

DA TILÁPIA DO NILO (*Oreochromis niloticus*) ÀS VÍTIMAS DE QUEIMADURA: ESTUDO DIRECIONADO À POTENCIALIZAÇÃO DO REPARO TECIDUAL À PARTIR DE PELE DA TILÁPIA E FRAÇÕES

Cassiane Mayara Messias Santos¹, Luciana Nowacki²,
Luiz Fernando Wagner Ribeiro Moraes Gomes Junior³

Resumo

As queimaduras constituem um grave problema de saúde pública. É uma lesão causada por agentes externos que pode ser classificada de acordo com sua profundidade e ocorrência ou não de complicações. O tratamento varia de acordo com o estado geral do paciente, unidade de tratamento e condições socioeconômicas. Atualmente o tratamento mais empregado utiliza pomada sulfadiazina de prata (1%) e gaze estéril como curativo oclusivo, expondo o paciente a um elevado risco de contaminação durante o processo de troca do curativo. Sabe-se que os ferimentos decorrentes de queimaduras, são por sua natureza, extremamente dolorosos, sobretudo no momento da troca. Recentemente no Brasil o médico cirurgião plástico, Marcelo Borges, iniciou pesquisas direcionadas a utilização da pele de tilápia no tratamento de queimaduras. Obtendo sucesso em sua descoberta, estudos foram realizados utilizando a pele de tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*), peixe de origem do continente Africano, de matéria prima abundante e baixíssimo custo. Desde então a pele de tilápia vem sendo testada como curativo biológico oclusivo, se destacando devido seu potencial antimicrobica, podendo ser utilizado como biomaterial para tratamento de lesões de pacientes vítimas de queimaduras de segundo e terceiro grau. O uso da pele de tilápia como tratamento inovador, discorre de um padrão de cicatrização diferente dos convencionais e se apresenta como uma película sobre a pele lesionada, interferindo no processo cicatricial, reduzindo a necessidade de trocas de curativo, evitando fortes dores e recorrentes infecções. Neste estudo propõe-se, além do uso da pele íntegra, a aplicação, sobre a pele lesionada, de biomoléculas presentes na pele de Tilápia do Nilo visando uma potencialização do reparo tissular.

Palavras-chave: Queimadura. Pele de tilápia do Nilo. Reconstituição tissular. Colágeno.

Abstract

Burns are a serious public health problem, an injury caused by external agents that can be classified according to their depth and whether or not complications occur. The treatment varies according to the patient's condition, treatment unit and socioeconomic conditions. Currently the most commonly used treatment uses silver sulfadiazine ointment (1%) and sterile gauze as an occlusive dressing, exposing the patient to a high risk of contamination during the bandage replacement. Burn injuries are known to be extremely painful, especially at the dressing replacement. Recently in Brazil, the plastic surgeon, Marcelo Borges, initiated research directed to the use of tilapias skin in the treatment of burns. Succeeding in their discovery, studies were conducted using the skin of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*), a fish of origin from the African continent, of abundant raw material and very low cost. Since then, tilapia skin has been tested as an occlusive biological dressing, standing out because of its antimicrobial potential, and can be used as a biomaterial for the treatment of injuries of patients suffering from second and third degree burns. The use of tilapia skin as an innovative treatment, arises from a different healing pattern than conventional ones and presents itself as a film on the

1 Acadêmico do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. cassiane_mayara@hotmail.com

2 Bióloga, professora Mestre, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. luciana.nowacki@utp.br

3 Biotecnólogo, Mestre em Toxicologia, Doutorando em Biologia Molecular e Celular, Université de Paris, Paris, França. lf.ribeiro@outlook.f

injured skin, interfering with the healing process, reducing the need for changes, avoiding severe pain and recurrent infections. This study proposes, in addition to the use of intact skin, the application of biomolecules present in the skin of Nile Tilapia aiming at enhancing tissue repair.

Keywords: Burn. Nile tilapia skin. Tissue reconstitution. Collagen.

1. Introdução

A queimadura é uma lesão de tecidos orgânicos que pode comprometer diversas funções, tecidos e órgãos. É considerada um dos traumas mais graves relacionados à saúde pública, dado que interfere diretamente em aspectos físicos, psicológicos e sociais (TIZZATTO, CARRES e SCHUSTER, 2015). No Brasil há cerca de um milhão de casos de queimaduras a cada ano, sendo aproximadamente 100 mil registrados por serviços de emergência. Do total, cerca de 2.500 casos são potencialmente fatais (CRUZ, CORDOVIL e BATISTA, 2012).

O tratamento é realizado em unidades de saúde a partir de protocolos que podem variar de uma unidade para outra, sendo avaliado o estado geral do paciente, extensão e gravidade da lesão. Em sua maioria, em lesões de primeiro e segundo grau os procedimentos preconizam a limpeza e hidratação da ferida, seguido da utilização de um antimicrobiano tópico (correlativo a profundidade da lesão), e posterior aplicação do curativo oclusivo, como a gaze. Em lesões mais graves, os curativos são feitos com sulfadiazina de prata a 1% até o procedimento cirúrgico de enxerto (ALVES *et al.*, 2015).

Diferentemente do tratamento despendido na rede pública de saúde, na rede privada este cenário se modifica: dependendo do tipo de convênio e condições financeiras apresentadas pelo paciente, vê-se a utilização de curativos bio sintéticos e peles artificiais de altos custos (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2017; CARLUCCI *et al.*, 2007).

Atualmente há uma constante busca para criação de biomateriais que possam auxiliar no tratamento e reconstituição de pele dos pacientes vítimas de queimaduras. O desenvolvimento de novas tecnologias nesse setor, que sejam eficientes e com custo acessível, impacta não somente os pacientes vinculados ao sistema privado de saúde, mas principalmente aqueles que dependem exclusivamente do sistema público de saúde (MIRANDA, 2018).

Dentro deste contexto, uma das alternativas que vem sendo apresentadas visando o tratamento de queimados é o uso da pele da tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*), que é um resíduo obtido após o processamento da tilápia e que na maioria das vezes não possui um destino adequado que não seja o descarte (MIRANDA e BRANDT, 2019; LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2017).

A pele de tilápia do Nilo apresenta características microscópicas e morfológicas semelhantes à da pele humana, tendo boa aderência às lesões, retendo a umidade e propiciando um meio adequado a regeneração do tecido lesionado, apresentando resultados promissores em todos os testes realizados (MIRANDA, 2018).

O presente trabalho tem como objetivo a busca de artigos com estudos que representem o panorama atual do uso da pele de tilápia do Nilo para o tratamento de queimados. Afim de melhor

compreender a influência da pele da tilápia na regeneração tissular, uma análise das biomoléculas que a constituem, assim como suas capacidades cicatrizantes é necessária. Essas biomoléculas, sendo potencialmente capazes de induzir a migração/divisão celular e aumentar a síntese de colágeno pelos fibroblastos, poderiam auxiliar na reparação do tecido conjuntivo, potencializando assim os benefícios já encontrados na utilização da pele deste animal para tratamento das feridas de pacientes queimados. A partir destas biomoléculas, propõe-se então a síntese de um creme a ser aplicado na região da queimadura imediatamente antes da aplicação da pele de tilápia íntegra.

2. Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura referente a utilização da pele da tilápia do Nilo no tratamento de queimaduras e regeneração tissular, onde as bases de dados consultadas foram: *Scielo*, *Pubmed*, *BASE* e *Google Acadêmico*. A fim de selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: Pele de tilápia do Nilo, *Oreochromis niloticus*, tratamento de queimados, terapia por indução de colágeno entre outros. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre agosto de 2019 a dezembro de 2019.

3. Discussão

3.1 Queimaduras

As queimaduras são lesões térmicas ocasionadas por agentes externos tais quais eletricidade, chama direta, agentes químicos, vapor quente, entre outros, que destroem total ou parcialmente o revestimento epitelial (MAGNANI *et al.*, 2019). Ao atingirem grandes áreas da superfície corporal, esses agentes externos produzem distúrbios fisiológicos que podem afetar diversos órgãos do corpo humano, sendo considerada um dos traumas mais agressivos que pode afetar um indivíduo (SILVA, 2006).

A profundidade e a superfície corporal atingida interferem diretamente no grau da lesão sendo classificadas de acordo com o mesmo. As queimaduras de primeiro grau são superficiais, não há sangramento e se sobrepõe apenas à epiderme. Às de segundo grau atingem a epiderme e a derme havendo a formação de bolhas e provável formação de cicatriz. Já às de terceiro grau atingem todos os apêndices da pele e não cicatrizam espontaneamente, necessitando o uso de enxertos (TAVARES e SILVA, 2015).

Os mecanismos envolvidos na cicatrização ocorrem basicamente em três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelação. A importância de um ambiente ideal para cicatrização das feridas gerou diversos questionamentos em relação a utilização de materiais tradicionalmente conhecidos pois as coberturas devem promover trocas gasosas, manter o ambiente úmido, impedir o desenvolvimento bacteriano e controlar o exsudato, evitando as trocas constantes (DALMEDICO *et*

al., 2016). Diversos produtos são ofertados pelo mercado para auxiliar nesta regeneração, sendo o fator socioeconômico o principal determinante para os procedimentos adotados (BALBINO, PEREIRA e CURI, 2005; OLIVEIRA e DIAS, 2012).

O tratamento de queimaduras de primeiro grau consiste apenas em cuidados locais, podendo ser aplicadas compressas frias e uma fina camada de hidratante para minimizar a dor. Em lesões de segundo grau se faz necessária a analgesia imediata seguida de limpeza e desinfecção da ferida, com água e clorexidina 2% ou água e sabão neutro. Em seguida, aplica-se um agente antimicrobiano tópico e curativo oclusivo (ROSSI, 2019). Em lesões mais graves, como às de terceiro grau, onde se há necessidade do desbridamento do tecido necrótico, os curativos são feitos com sulfadiazina de prata a 1% até o procedimento cirúrgico de enxerto. No entanto estes medicamentos podem apresentar grandes desvantagens como efeitos colaterais graves, formação errata de cicatrizes, e custos elevados (ALVES *et al.*, 2015). A sulfadiazina de prata a 1%, tem como mecanismo de ação bactericida o íon de prata, que promove a precipitação de proteínas presentes na membrana citoplasmática da célula bacteriana, enfraquecendo-a e ocasionando uma eventual lise celular devido à pressão osmótica. Além de agir na parede membranar, o íon prata interage igualmente com o DNA bacteriano, impedindo sua replicação. O efeito bactericida do íon de prata é também somado ao efeito bacteriostático da sulfadiazina, favorecendo sua eficácia. Por ser uma cicatrização por meio úmido, previne-se a desidratação do tecido, acelera-se a angiogênese assim como a formação do tecido de granulação (FRANCO e GONÇALVES, 2008). Segundo as informações fornecidas pelos fabricantes das diversas apresentações comerciais, a sulfadiazina de prata 1% deve ser aplicada de forma asséptica, em uma grossa camada de 3-5mm e em seguida coberta com uma camada de gaze absorvente (RAGONHA *et al.*, 2005).

Os procedimentos de trocas de curativos são realizados em um intervalo máximo de 12h ou de acordo com a necessidade da limpeza da ferida. Durante as trocas o paciente fica exposto a um alto risco de contaminação o que pode levar a uma sepse e decorrente morte do paciente (ENÉAS *et al.*, 2003). A sepse pode ocorrer quando há destruição da barreira mecânica da pele expondo o hospedeiro a patógenos, favorecendo a invasão de micro-organismos por via linfática ou sanguínea. Além disso, a obstrução vascular causada pela queimadura prejudica o aceso de antibióticos e de componentes celulares do sistema imune a área lesionada, tornando a sepse uma das principais causas de óbito no queimado (MACEDO *et al.*, 2005).

Desta forma, a utilização de biomateriais biodegradáveis, como a matriz dérmica bovina, apresenta benefícios mais acentuados. A pele bovina é rica em colágeno e glicosaminoglicanos cobertos por uma película semipermeável, diminuindo a perda de fluidos, prevenindo infecção por bactérias e proporcionando uma rápida reepitelização das áreas afetadas (SIMÃO *et al.*, 2012).

3.2 Regeneração tissular

A cicatrização de feridas constitui um processo biológico complexo e coordenado que tem como objetivo final a formação de um tecido de estrutura e função semelhantes à da pele lesionada.

Como citado no item 3.1, este processo pode ser subdividido em três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelação (ISAAC *et al.*, 2010).

3.2.1 Fase inflamatória

A fase inflamatória ocorre imediatamente após o dano tecidual. Após uma lesão, várias vias biológicas são ativadas, entre elas: a cascata de coagulação, que previne perdas contínuas de sangue; e o sistema imunológico/inflamatório, que previne a infecção do tecido exposto (GURTNER *et al.*, 2008).

Inicialmente a lesão tissular induz dano vascular com hemorragia local tendo como consequência a imediata resposta inflamatória traduzida pelos sinais clássicos de inflamação, como calor, rubor e edema. O colágeno da matriz extracelular (MEC) fica exposto permitindo a hemóstase e posterior infiltração celular de leucócitos, neutrófilos e macrófagos no local da lesão, à partir de mediadores químicos e fatores de crescimento, que serão necessários para o início do reparo e regeneração da ferida (LAUREANO e RODRIGUES, 2011).

3.2.2 Fase proliferativa

É constituída por quatro etapas fundamentais: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Nesta fase se inicia a reconstrução da derme que se caracteriza pela formação do tecido de granulação, com posterior crescimento de novos vasos pré-existentes ao bordo da ferida, representado pela angiogênese (MIRANDA, 2016; LAUREANO e RODRIGUES, 2011).

A epitelização ocorre precocemente: com a membrana basal lesionada, as células epiteliais das bordas das feridas começam a proliferar na tentativa de reestabelecer a barreira protetora. A angiogênese é estimulada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ocorrendo a migração de células endoteliais e formação de capilares, fundamental para uma cicatrização adequada. A parte final da fase proliferativa é a formação do tecido de granulação, sendo os fibroblastos e as células endoteliais as principais células envolvidas na fase proliferativa (BALBINO, PEREIRA e CURI, 2005).

Os fibroblastos dos tecidos vizinhos migram para a ferida, sendo o fator de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), o fator mais importante para proliferação e ativação dos mesmos. O processo de proliferação dos fibroblastos na região mais superficial da ferida e a atividade sintética de colágeno é denominado de fibroplasia. Aparentemente essa proliferação é articulada pelos macrófagos, em um modelo contrarregulatório, com estimulação direta pelo fator de crescimento derivado do macrófago e pela interleucina-1 (OLIVEIRA e DIAS, 2012).

Os fibroblastos são encontrados por volta do terceiro dia após a queimadura, estes, se multiplicam e secretam componentes proteicos do tecido cicatricial, sucedendo a proliferação

vascular e a formação do tecido de granulação para reparação do tecido conjuntivo e do epitélio (GIRARDI, 2005).

3.2.3 Fase de remodelação

É constituída pela maturação e remodelação da matriz extracelular, tendo como característica mais marcante a acelerada deposição de colágeno na região da ferida, enfatizando assim a importância dos sinalizadores que, de alguma forma, exercem influência sobre os fibroblastos (BALBINO, PEREIRA e CURI, 2005). O colágeno é uma proteína insolúvel presente no organismo que promove o suporte e a sustentação dos tecidos e é considerado o principal constituinte da reparação tissular (WIECHERS, 2015).

Inicialmente as moléculas de colágeno são secretadas como pró-colágeno solúvel pelos fibroblastos, para então iniciar-se o processo de fibrogênese (produção de colágeno). O pró-colágeno, após sofrer hidroxilações e glicosilações no retículo endoplasmático rugoso e ser liberado em meio extracelular, tem seus domínios pró-peptídicos clivados formando assim o tropocolágeno. Este último forma as fibrilas, que em conjunto formarão as fibras de colágenos (Figura 1), uma cadeia peptídica dos aminoácidos prolina, lisina, hidroxiprolina, hidroxiprolina, glicina e alanina, que proporcionam resistência e elasticidade (SILVA e PENNA, 2012).

A hidroxiprolina, um dos aminoácidos presentes no colágeno, é originada respectivamente da hidroxilação da prolina e da lisina, e auxilia no aumento da produção de fibroblastos, principal produtor de colágeno. Estudos mostram que a hidroxiprolina participa da estabilização da hélice tripla do colágeno onde defeitos podem refletir na desorganização da mesma e conseqüentemente de todo colágeno (FRANZEN, SANTOS e ZANCANARO, 2013).

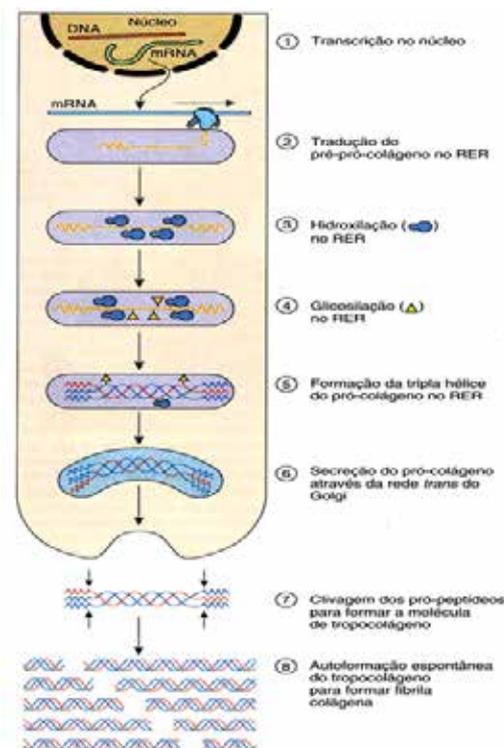
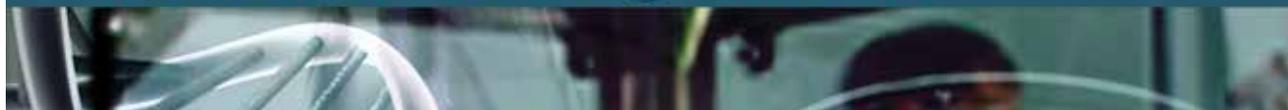


Fig.1- Representação esquemática da síntese de colágeno.
 FONTE: Duarte, 2011



3.3 Tilápia do Nilo

A tilápia é um peixe de água doce de origem do continente Africano. O gênero *Oreochromis niloticus* foi introduzido no Brasil pela primeira vez pelo Departamento Nacional De Obras Contra a Seca, que inseriu exemplares da espécie nos reservatórios públicos da Região do Nordeste (OLIVEIRA *et al.*, 2007), se expandindo rapidamente devido sua alta taxa de reprodução e fácil cultivo (YASUÍ, 2007).

O Brasil apresenta uma extensa bacia hidrográfica que lhe confere um grande potencial para aquacultura, atividade zootécnica realizada por pequenos e médios produtores que surge como atividade econômica alternativa e viável (ATTAYDE *et al.*, 2007).

Da produção total de peixes no Brasil, a tilápia do Nilo representa 45,4% o que equivale a 68 mil toneladas, com uma taxa de crescimento de produção entre 2005 e 2015 de 223% (MIRANDA *et al.*, 2018). Sabendo que apenas 33% do pescado é aproveitado em forma de filé, um dos principais problemas é o descarte dos resíduos gerados, que quando realizado de forma incorreta, desenvolve um problema sanitário e ambiental, tanto para os produtores quanto para as indústrias do local (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

3.4 Peles de tilápia do Nilo como curativo biológico oclusivo.

Em 2011 o médico pernambucano, cirurgião plástico Marcelo Borges teve a ideia de utilizar a pele da tilápia no tratamento das queimaduras após uma reportagem que revelava que apenas 1% deste subproduto era empregado no artesanato, evidenciando o atual desperdício do material. Três anos depois Borges compartilhou essa ideia com o cirurgião plástico cearense Edemar Maciel, que o convidou para realizarem estudos no Ceará e viabilizar a possível técnica. O pesquisador Odorico Moraes, diretor presidente do núcleo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos (NPDM), na universidade federal do ceara (UFC), entrou para a pesquisa com o desafio de desenvolver o produto. Por fim o cirurgião plástico Nelson Piccolo, foi convidado para compor a equipe juntamente a coordenação do trabalho. O registro de patente foi feito no Brasil, no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), sob o número BR 10 2015 021435 9. Os resultados destes estudos têm gerado uma produção científica de grande valor, um curativo biológico oclusivo eficaz, seguro e de baixo custo, produzido a partir de um subproduto que seria descartado (LIMA-JÚNIOR, 2017).

Embora haja uma literatura escassa em relação a eficácia da pele de tilápia em tratamento de queimados, os artigos encontrados relatam que, após a utilização da pele do animal, observou-se um padrão de cicatrização diferente dos tratamentos convencionais (curativos sintéticos a partir de sulfadiazina de prata 1% e gaze), devido sua capacidade de obstruir a ferida, diminuindo a formação de exsudato e evitando a formação de crostas, o que propiciaria o crescimento de bactérias (LIMA-JUNIOR *et al.*, 2017).

Sabe-se que, materiais biológicos necessitam de estudos de validação para serem usados como curativos, e esta é uma das razões pelas quais diversas pesquisas vêm sendo realizadas

visando a utilização da pele de tilápia do Nilo como curativo biológico oclusivo para pacientes vítimas de queimaduras. Estudos recentes discorrem do uso da pele de tilápia do Nilo como um tratamento inovador, sugerido como um potencial xenoenxerto para queimaduras, com resultados notáveis, como os apresentados na figura 2, demonstrando-se extremamente eficaz com impactos financeiros e sociais significativos para o sistema único de saúde (LIMA-JÚNIO *et al.*, 2019).

Antes de tratada, a pele do animal pode conter microrganismos patogênicos que possibilitariam infecções. Para que possa ser usada de forma segura, a pele de tilápia deve ser submetida a um processo de esterilização, utilizando técnicas que não alterem suas propriedades como a descontaminação por: clorexidina a 2%, glicerol (em maior concentração) e irradiação (gama cobalto 60). Testes microbiológicos para fungos e bactérias devem ser realizados para garantir a segurança de seu uso em seres humanos (MIRANDA e BRANDT, 2019).



Fig. 2 - Lesão por queimadura antes, durante e após aplicação da pele de tilápia. (A) Queimaduras profundas parciais de espessura no membro superior esquerdo, após a limpeza da lesão. (B) Aparência do membro superior esquerdo após a aplicação peles de tilápia do Nilo. (C) Aparência do curativo no sexto dia de tratamento. Foi detectada boa aderência do da pele da tilápia ao leito da ferida. (D) Aparência da lesão do membro superior esquerdo após a remoção da pele da tilápia do Nilo, sendo necessário um total de 17 dias para a reepitelização completa das queimaduras profundas parciais de espessura.

FONTE: (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2019).

Com base em análises histológicas, histoquímicas e testes de trações, ficaram comprovados que a pele de tilápia é constituída por um epitélio pavimentoso estratificado com uma ampla camada de colágeno, ator fundamental no processo de regeneração da pele. Já na derme mais profunda foram encontradas espessas fibras colágenas compactadas, dispostas de forma paralela e transversais, perpendiculares à superfície da pele, apresentando boa aderência e resultados satisfatórios quando utilizadas em tratamento de pacientes com queimaduras de segundo e terceiro grau (ALVES *et al.*, 2015).

Segundo um estudo realizado por Hu e colaboradores, em 2017, a partir do método de separação de compostos em solução pela técnica de *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), identificou-se na pele da Tilápia do Nilo a presença de peptídeos de colágeno marinho (PCMs), fundamentais para a regeneração tissular (Tabela 1).

Tabela 1. Composição e conteúdo de aminoácidos dos peptídeos de colágeno marinho (PCMs).

Aminoácidos	Contém (g /100 g)	Resíduos por 1000 resíduos totais de aminoácidos
Ácido aspártico	5,53	48
Treonina	2,67	25
Serine	3,17	34
Ácido glutâmico	9,4	81
Glicina	20,92	317

Alanina	9,23	118
Valine	2,17	22
Metionina	1,33	10
Isoleucina	1,33	11
Leucina	3,18	27
Tirosina	0,74	6
Fenilalanina	2,17	15
Histidina	1,01	8
Lisina	3,33	26
Arginina	7,96	52
Proline	11,32	111
Prolina hidroxí	10,28	89
Total	95,74	1000

Aminoácidos essenciais.

FONTE: Hu *et al.*, 2019

Ensaio realizado *in vitro* demonstram que, durante o processo de cicatrização, os PCMs da pele de tilápia do Nilo são extremamente eficazes no tratamento das queimaduras (Figura 3). Os PCMs da pele de tilápia do Nilo aceleraram o processo de cicatrização, reduzindo a inflamação, facilitando a proliferação de células epiteliais, células endoteliais e fibroblastos, confirmando assim a eficácia deste tipo de procedimento para o tratamento de pacientes queimados (HU *et al.*, 2017).

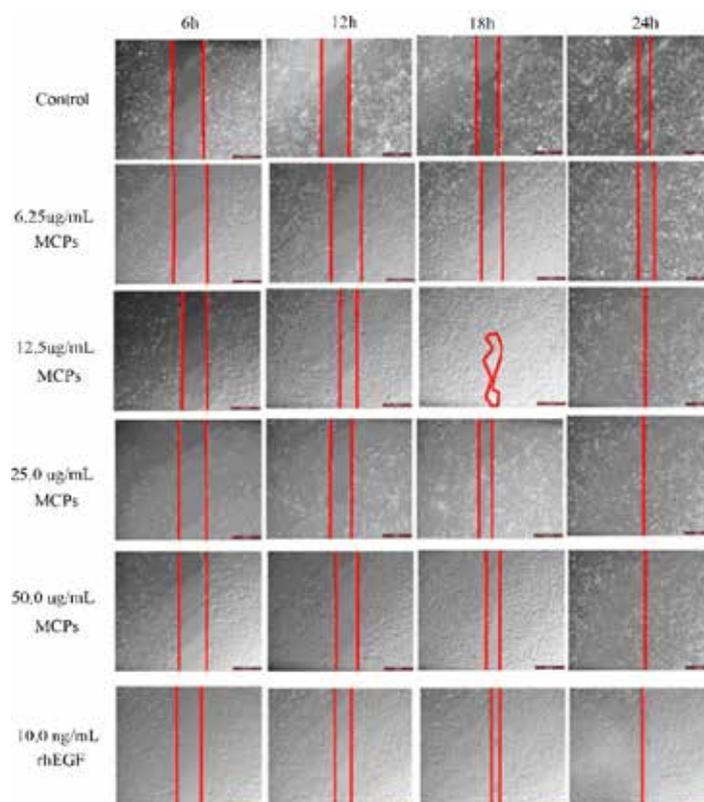


Fig.3 - Efeitos de peptídeos de colágeno marinho (PCMs) da pele da tilápia no fechamento de arranhões *in vitro*, em diferentes concentrações, Controle negativo - control, Testes: 6,25ug/mL PCMs, 12,5ug/mL PCMs, 25,0ug/mL PCMs, 50,0ug/mL PCMs, Controle positivo - 10,0ng/mL rhEGF (fator de crescimento epidérmico humano recombinante), avaliados em diferentes tempos (6, 12, 18 e 24h). Barra de escala:100 µm.

FONTE: HU *et al.*, 2017

3.5 Proposta de síntese de creme para tratamento de queimaduras a base de biomoléculas presentes em pele de tilápia

Apesar da diversidade de produtos ofertados pelo mercado para prevenção de infecções e para a oclusão de ferimentos, poucos deles são capazes de otimizar a cicatrização de ferimentos oriundos de queimaduras. Deste modo, como continuidade deste projeto, propõe-se o desenvolvimento de um creme, sintetizado a partir da própria pele de tilápia, o qual conteria suas biomoléculas que contribuem nas fases proliferativas e de remodelação da regeneração tissular. Como na grande maioria dos casos, proteínas já sintetizadas não são absorvidas pelas células, devido ao seu tamanho, carga elétrica e/ou polaridade. Em forma de creme, as biomoléculas, como os aminoácidos e pequenos peptídeos presentes na pele do animal, se encontrariam biodisponíveis, otimizando assim sua absorção pela pele afetada pela queimadura. Além da possível eficácia na regeneração tissular, a confecção de um segundo produto à base de pele de tilápia contribuiria de forma eficaz num uso otimizado dos resíduos gerados após o aproveitamento da carne do peixe.

Para melhor compreendermos os efeitos dos componentes presentes na pele de tilápia, inicialmente, testes *in vitro* fazem-se necessários, para assim, posteriormente e com maior segurança, realizar-se os testes *in vivo*. A fim de obter-se a composição do creme, algumas etapas deveriam ser realizadas. Inicialmente a pele de tilápia passaria por uma etapa de digestão, para dismantelar o tecido obtendo-se apenas as células que o compõe. Tal procedimento poderia ser realizado utilizando enzimas, como a papaína, ou ácidos fracos. Uma vez as células dissociadas, usaria-se um tampão de lise celular fraco, tais como *Triton X100*, permitindo o rompimento da membrana celular, mas guardando a integridade das biomoléculas. O material oriundo da lise celular seria analisado e triado via cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), confirmando a constituição da pele da tilápia e assim os resultados obtidos por Hu em 2017. Uma vez as biomoléculas isoladas, testes *in vitro* para as biomoléculas individuais, assim como para o *cocktail* de biomoléculas, seriam realizados. Estes testes se interessariam não somente às moléculas capazes de potencializar a recuperação tissular mas também à qual concentração eles devem se encontrar para que efeitos sejam observados. Entre estes testes *in vitro* estariam o teste *Scratch*, afim de se observar os efeitos sobre a regeneração do tapete celular; testes para quantificação de colágeno, via *Western Blot* e imunomarcagem, afim de verificar-se a capacidade da biomolécula/conjunto de biomoléculas a induzir um aumento na produção de fibras de colágeno; testes de viabilidade celular e indução da apoptose, utilizando para isso iodeto de propídeo e marcagem da annexina V, sendo analisado em seguida com a ajuda de um citômetro de fluxo. Após este teste *in vitro*, testes *in vivo* seriam realizados, com as amostras mais promissoras, para análise da cicatrização e toxicidade. Esta abordagem inicial *in vitro* é fundamental, pois nos fornece uma base de dados importantes antes de realizarmos os experimentos *in vivo*, o que está em consonância com o conceito dos 3R's: *Reduce*, onde visa-se reduzir o número de amostras vivas utilizadas; *Replace*, substituindo ratos e camundongos por animais menos complexos, se possível; e *Refine*, fornecendo o máximo de conforto possível para os animais utilizados nos experimentos.

Conclusão

As queimaduras são consideradas um fator preocupante para saúde pública da população, sendo identificadas como uma das causas mais frequentes de mortalidade mundial. Quanto maior a extensão da lesão maior o dano tecidual e consequência sistêmica local. A regeneração tissular é um processo extremamente complexo que ocorre em busca da formação de um tecido de função e estrutura semelhante à da pele lesionada.

O uso da pele de tilápia do Nilo como curativo biológico oclusivo tem se mostrado eficaz no tratamento de vítimas de queimaduras. Uma das razões desta eficácia é a compatibilidade da pele da tilápia a pele humana, o que lhe confere aderência ao leito das feridas, acarretando um ambiente de cicatrização úmido sem perdas hidroeletrólíticas significativas, evitando desidratação e possível contaminação.

Atualmente, sabe-se que a pele da tilápia possui uma elevada concentração de colágeno e biomoléculas que de certa forma, quando degradadas e absorvidas, interferem positivamente no processo de cicatrização.

Diante do exposto, esta revisão enfatiza a necessidade de estudos e ensaios que contribuam com a compreensão, à níveis moleculares, das biomoléculas presentes na pele da tilápia do Nilo capazes de otimizar a regeneração de lesões tissulares. O uso da pele da tilápia do Nilo em unidades únicas de saúde se apresenta como uma técnica altamente promissora pois possibilitaria uma importante diminuição nos custos dos tratamentos, uma melhoria no tempo médio de cicatrização e uma diminuição nos riscos de infecção apresentados durante o processo de troca dos curativos.

Referências

- ALVES, A. P. N. N., VERDE, M. E. Q. L., JÚNIOR, A. E. C. F., SILVA, P. G. B., FEITOSA, V. P., LIMA JÚNIOR, E. M., MIRANDA, M. J. B. D., FILHO, M. O. D. M. Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo. *Rev. Bras. de Queimaduras*, v. 14, n. 3, p. 203-10, 2015.
- ATTAYDE, J. L., OKUN, N., BRASIL, J., MENEZES, R., e MESQUITA, P. Impacts of the nile tilapia (*oreochromis niloticus*) introduction on the trophic structure of the aquatic ecosystems of the caatinga biome. *Oecologia Australis*, v. 11, n. 3, p. 450-461, 2007.
- BALBINO, C. A., PEREIRA, L. M., e CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Rev. Bras. de ciências farmacêuticas*, v. 41, n. 1, p. 27-51, 2005.
- BATISTA, B. D. F. C., e CORDOVIL, P. B. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. *Rev. Bras. de Queimaduras*, v. 11, n. 4, p. 246-250, 2012.
- CARLUCCI, V. D. D. S., ROSSI, L. A., FICHER, A. M. F. T., FERREIRA, E e CARVALHO, E. C. A. D. Experiência da queimadura na perspectiva do paciente. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 41, n. 1, p. 21-28, 2007.
- CRUZ, B.F., CORDOVIL, P.B.L., BATISTA, K. N. M. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. *Rer.Bras. de Queimaduras*, v. 11, n. 4, p. 246-250, 2012.

DALMEDICO, M. M., MEIER, M. J., FELIX, J. V. C., POTT, F. S., PETZ F. DE F. C., e SANTOS, M. C. Hyaluronic acid covers in burn treatment: a systematic review. *Rev. esc. enferm. USP*, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 522-528, 2016.

ENÉAS, F., ROSEMEIRE, L., LÍDIA A. R., e DENISE A. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. *Rev. esc. enferm. USP*, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 44-51, 2003.

FRANCO, D., e GONÇALVES, L. F. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. *RevColBrasCir*, 35(3), 203-6, 2008.

FRANZEN, J. M., SANTOS, J. M. S. R. D., e ZANCANARO, V. Colágeno: uma abordagem para a estética. *Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde*, v. 2, n. 2, p. 49-61, 2013.

GIRARDI, R. C. G. Comportamento de matrizes de colágeno utilizadas no tratamento de feridas planas induzidas em pele de rato. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, p 1-101, 2005.

GURTNER, G. C., WERNER, S., BARRANDON, Y., LONGAKER M. T. Wound repair and regeneration. *Nature*, v. 453, n. 7193, p. 314-321, 2008.

HU, Z., YANG, P., ZHOU, C., LI, S., HONG, P. Marine collagen peptides from the skin of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*): Characterization and wound healing evaluation. *Marine drugs*, v. 15, n. 4, p. 102, 2017.

ISAAC, C., LADEIRA, P. R. S. D., RÊGO, F. M. P., ALDUNATE, J. C. B., TUTIHASHI, R. M. C., e FERREIRA, M. C. Alterações no processo de reparo fisiológico. *Rev. Bras. Queimaduras*, v. 10, n. 2, p. 61-5, 2011.

ISAAC, C., LADEIRA, P. R. S. D., RÊGO, F. M. P. D., ALDUNATE, J. C. B., e FERREIRA, M. C. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Revista de Medicina*, v. 89, n. 3-4, p. 125-131, 2010.

LATENSER, B. A. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Critical care medicine*, v. 37, n. 10, p. 2819-2826, 2009.

LAUREANO, A., e RODRIGUES, A. M. Cicatrização de feridas. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, p. 355-367, 2011.

LIMA-JÚNIOR, 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. v. 16, n. 1, p. 10-7, 2017.

LIMA-JÚNIOR, E. M., FILHO, M. O. D. M., COSTA, B. A., FECHINE, F. V., MORAES, M. E. A. D., SILVA-JUNIOR, F. R., SOARES, M. F. A. D. N., ROCHA, M. B. V., 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. 2019, n. 6, p. rjz181, 2019.

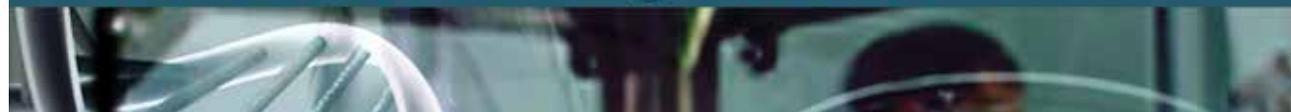
LIMA-JÚNIOR, E. M., FILHO, M. O. D. M., FORTE, A. J., COSTA, B. A., FECHINE, F. V., ALVES, A. P. N. N., MORAES, M. E. A. D., ROCHA, M. B. S., JÚNIOR, F. R. S., SOARES, M. F. A. D. N. S., BEZERRA, A. N., MARTINS, C. B. M., MATHOR, M. B. Pediatric Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft for Superficial Partial-Thickness Wounds: A Pilot Study. *Journal of Burn Care & Research*, 2019.

MACEDO, K. C. S. D., ROSA, C. S., MACEDO, K. C. S. D., CASTRO, C. Fatores de risco da sepse em pacientes queimados. P. 1-5, 2005.

MAGNANI D. M., SASSI F. C., VANA L. P. M., ANDRADE C. R. F. DE. Correlação entre escalas de avaliação da cicatrização e as alterações miofuncionais orofaciais em pacientes com queimaduras de cabeça e pescoço. *CoDAS*, São Paulo, v. 31, n. 5, 2019.

MIRANDA, M. J. B. D., e BRANDT, C. T. Xenoenxerto (pele da Tilápia-do-Nilo) e hidrofibra com prata no tratamento das queimaduras de II grau em adultos. *Rev. bras. cir. plást*, v. 34, n. 1, p. 79-85, 2019.

MIRANDA, J. T. D. Influência do enxerto de pele humana irradiada na regeneração tecidual de camundongos



nude. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, p 1-80, 2016.

MIRANDA, M. J. B. D. Viabilidade da pele de Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico no tratamento de queimaduras. *Anais da faculdade de medicina de olinda*, v. 1, n. 1, p. 49-52, 2018.

OLIVEIRA I. V. P. D. M., DIAS R. V. DA C. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. *Acta Veterinaria Brasílica*, v. 6, n. 4, p. 267-271, 2012.

OLIVEIRA, M. D., PIMENTA, M. E. S. G., CAMARGO, A. D. S., FIORINI, J. E., e PIMENTA, C. J. Silagem de resíduos da filetagem de tilápia do nilo (*Oreochromis niloticus*), com ácido fórmico, análise bromatológica, físico-química e microbiológica. *Ciência e Agrotecnologia*, v. 30, n. 6, p. 121-223, 2006.

OLIVEIRA, E. G., SANTOS, F. D S., PEREIRA, A. M. L., e LIMA, C. B. Produção de tilápia: mercado, espécie, biologia e recría. *Embrapa Meio-Norte-Circular Técnica*, p 1-12, 2007.

RAGONHA, A. C. O., FERREIRA, E., ANDRADE, De A., ROSSI, L. A. Avaliação microbiológica de coberturas com sulfadiazina de prata a 1%, utilizadas em queimaduras. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. vol.13, n.4, 2005.

ROSSI, L. A., MENEZEZ, M. A. J., GONÇALVES, N., CIOFI-SILVA, C. L., FARINA-JUNIOR, J. A., e STUCHI, R. A. G. Cuidados locais com as feridas das queimaduras. *Revista Brasileira de Queimaduras*, v. 9, n. 2, p. 54-59, 2010.

SIMÃO, T. S., PITOL, D. N., MÁXIMO, F. R., MATTAR, C. A., e FAIWICHOW, L. Uso de matriz dérmica bovina no tratamento de contraturas pós-queimaduras de membros superiores. *Rev. bras. Queimaduras*, v. 11, n. 3, p. 142-145, 2012.

SILVA, T. F. D., e PENNA, A. L. B. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, p. 530-539, 2012.

SILVA, V. C. C. O efeito do laser de baixa potência (658 nm) na reparação tecidual de queimaduras de terceiro grau em ratos. Tese de Doutorado. *Dissertation Vale of the Paraíba University*, p. 1-51 2006.

TAVARES, W. D. S., e SILVA, R. S. D. Curativos utilizados no tratamento de queimaduras: uma revisão integrativa. *Rev.Bras. Queimaduras*, 14(4), p. 300-6, 2015.

TIZATTO, V. F., CARRER, T., e SCHUSTER, R. C. Efeitos da Terapia por Indução de Colágeno na qualidade de cicatrizes de queimaduras □Relato de caso. *Rev.Bras. Queimaduras*, v. 14, n. 1, p. 49-53, 2015.

WIECHERS, J. W. Ativos absorvíveis para Preenchimento Cutâneo: Estado d.rte. vol 24, p. 1-6 2015.

YASUI, G. S., Variação temporal da motilidade espermática da tilápia do Nilo em amostras refrigeradas e ativadas. Tese de Doutorado. Dissertação de mestrado em produção animal. Campos dos Goytacazes (RJ): Universidade Estadual do Norte Fluminense, p. 1-63, 2007.