

PELE DE TILÁPIA COMO ENXERTO NO REPARO DE ÚLCERAS CORNEANAS COM DERIVADOS BIOTECNOLÓGICOS EM CÃES

(Tilapia skin as a graft in the repair of corneal ulcers with biotechnological derivatives in dogs)

Mirza de Souza MELO^{1*}; Antonio Eufrásio Vieira NETO²; Carlos Roberto Koscky PAIER³; Felipe Augusto Rocha RODRIGUES³; Maria Elisabete Amaral de MORAES⁴; Edmar Maciel LIMA-JÚNIOR³; Manoel Odorico de MORAES FILHO³

¹Medicina Translacional, Universidade Federal do Ceará (UFC), Rua Coronel Nunes de Melo, 1000. Rodolfo Teófilo, Fortaleza/CE. CEP: 60.430-275; ²Universidade de Fortaleza (UNIFOR); ³Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (UFC); ⁴Faculdade de Medicina da UFC. *E-mail: mirza.melo@uece.br

RESUMO

A oftalmologia veterinária é um setor da ciência animal com crescente demanda de atendimentos, e isso pode ser associado à maior popularização dos cães braquicefálicos como animais domésticos de companhia. Estes cães apresentam maior probabilidade de lesões oculares, devido a sua anatomia modificada do crânio e dos olhos. No reparo destas lesões oculares, são utilizados enxertos que possuem alto custo de aquisição, importação e manuseio. Sendo assim, surge a necessidade de inovação com materiais biotecnológicos capazes de promover os reparos oculares com segurança e eficiência. Neste contexto, a pele de tilápia veio se destacando nos últimos anos por ser capaz de promover cicatrização de queimaduras em humanos e animais. O relato descreve a aplicação da pele de tilápia como um biomaterial para o reparo de lesões em cães e gatos. O primeiro caso descreve o reparo corneano de um cão, macho, adulto, com a matriz dérmica acelular de pele de tilápia, um derivado rico em colágeno. O segundo caso descreve a técnica cirúrgica de ceratoplastia com pele de tilápia liofilizada, no reparo corneano de um cão, adulto, macho, SRD. O terceiro caso descreve a técnica de enxertia com pele de tilápia in natura, para o reparo de uma lesão na pálpebra de um cão. Foi demonstrada a biossegurança e eficiência do biomaterial como opção de enxertia, em formulações e tecidos diferentes, configurando um produto pioneiro que poderá revolucionar a Oftalmologia Veterinária e promover saúde e bem-estar aos animais com lesões oculares.

Palavras-chave: Tilápia do Nilo, ceratoplastia, enxertia, oftalmologia veterinária.

ABSTRACT

Veterinary ophthalmology is a sector of animal science with a growing demand for services, and this can be associated with the greater popularity of brachycephalic dogs as domestic companion animals. These dogs are more likely to suffer eye injuries due to their modified skull and eye anatomy. In the repair of these ocular injuries, grafts of high acquisition, import, and handling costs are used. Therefore, there is a need for innovation with biotechnological materials capable of promoting ocular repairs safely and efficiently. In this context, tilapia skin has stood out in recent years for being able to promote burn healing in humans and animals. The report describes the application of tilapia skin as a biomaterial for the repair of injuries in dogs and cats. The first case describes the corneal repair of an adult male dog—with the acellular dermal matrix of tilapia skin, a derivative rich in collagen. The second case describes the surgical technique of keratoplasty with lyophilized tilapia skin, in the corneal repair of an adult male SRD dog. The third case describes the technique of grafting with fresh tilapia skin to repair a lesion on a dog's eyelid. The biosafety and efficiency of the biomaterial were demonstrated as a grafting option, in different formulations and tissues, creating a pioneering product that could revolutionize Veterinary Ophthalmology and promote the health and well-being of animals with eye injuries.

Keywords: Nile tilapia, keratoplasty, grafting, veterinary ophthalmology.

INTRODUÇÃO

A úlcera de córnea é uma das doenças oculares mais prevalentes na oftalmologia veterinária, muitas vezes levando à perda da visão (MELO *et al.*, 2022). Para atender a esta

crescente demanda de reparos corneanos, observou-se a necessidade de investigações sobre possíveis enxertos biotecnológicos. Desta forma, o sucesso no reparo de queimados tornou a pele de tilápia uma forte candidata (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2019).

A pele da tilápia possui uma epiderme recoberta por um epitélio pavimentoso estratificado, seguido por extensas camadas de colágeno, o que a torna ótima opção como enxerto biotecnológico eficiente no reparo de úlcera corneana (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2017). Estas propriedades biotecnológicas podem ser ampliadas para reparo de outros tecidos. Assim, o relato descreve a aplicação da pele de tilápia em três formas diferentes: na sua forma mais concentrada em colágeno, denominada matriz dérmica acelular de pele de tilápia (MDAPT), na sua forma liofilizada e na sua forma *in natura*, especificamente para o reparo corneano de um animal com grande área de necrose na pálpebra. A estratégia de intervenção cirúrgica foi baseada na metodologia de reparo corneano com MDAPT descrita por Melo *et al.* (2022).

A diferença entre os tecidos e as lesões trouxeram a necessidade de utilização da pele de tilápia em três formas diferentes: *in natura*, para promover maior aporte mecânico na pálpebra; liofilizada, para lesão corneana com necessidade de debridamento e como “scaffold” (matriz dérmica acelular) para servir de arcabouço de colágeno puro no reparo da córnea profunda (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2017).

O objetivo do relato é descrever a etapa inicial de implementação de uma técnica cirúrgica de enxertia à base de pele de tilápia, simultaneamente, em epiderme e córnea, além de apresentar a eficiência do biomaterial em suas 3 principais formas disponíveis, com destaque para a matriz dérmica acelular de pele de tilápia, um biomaterial que funciona como “scaffold” (arcabouço) para a reconstrução tecidual (HERNANDÉZ, 2020).

ATENDIMENTO AO PACIENTE

Na primeira intervenção cirúrgica, foi realizada ceratoplastia com matriz dérmica acelular de pele de tilápia (MDAPT), de acordo com a metodologia descrita com Melo e colaboradores (2022), após a remoção do enxerto conjuntival pediculado (Fig. 01). A remoção foi feita através de debridamento com broca de diamante, cirurgia para fistula e inserção do novo enxerto biotecnológico.

O segundo animal, animal, adulto, de 15 anos, raça canina, SRD, foi consultado em emergência clínica oftalmológica com quadro de dor, "olho seco", com baixíssima produção lacrimal e uma lesão grave em pálpebra. A lesão não apresentava nenhum quadro de cicatrização em 30 dias e por este motivo o animal foi direcionado ao reparo cirúrgico. Após concordância e assinatura de termo livre e esclarecido (TCLE), o animal recebeu a um enxerto de pele de tilápia *in natura* (pálpebra) e liofilizada (córnea) após medição cuidadosa e sutura com fio nylon 3.0 e 9.0, respectivamente, em pontos simples separados. A técnica cirúrgica seguiu protocolo anestésico, cirúrgico e profilático indicado por Melo *et al.* (2022), mas teve adaptações, por se tratar de um tecido diferente da córnea (Fig. 02).



(Fonte: elaborado pela autora, 2023)

Figura 01: Canino macho da Shitzu, 8 anos, após sedação e protocolo anestésico para ceratoplastia com membrana dérmica acelular de pele de tilápia.

Obs.: Imagem ampliada do olho reparado com flap conjuntival pediculado antes da remoção do enxerto e inserção da matriz dérmica acelular de pele de tilápia (à esquerda); Detalhe da sutura utilizada na inserção do novo enxerto (à direita).



(Fonte: elaborado pela autora, 2023)

Figura 02: Cão SRD, 15 anos, atendido com quadro agudo de "olho seco", com baixíssima produção lacrimal e uma lesão grave em pálpebra.

Obs.: Estado clínico inicial (A); Aspecto inicial do olho "saudável" (B); Aspecto inicial do olho e pálpebra lesionados (C); Medição da lesão para a enxertia (D).

A pele de tilápia *in natura*, foi dimensionada *in loco*, enquanto a liofilizada e a matriz dérmica acelular de pele de tilápia foram dimensionadas em discos de 4 a 5mm na lesão corneal, após debridamento com broca de diamante. Nas lesões corneanas, o enxerto foi associado à

técnica de flap de terceira pálpebra (STEINMETZ *et al.*, 2021), para promover maior aporte mecânico e pressão no local, favorecendo a adesão do enxerto ao local da lesão.

Os relatos fazem parte de um projeto de pesquisa conduzido por pesquisadores do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade Federal do Ceará (NPDM-UFC), que obteve parecer positivo do CEUA, nº: 08260321-0. O material foi cedido pelo NPDM/UFC e passou por processamento conforme a metodologia descrita por Hernandez (2020).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram animadores, pois o olho reparado com flap conjuntival pediculado, que teve cegueira devido ao agravamento do glaucoma, teve sua transparência reestabelecida após a intervenção com MDAPT e o animal apresentou-se visual após a alta médica. Sendo assim, pode-se afirmar que foi evidenciada ótima aderência do enxerto à base de pele de tilápia (MDAPT) na córnea do animal e ótima reepitelização da lesão (Fig. 03).



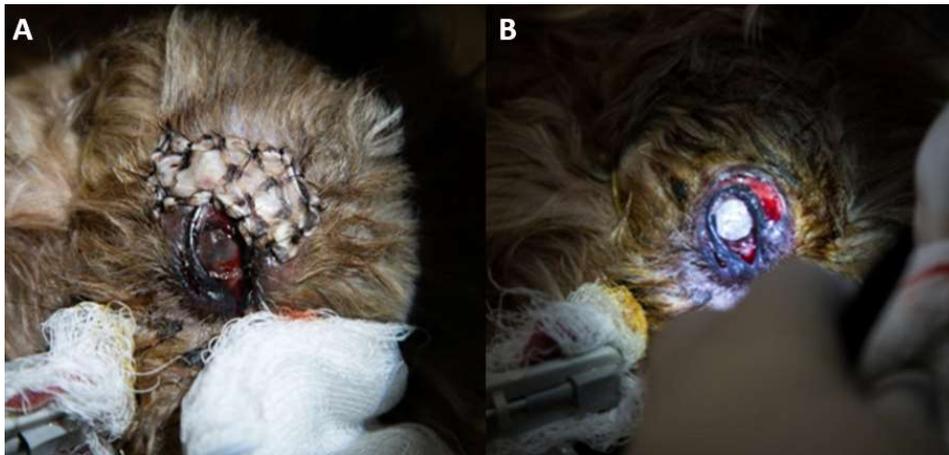
(Fonte: elaborado pela autora, 2023)

Figura 03: Canino macho da Shitzu, 8 anos, após sedação no transcirúrgico (esquerda) e pós-cirúrgico imediato de ceratoplastia com membrana dérmica acelular de pele de tilápia.

O resultado fortalece os achados de Lima-Júnior *et al.* (2019) que foram adaptados por Melo *et al.* (2022) e sugerem que a matriz dérmica acelular de pele de tilápia (MDAPT) é um enxerto biotecnológico revolucionário e inovador, capaz de fornecer colágeno puro em condições fisiológicas em meio a lesões, promovendo a reepitelização da córnea lesionada, sem afetar o quadro inflamatório, sem agir como substrato para microrganismos e, principalmente, promovendo uma maior lubrificação do olho.

No segundo animal, foi evidenciada ótima aderência e cicatrização da pele de tilápia *in natura* na pálpebra (Fig. 04) e também do enxerto à base de pele de tilápia liofilizada na córnea do animal, sendo possível monitorar a reepitelização da lesão durante o acompanhamento pós cirúrgico. O aspecto visual do enxerto foi compatível com os relatos de Lima-Júnior *et al.* (2019) em reparos epiteliais em humanos. Vale ressaltar que o animal

apresentava uma lesão grave e deu entrada no atendimento bem debilitado, apresentado uma melhora clínica significativa após o duplo reparo cirúrgico.



(Fonte: elaborado pela autora, 2023)

Figura 04: Canino macho, SRD, 15 anos, após sedação e protocolo anestésico.

Obs.: Reparo de pálpebra (A); Ceratoplastia com pele de tilápia liofilizada (B).

O reparo corneal foi satisfatório, sem quadro inflamatório aparente, com baixa neovascularização, alta médica concedida após 31 dias de acompanhamento pós-operatório (consultas semanais) e sinais clínicos estáveis do animal. O tempo de reparo tecidual foi inferior ao obtido em animais com reparo realizado com membrana amniótica (FERREIRA, 2012) e equivalente ao tempo de reparo com uma técnica de enxertia autóloga: o flap conjuntival pediculado (MELO *et al.*, 2022). Vale destacar que o aspecto pigmentar da pele *in natura* observado na Figura 4a foi totalmente desfeito e absorvido durante a cicatrização, devolvendo a coloração original da pele e permitindo até mesmo o crescimento de pelos. Sendo assim, o resultado foi compatível com o tempo de alta médica observado em uma técnica de enxertia baseada na injeção subconjuntival de plasma autólogo rico em plaquetas (FARGHALI *et al.*, 2021).

Os tutores relataram, em ambos os animais, comportamento saudável, sem indicativos de dor e com movimentação natural do animal, o que sugere a funcionalidade visual. O tempo de alta médica, o teste de Schimmer (quantificação lacrimal para monitoramento da lubrificação) e a absorção do enxerto sugerem um resultado semelhante ao observado em outro estudo de intervenção única com MDAPT (MELO *et al.*, 2022), atuando como um complemento deste estudo, ao provar que a enxertia com MDAPT em córnea pode ser associada a outra intervenção de reparo tecidual, com pele de tilápia liofilizada e *in natura*, em animais com lesões maiores que comprometam a pálpebra. A técnica de reparo tecidual duplo e simultâneo, utilizando a pele de tilápia liofilizada e *in natura* foi muito eficiente na restauração da pálpebra e da córnea canina e certamente terá seu estudo ampliado para grupos de animais, com análise estatística da biossegurança e eficiência.

CONCLUSÕES

A utilização de enxertos biotecnológicos à base de pele de tilápia teve sua eficiência descrita e relatada, e as três formas utilizadas foram capazes de restaurar os tecidos animais em diferentes níveis de lesão. A técnica de ceratoplastia utilizando a pele de tilápia liofilizada e o enxerto biotecnológico de matriz dérmica acelular de pele de tilápia (MDAPT) foi muito eficiente na restauração da córnea e certamente terá seu estudo ampliado para grupos de animais e análise estatística da biossegurança e eficiência. A pesquisa de intervenção oftalmológica dupla e simultânea com dois enxertos biotecnológicos é inédita na Oftalmologia Veterinária e o resultado obtido sinaliza uma nova opção de enxertia para reparo de pálpebras e córneas, simultaneamente. O resultado é animador, o que permite sugerir que seja dada continuidade nos estudos clínico-cirúrgicos de reparo tecidual com enxertos biotecnológicos em outras espécies de mamíferos, inclusive no homem.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial à “Clínica de Olhos Veterinário Dra Mirza Melo” e aos pesquisadores do projeto Pele de Tilápia, que foram grandes colaboradores da pesquisa, assim como todos os pesquisadores que fazem parte do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

REFERÊNCIAS

FARGHALI, H.A.; NAGLAA, A.A.; HUDA, O.A.; EMAN, S.R.; MARWA, S.K.; NOHA, Y.S.; IBRAHIM, A.E. Corneal Ulcer in Dogs and Cats: Novel Clinical Application of Regenerative Therapy Using Subconjunctival Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma. **Frontiers in Veterinary Science**, v.8, n.2, p.42-59, 2021.

HERNÁNDEZ, E.N.M. **Desenvolvimento de matriz extracelular descelularizada (Scaffold) de pele de tilápia como novo biomaterial para aplicação em medicina regenerativa**, 2020. 86p. (Dissertação de Mestrado em Farmacologia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/49896>. Acessado em: 08 nov. 2023.

LIMA-JUNIOR, E.M.; PICOLLO, N.S.; MIRANDA, M.J.B.; RIBEIRO, W.L.C.; ALVES, A.P.N.N, FERREIRA, G.E.; PARENTE, E.A.; MORAES-FILHO, M.O. Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.16, n.1, p.10-17, 2017.

LIMA-JUNIOR, E.M.; MORAES-FILHO, M.O.; COSTA, B.A.; FECHINE, F.V.; MORAES, M.E.A.; SILVA-JÚNIOR, F.R.; SOARES, M.F.A.N.; ROCHA, M.B.S.; LEONTSINIS, C.M.P Innovative treatment using tilapia skin as a xenograft for partial thickness burns after a gunpowder explosion. **Journal of Surgical Case Reports**, v.6, n.1, p.1-4, 2019.

LIMA-JÚNIOR, E.M.; MORAES-FILHO, M.O.; ROCHA, M.B.S.; SILVA-JÚNIOR, F.R.; LEONTSINIS, C.M.P; NASCIMENTO, M.F.A. Elaboration, development, and installation of the first animal skin bank in Brazil for the treatment of burns and wounds. **Brazilian Journal of Plastic Sugery**, v.34, n.3, p.349–354, 2019.

MELO, M.S.; VIEIRA-NETO, A.E.; WOUK, A.F.P.F.; EVANGELISTA, J.S.A.M.; MORAIS, G.B.; MORAES, M.E.A.; MORAES-FILHO, M.O. Enxerto de pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*) em reparo de úlcera em cornea de cão: relato de caso / Tilapia (*Oreochromis niloticus*) skin graft in dog corneal ulcer repair: case report. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v.5, n.1, p.367–375, 2022.

STEINMETZ, A.; THEYSE, L.F.H. Treatment of deep corneal ulcers with porcine small intestinal submusosa using a modified surgical technique in dogs. **Clinical Case Reports**, v.9, n.2, p.812–817, 2021.