



1



2



3



4

Cães braquicéfalos, como buldogues, shih-tzus, lhasa e pugs, são os mais propensos a ter lesões nos olhos

PARA RESTITUIR A VISÃO DOS CÃES

Biocurativo originado da pele de tilápia ajuda na recuperação de animais que sofreram lesões graves de córnea

Yuri Vasconcelos

Uma nova técnica cirúrgica que utiliza um biotécnico originado da pele de tilápia-do-nylo (*Oreochromis niloticus*) tem ajudado a restabelecer a visão de cães portadores de úlceras ou lesões graves de córnea, inclusive perfurações. A novidade é uma membrana rica em colágeno, substância eficiente em processos de reparação celular, feita a partir da pele dessa espécie de água doce comum no Brasil. Elaborado por pesquisadores do Núcleo de Produção e Desenvolvimento de Medicamentos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (NPDM-UFC), o enxerto é usado como curativo no pós-cirúrgico, induzindo a regeneração – ou reepitelização – da córnea e acelerando a cicatrização.

“Nos últimos quatro anos, já recuperamos a saúde ocular de mais de 400 cães com o uso dessa nova técnica cirúrgica”, afirma a veterinária Mirza Melo, que lidera o estudo. “A membrana, tecnicamente uma matriz dérmica acelular, funciona como um arcabouço [*scaffold*], protegendo a córnea e estimulando a produção celular nas áreas afetadas. Ela vai liberando colágeno e depois é absorvida pelo organismo.” Segundo Melo, cães braquicéfalos, como buldogues, pugs, lhasa e shih-tzus, que têm o focinho curto e os olhos maiores e mais expostos, são os mais propensos a sofrer lesões de córnea.

Para a produção do biotecido, explica a pesquisadora, a pele do peixe passa por um longo processo em laboratório para remoção das escamas e de todas as células, de forma que reste apenas o colágeno. “Já há no mercado membranas biológicas feitas de material bovino ou suíno, mas são importadas. A vantagem da nossa é que deriva de um refúgio da indústria pesqueira e de um peixe largamente cultivado na região, o que permitirá fabricar membranas de baixo custo.”

O emprego da matriz dérmica da pele de tilápia em cirurgias oftalmológicas foi tema do mestrado de Melo no Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional, realizado sob orientação do médico Manoel Odorico de Moraes Filho, coordenador do NPDM. No estudo com 60 cães com lesões de córnea, ela comparou o uso da matriz, de uma membrana comercial derivada da mucosa do intestino de suínos e de um enxerto conjuntival do próprio indivíduo. “Nossa matriz dérmica mostrou-se superior, proporcionando menor tempo de cicatrização e de alta do animal”, diz Melo. As etapas experimentais da pesquisa foram realizadas no Centro de Olhos Veterinário, clínica particular de atendimento oftalmológico coordenada pela pesquisadora.

A descrição do primeiro animal operado com a nova técnica, uma cadela da raça shih-tzu com uma perfuração no olho, foi publicada na revista

científica *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, em 2022. “O relato sugere que a cicatrização promovida pelo enxerto da matriz de pele de tilápia em córneas de cães mostrou-se vantajosa, obtendo maior transparência, ausência de melanose [mancha], baixa vascularização e boa lubrificação”, anotaram os autores do artigo. O resultado desse primeiro caso foi apresentado no Congresso Brasileiro de Oftalmologia Veterinária no final de 2021 e recebeu o prêmio de melhor trabalho do evento.

A investigação de Melo, que é professora da Universidade Estadual do Ceará (Uece) e está cursando doutorado na UFC, insere-se em um estudo mais amplo com foco no uso medicinal da pele de tilápia. Iniciada em 2014 no Ceará, essa pesquisa é liderada pelo cirurgião plástico Edmar Maciel, do NPDM-UFC e do Instituto de Apoio ao Queimado (IAQ), de Fortaleza. A pele do peixe liofilizada, ou seja, desidratada, esterilizada, irradiada com raios gama e embalada a vácuo, já se mostrou eficaz como curativo biológico no tratamento de queimados, na reconstrução do canal vaginal de pacientes submetidas à cirurgia de redesignação sexual e na reparação de dedos de crianças portadoras de uma condição rara, a síndrome de Apert, que causa má-formação das mãos (ver Pesquisa FAPESP nº 280).

“Começamos a desenvolver a matriz dérmica acelular da pele de tilápia em 2018. Desde então, uma série de ensaios laboratoriais foram realizados para sua caracterização e produção”, explica Maciel. Ele informa que o uso do biotecido vem sendo pesquisado em mais de uma dezena de especialidades médicas, entre elas urologia, cardiologia, cirurgia geral e neurologia. “Além do estudo de Melo na oftalmologia veterinária, uma das investigações mais avançadas do grupo é em cirurgias de crânio [ver *boxe na página 75*].”

As análises químicas, biológicas e morfológicas da matriz dérmica foram coordenadas pelo bioquímico Carlos Roberto Koscky Paier, professor de farmacologia da UFC, e pelo biólogo Felipe Augusto Rocha Rodrigues, do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará (IFCE). Os dois são os responsáveis pela área de pesquisa de novos produtos da pele de tilápia.

“O desenvolvimento da matriz dérmica foi semelhante ao do curativo biológico feito com a pele liofilizada. Tivemos que padronizar um método químico, bioquímico e enzimático para retirar o conteúdo celular do tecido da pele causando o mínimo de dano à matriz extracelular, rica em colágeno”, explica Paier. “Para isso, testamos vários métodos de descelularização com diferentes soluções, basicamente detergentes biocompatíveis.”

Matriz dérmica acelular em primeiro plano (tira branca) e a pele da tilápia ao fundo



Em cirurgias no crânio

Matriz dérmica também é testada na recomposição da membrana que reveste o cérebro

Outra vertente da pesquisa com a matriz dérmica acelular da pele de tilápia é sua utilização em cirurgias cranianas, decorrentes de acidentes ou doenças, na recomposição da membrana de dura-máter, a mais externa das três meninges que revestem o cérebro, e do sistema nervoso central. Esse estudo é conduzido pelo grupo do neurocirurgião Rodrigo Becco, doutorando em medicina translacional pela UFC.

“Sintetizamos as membranas e depois dos testes *in vitro* selecionamos algumas para os ensaios com animais”, informa Becco. Nos testes que conduziu com ratos,

o pesquisador operou 36 animais, divididos em três grupos. No primeiro, ele usou uma membrana de referência, considerada padrão ouro, já comercializada no Brasil e no mundo e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pela Food and Drug Administration (FDA), a agência que regula medicamentos e alimentos nos Estados Unidos, e pela União Europeia. No segundo, foi usada a matriz rica em colágeno da pele de tilápia, e no terceiro grupo os animais passaram apenas por uma craniectomia, que é a remoção de uma parte do osso da calota craniana, sem que fosse colocada uma membrana no local.

De acordo com o pesquisador, a matriz dérmica da pele de tilápia tem características muito parecidas com a dura-máter em termos de espessura e flexibilidade. “O que os primeiros resultados mostraram é que ela não provoca um processo inflamatório. É bastante maleável e funciona como uma barreira mecânica muito eficiente, até mais que a membrana de referência”, relata Becco.

“Nosso próximo passo é obter autorização do Comitê de Ética da faculdade para fazermos ensaios em humanos e verificar se os bons resultados observados em animais se repetem”, finaliza.

Jayne Oliveira

O passo seguinte foi a realização de análises histológicas da membrana, empregando técnicas de microscopia óptica, para verificar sua morfologia. Com apoio da microscopia de fluorescência, conseguiram estimar o número de células retiradas. “Também extraímos o DNA da pele *in natura* e da matriz acelular, depois do processo de remoção de células, para quantificar o DNA remanescente. Houve uma redução de mais de 90%, o que foi considerado satisfatório.”

A equipe fez testes tensiométricos comparando a resistência da matriz dérmica e a pele do peixe. Esses ensaios mostraram uma pequena redução na resistência à tração da membrana de colágeno, mas nada que comprometesse seu uso como matriz proteica biocompatível. Também foram feitos estudos de citotoxicidade. Como o material provém de um animal de vida livre, exposto à contaminação por diversos microrganismos, ele passa, ainda antes da descelularização, por um processo de descontaminação química que pode deixar resíduos tóxicos nas proteínas da matriz extracelular.

“Tivemos que desenvolver um processo de desintoxicação a nível histológico. Ensaios de citotoxicidade por contato indireto com o biomaterial comprovaram que foi efetivo”, conta o bioquímico da UFC, que fez doutorado com foco na análise de um grupo de proteínas cardíacas no Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), em Campinas, com apoio da FAPESP.

Os bons resultados obtidos até então com o uso do biocurativo em cães levaram os pesqui-

sadores cearenses a aprimorar a matriz visando sua aplicação em humanos. “Em 2021, fomos convidados pelos organizadores do Congresso Cearense de Oftalmologia e apresentamos nossa membrana”, diz Melo. A expectativa dos pesquisadores é de iniciar em breve estudos com a matriz em voluntários.

Para o médico-veterinário Flávio Vieira Meirelles, professor da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo (FZEA-USP), que não participou da pesquisa da UFC, o uso de uma matriz dérmica acelular rica em proteínas de colágeno é uma estratégia interessante em tratamentos veterinários por favorecer a migração de células em áreas lesionadas.

“O emprego da membrana extraída da pele de tilápia mantém o ambiente protegido, mais umidificado, estimulando a regeneração. O resultado é que o tecido tratado, como a córnea de animais, começa a se remodelar”, diz Meirelles. “A investigação envolvendo a pele de tilápia é importante, mas há outros grupos de pesquisa no estado de São Paulo e no país que trabalham com diferentes tecidos descelularizados, como membranas amnióticas, derivadas da placenta, em tratamentos veterinários. Há também o uso de membranas de origem animal em válvulas cardíacas, já bastante consolidado e com aplicação em seres humanos.” ■

Artigo científico

MELO, M. S. *et al.* Enxerto de pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*) em reparo de úlcera em córnea de cão: Relato de caso. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*. v. 5, n. 1, p. 367-75. jan./mar. 2022