35 eyes (2012-2020)', *Veterinary Ophthalmology*, 24(5), p. 491-502. <https://doi.org/10.1111/vop.12930>
- Mikkelsen, K., Bowring, J.Z., Ng, Y.K., Frisinger, F.S., Maglegaard, J.K., Li, Q., Sieber, R., Peterson, A., Andersen, P.S., Rostol, J., Hoyland-Kroghsbo, N.M., Ingmer, H. (2023). 'An Endogenous Staphylococcus aureus CRISPR-Cas System Limits Phage Proliferation and Is Efficiently Excised from the Genome as Part of the SCC mec Cassette', *Microbiology Spectrum*, 11(4) <https://doi.org/10.1128/spectrum.01277-23>
- Nadăș, G. C., Novac, C. Ș., Matei, I. A., Bouari, C. M., Gal, Z. M., Tamas-Krumpe, O. M., Macri, A. M., & Fiț, N. I. (2021). 'Prevalence of Antimicrobial Resistant Bacteria from Conjunctival Flora in an Eye Infection Prone Breed (Saint-Bernard)', *Molecules*, 26(8), p. 2219.  
<https://doi.org/10.3390/molecules26082219>



- Nilsson, S.E.G. (2006). 'From basic to clinical research: a journey with the retina, the retinal pigment epithelium, the cornea, age-related macular degeneration and hereditary degenerations, as seen in the rear view mirror', *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, (84)4, p. 452-465. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2006.00751.x>
  
- Ollivier, F. J. (2003). 'Bacterial corneal diseases in dogs and cats', *Clinical Techniques In Small Animal Practice*, 18(3), p. 193-198. [https://doi.org/10.1016/s1096-2867\(03\)90016-8](https://doi.org/10.1016/s1096-2867(03)90016-8)
  
- Pagnossin, D., Smith, A., Oravcová, K., & Weir, W. (2022). 'Streptococcus canis, the underdog of the genus', *Veterinary Microbiology*, 273, p. 109524  
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2022.109524>
  
- Payen, G., Klein, A., Clerc, B., (2006). 'Brûlures multiples à la soude caustique chez un chien', *Le Point Vétérinaire*. 262, p. 54-59. <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-262/brulures-multiples-a-la-soude-caustique-chez-un-chien.html>
  
- Prado, M. R., Rocha, M.F.G., Brito, E.H.S., Girão, M.D., Monteiro, A.J., Teixeira, M.F.S., Sidrim, J.J.C. (2005). 'Survey of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Fortaleza, Ceará, Brasil', *Veterinary Ophthalmology*, 8(1), p. 33-37. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2005.04061.x>
  
- Rees, T. M., & Lubinski, J. L. (2008). 'Oral supplementation with L-lysine did not prevent upper respiratory infection in a shelter population of cats', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(5), p.510–513. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.03.004>
  
- Reinstein S. (2019). 'Corneal ulcer in dogs and cats' in *Guide to clinical ophthalmology*. NAVC medis p.53-68. ISBN : 9781946483195
  
- Rodríguez-Rojas, A., Nath, A., El Shazely, B., Santi, G., Kim, J.J., Waise, C., Kuropka, B., Rolff, J. (2020). 'Antimicrobial Peptide Induced-Stress Renders Staphylococcus aureus Suceptible to Toxic Nucleoside Analogs', *Frontiers In Immunology*, 11  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01686>



- Rogers, C.M., Scott, E.M., Sarawichitr, B., Arnold, C., Suchodolski, J.S. (2020). 'Evaluation of the bacterial ocular surface microbiome in ophthalmologically normal dogs prior to and following treatment with topical neomycin-polymyxin-bacitracin', *PLoS ONE*, 15(6), p. 234-313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234313>
  
- Sanchez, R. Gould, D. et McLellan, G. (2015) 'The cornea', *Manual of Canine and Feline Ophthalmology*. BSAVA. p.200-231 ISBN : 978-1-905319-42-8
  
- Scheper, H., Wubbolts, J.M., Verhagen, J.A.M., De Visser, A.W., Van Der Wal, R.J.P., Visser, L.G., De Boer, M.G.J., Nibbering, P.H. (2021). 'SAAP-148 eradicates MRSA persists with in mature biofilm models simulations prosthétiques joint infection', *Frontiers In Microbiology*, 12 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.625952>
  
- Seruca, C. Mandell, D. King, L.G. et Boag, A. (2018) 'Ophtalmological emergencies', *Manual of Canine and Feline Emergency and Critical Care*. BSAVA. p. 157-179. ISBN : 978-1-905319-64-0
  
- Sfaciotte, R. A. P., Coronel, L. G., Snak, A., Bordin, J. T., Yamamoto, L. K., Vignoto, V. K. C., Osaki, S. C., & Wosiacki, S. R. (2018). 'Multidrug-Resistant Bacterial Pathogens Assessment in Canine Ophthalmic Infections', *American Journal Of Animal And Veterinary Sciences*, 13(1), p. 7-15. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2018.7.15>
  
- Stanley, R.G., Hardman, C., Johnson, B.W., (1998). 'Results of grid keratotomy, superficial keratectomy and débridement for the management of persistent corneal erosions in 92 dogs', *Veterinary Ophthalmology*, 1(4), p. 233–238 <https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.1998.00045.x>
  
- Stiles, J. (2013). 'Ocular manifestations of feline viral diseases', *The Veterinary Journal*, 201(2), 166-173. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.11.018>

- Sun, J.G., Jiang, Q., Zhang, X.P., Shan, K., Liu, B., Zhao, C., Yan, B. (2019). 'Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for improving antiangiogenic therapy', *International Journal Of Nanomedicine*, Volume 14, p. 1489-1501 <https://doi.org/10.2147/ijn.s195504>
  
- Telle, M. R., & Betbeze, C. (2021). 'Corneal Surgery in the Cat : Diseases, considerations and techniques', *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 24(5), p. 429-441.  
<https://doi.org/10.1177/1098612x211061049>
  
- Thiry, E. *et al.*, (2009). 'Féline Herpesvirus Infection : ABCD Guidelines on Prevention and Management', *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 11(7), p.547-555.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.003>
  
- Thomasy, S.M., Covert, J.C., Stanley, S.D., Maggs, D.J., (2012). 'Pharmacokinetics of famciclovir and penciclovir in tears following oral administration of famciclovir to cats : a pilot study', *Veterinary Ophthalmology*, 15(5), p. 299–306 <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2011.00984.x>
  
- Thomasy, S.M., Lim, C.C., Reilly, C.M. (2011). 'Evaluation of orally administered famciclovir in cats experimentally infected with feline herpesvirus type-1', *American Journal of Veterinary Research*, 72(1), p.85–95 <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.1.85>
  
- Thomasy, S. M., Maggs, D. J., & Clark, A. M. (2011). 'Pharmacokinetics and safety of famciclovir in cats', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34(3), p. 322–329.  
<https://doi.org/10.2460/ajvr.68.11.1252>
  
- Tofflemire, K., Betbeze, C. (2010). 'Three cases of féline ocular coccidioidomycosis : presentation, clinical features, diagnosis and treatment', *Veterinary Ophthalmology* 13(3), p.166-172 <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2010.00777.x>
  
- Torrecilla, J., Gómez-Aguado, I., Vicente-Pascual, M., Del Pozo-Rodríguez, A., Solinís, M.A., Rodríguez-Gascón, A. (2019). 'MMP-9 Downregulation with Lipid Nanoparticles for Inhibiting Corneal Neovascularization by Gene Silencing', *Nanomaterials*, 9(4), p. 631  
<https://doi.org/10.3390/nano9040631>



- Tsvetanova, A., Powell, R.M., Tvetanov, K.A., Smith, K.M., Gould., D.J. (2021) 'Melting cornéale ulcers (keratomalacia) in dogs : A 5-year clinics and microbiological study (2014-2018)', *Veterinary Ophthalmology*, 24(3), p.265-278. <https://doi.org/10.1111/vop.12885>
- Turner, M.S., Bouhanna, L. (2010). 'La cornée', *Guide pratique d'ophtalmologie vétérinaire*, Med.com, p.120-198. ISBN : 978-2-35403-054-4
- Vanore, M., Chahory, S., Payen, G., Clerc, B. (2007). 'Surgical repair of deep melting ulcers with porcine small intestinal submucosa (SIS) graft in dogs and cats', *Veterinary Ophthalmology*, 10(2), p. 93-99. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2007.00515.x>
- Verdenius, C.Y., Broens, E.M., Slenter, I.J.M., Djajadiningrat-Laanen S.C. (2023). 'Corneal stromal ulcerations in a referral population of dogs and cats in the Netherlands (2012-2019) : Bacterial isolates and antibiotic resistance', *Veterinary Ophthalmology*, 27(1), p. 7-16. <https://doi.org/10.1111/vop.13080>
- Wang, Y., Zhao, Q., Han, N., Bai, L., Li, J., Liu, J., Che, E., Hu, L., Zhang, Q., Jiang, T., Wang, S. (2014). 'Mesoporous silica nanoparticles in Drug delivery and biomédical applications', *Nanomedicine Nanotechnology Biology And Medicine*, 11(2), p. 313-327 <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.09.014>
- Wang, Z., Guo, L., Zhu, C., Li, J., Yuan, C., Li, J., C ui, L., Dong, J., Meng, X., Zhu, G., & Wang, H. (2024). 'Comparison of the recovery characteristics for canine corneal ulcer treated with corneoconjunctival transposition or conjunctival autografts', *One Health Advances*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/s44280-024-00048-w>
- Watté, C.M., Elks, R., Moore, D.L., McLellan, G.J., (2014). 'Clinical experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in the management of canine and feline corneal disease', *Veterinary Ophthalmology*, 7(5), p.319–326. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2004.00327.x>
- Wilkes, R. P., & Hartmann, K. (2015). 'Update on Antiviral Therapies', Dans *Elsevier eBooks* p. 84-96. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-22652-3.00007-4>



- Winston, S. M. (1981). 'Ocular emergencies', *Veterinary Clinics Of North America Small Animal Practice*, 11(1), p. 59-76. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(81\)50006-4](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(81)50006-4)
- Wu, K.Y., Brister, D., Bélanger, P., Tran, S.D. (2023). 'Multifunctions, mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications', *Signal Transduction And Targeted Therapy*, 8(1) <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01654-7>
- Zhang, X., Sun, L., Chen, L., Zhang, C., Xian, Y., Aruma, A., Wei, R., Shen, Y., Chen, W., Zhou, X. (2022). 'Corneal biochemical Steffens and histopathological changes after in vivo repeated accelerated Corneal cross-linking in cat eyes', *Experimental Eyes Research*, 227, p.109363. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109363>



