

Úlceras de córnea em cães - tratamento com o polímero sintético PBAT

Corneal Ulcers in Dogs - Treatment with the Synthetic Polymer PBAT

Giovanna Giuffrida Rodrigues¹, Aline Cardoso Pereira¹, Marcela Fernanda Moretti¹,
Alessandra de Almeida Lucas², Rosário Elida Suman Bretas² & Alexandre Lima de Andrade¹

ABSTRACT

Background: Ulcerative keratitis is a common condition in dogs that, if untreated, can cause dog's loss of vision. The use of natural or synthetic polymer-based membranes has become a feasible alternative for the treatment of this injury due to their biodegradability, sustentability, non-toxicity and excellent mechanical properties as good resistance to impact and flexibility, being able to be used for medical appliances. This work aimed at evaluating the clinical effect of the poly (butylene-adipate-co-terephthalate) (PBAT) and thermoplastic starch (TPS) membrane as synthetic graft in lamellar keratoplasty technique for the treatment of corneal ulcer in dogs.

Materials, Methods & Results: This study included 6 dogs that, after pre-surgery exams, were underwent to lamellar keratoplasty with application of PBAT/TPS membrane on the injured site. They were undergone to ophthalmological exams before the surgery (M0) as well as in the 3rd, 7th, 15th and 30th postoperative days (M3, M7, M15 and M30, respectively). Postoperative evaluations showed that blepharospasm was mild till M3, becoming absent in M30; while ocular secretion was slightly present till M7, being absent since then. Conjunctival hyperemia was intense in M0, diminishing gradually till M15. Clinical signs of corneal vascularization were observed from M7, becoming remarkably intense in M15. After membrane removal, corneal cicatrization was observed as well as the integrity of eye bulb's structure.

Discussion: The clinical evolution of the animals submitted to the treatment with the membrane of PBAT/TPS was similar to that reported by already established techniques, such as: free conjunctival graft and pediculated or with use of sardine scale and preserved renal capsule. In both, there was good corneal healing and there were no lesions of collagenolytic pattern (melting type), no clinical signs of membrane extrusion. The preference for the use of the PBAT/TPS membrane in the ratio 60:40 was due to the fact that it has a more malleable texture, that would be more comfortable in the eyes of the animals included in the study, in addition to being used in the clinical treatment of other conditions. In addition, the proportion of TPS added to PBAT (40:60) was based on the best results regarding costs, performance and biodegradability, since the tensile strength of TPS remains stable at concentrations lower than 10% and higher than 30%. For the application of the membrane, a continuous suture pattern was used, sometimes interrupted, varying according to its accommodation in the ulcer bed and curvature of the cornea. Among the parameters evaluated are corneal vascularization, which, all cases, increased and reached its peak in M15, allowing to infer that the presence of the membrane exerts a chronic local inflammatory stimulus, which coincides with the peak of angiogenic stimulation of the cornea in the patients included in the study. Blepharospasm, although present, was considered mild until the third day of evaluation, becoming absent until the end of clinical observation (M30). The conjunctival hyperemia observed is common in acute conjunctivitis, so its occurrence was already expected with the surgical procedure. The predominance of mucoid secretion found in these patients was probably due to conjunctival inflammatory process associated with the severity of ulcers and underlying diseases, which triggered the stimulation of goblet cells. With the correction of these occurrences during the membrane placement procedure, the secretion was over. So, it is possible to conclude that PBAT/TPS membrane is a feasible therapeutic alternative for corneal ulcer treatment in animals.

Keywords: keratoplasty, synthetic polymers, ulcerative keratitis, dogs.

Descritores: ceratoplastia, polímeros sintéticos, ceratite ulcerativa, cães.

DOI: 10.22456/1679-9216.136133

Received: 14 November 2023

Accepted: 1 March 2024

Published: 29 March 2024

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba (FMVA), Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Araçatuba, SP, Brazil. ²Departamento de Engenharia de Materiais do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP. CORRESPONDENCE: A.L. Andrade [al.andrade@unesp.br]. Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal - FMVA - Unesp. Rua Clóvis Pestana n. 793. CEP 16050-680 Araçatuba, SP, Brazil.

INTRODUÇÃO

As ceratites ulcerativas são elencadas como as afecções oculares mais frequentes em cães. Compreendem lesões em que há perda do epitélio corneano e partes variáveis do estroma e consideradas uma emergência oftálmica [10,15]. Além da terapia clínica [11,28], as úlceras intermediárias, profundas e perfuradas requerem tratamento microcirúrgico [18]. O enxerto de membranas biológicas é uma alternativa terapêutica viável e amplamente utilizada para solucionar esta ocorrência oftálmica [2,20,22,23,25,26]. Alternativamente, estudos em engenharia tecidual têm utilizado polímeros naturais ou sintéticos em aplicações médicas devido à biodegradabilidade e boa performance para uso quando o enxerto conjuntival é contra-indicado (infecção bacteriana conjuntival associada) [11,33].

O poli[butileno adipato-co-tereftalato] (PBAT) é um copolímero alifático-aromático constituído por monômeros de 1,4-butanol, ácido adípico e ácido tereftálico [5]. É utilizado em situações médicas, como em implantes ósseos, uma vez que não apresentam potencial citotoxicidade sobre osteoblastos e fibroblastos [8]. O amido termoplástico (TPS) é um composto proveniente do processamento do amido na presença de plastificantes, como glicerol e/ou água [34]. A mistura do amido com polímeros sintéticos biodegradáveis potencializa sua velocidade de biodegradação e reduz seu custo de produção, visto que são relativamente mais caros que outros polímeros sintéticos convencionais não-biodegradáveis [30].

Sendo assim, este trabalho objetivou avaliar clinicamente os efeitos da membrana de PBAT/TPS como enxerto sintético na técnica de ceratoplastia lamelar ou penetrante total para o tratamento de úlceras da córnea profundas e/ou complicadas em cães.

MATERIAIS E MÉTODOS

Obtenção das membranas de PBAT/TPS

As membranas foram gentilmente cedidas pelo Laboratório de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Sua produção se deu na forma de folhas, com proporção de PBAT:TPS de 60:40 [6,7] sendo, posteriormente, recortadas em fragmentos de 1x1cm que, então, foram esterilizadas por radiação gama, na faixa de 10 a 30Gy (Figura 1).



Figura 1. Membrana de PBAT/TPS: folha íntegra (à esquerda) e recortada em fragmentos de 1cm², embaladas individualmente e esterilizadas com radiação gama, na faixa de 10 a 30 Gy (à direita).

Seleção dos animais para o estudo

A triagem dos animais ocorreu no Serviço de Oftalmologia Veterinária do Hospital Veterinário Luiz Quintiliano de Oliveira, da Faculdade de Medicina Veterinária (Universidade Estadual Paulista - UNESP/Araçatuba). Os cuidados bioéticos foram conduzidos de acordo com os padrões da Association for Research in Vision and Ophthalmology - ARVO (National Institutes of Health Publications No 85-23: Revised 1985).

A participação deles no estudo foi permitida pela assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por parte de seus tutores, tendo como único critério de inclusão animais portadores de úlcera de córnea espontânea submetidos ou não à tratamento clínico oftalmológico anterior. Posteriormente, os animais selecionados foram submetidos a avaliações pré-cirúrgicas, incluindo exame físico e oftalmológico de rotina, com teste lacrimal de Schirmer-I¹, tonometria de aplanção², Tono-pen® XL¹ biomicroscopia com lâmpada de fenda³ e teste de tingimento com fluoresceína¹, além de hemograma completo, sorologia para leishmaniose, contagem total de plaquetas e provas de função renal e hepática. A partir do 1º atendimento, estabeleceu-se um protocolo de tratamento contando com o uso diário de colírios à base de tobramicina⁴ [Tobrex®, 1 gota, a cada 3 h, 20 dias], diclofenaco sódico⁵ [Still® - 1 gota, BID, 20 dias], sulfato de atropina⁵ [Atropina 0,5%® - 1 gota, BID, 3 dias] e, em casos de ceraconjuntivite seca, colírio de tacrolimus 0,03%⁶ [Tacrolimus 0,03% - 1 gota, QID, ininterruptamente].

Ceratoplastia lamelar com uso da membrana de PBAT/TPS

Os animais foram submetidos ao procedimento de ceratoplastia lamelar ou penetrante total, cujo protocolo anestésico instituído em todos os casos foi a base de acepromazina⁷ [Acepran® 0,2% - 0,02 mg/kg] e metadona⁸ [Mytedon® - 0,2 mg/kg] ambos IM, seguido de propofol⁸ [Propovan®] até efeito desejado que permitisse a entubação orotraquea e mantido sob efeito de anestesia geral inalatória com isoflurano⁸ [Isoforine®]. Ato contínuo, foi realizado bloqueador neuromuscular⁸ [Pancuron® - 0,075 a 0,3 mg/kg] para promoção de acinesia e centralização do bulbo do olho. Durante o procedimento cirúrgico, as membranas de PBAT/TPS foram recortadas de acordo com o diâmetro do defeito da lesão na córnea, abrangendo cerca de 2 mm além das bordas da lesão, sendo fixadas à córnea, por meio de sutura simples interrompida não perfurante total nas úlceras de maior diâmetro e padrão contínuo não perfurante total, nas úlceras de menor diâmetro. Em todos os casos foi utilizado o fio mononáilon 9-0⁹. É importante ressaltar que as causas de base da ulceração, solucionáveis cirurgicamente, foram corrigidas simultaneamente ao procedimento de aplicação da membrana. No pós-operatório, foi estabelecida a administração oral de cloridrato de tramadol¹⁰ [Tramal® - 3,0 mg/kg, QID, 5 dias], além do uso de colar elizabetano como forma de evitar a mutilação da região recém-operada. Aos 30 dias de pós-operatório, cada animal foi submetido ao procedimento de remoção da membrana, também sob efeito de anestesia geral de ultracurta duração com propofol⁸, descrita anteriormente.

Avaliação clínica pós-operatória dos animais

Os pacientes foram submetidos a avaliações físicas e oftalmológicas por 2 examinadores (estudo duplo-cego), que avaliaram os olhos operados no momento da consulta (M0), aos 3 (M3), 7 (M7), 15 (M15) e 30 (M30) dias de pós-operatório. Por se tratar de emergências oftálmicas, todos os animais incluídos foram operados até 1 dia após o 1º atendimento. Em todos eles, a aparência da evolução pós-operatória foi registrada por meio de fotografia, cujas imagens foram capturadas sob mesma distância focal da superfície da córnea. Em todos os casos, foram avaliados os seguintes parâmetros oftalmológicos: 1) Blefarospasmo, secreção ocular e hiperemia conjuntival (escore adotado: 0 - ausente; 1 - leve; 2 - moderado; 3 - intenso); 2) Vascularização corneana (escore adotado: 0 - Ausente; 1 - Até 2,0 mm do limbo; 2 - De 2,0 a 4,0 mm do limbo; 3 - De 4,0 a 6,0

mm do limbo; 4 - De 6,0 a 8,0 mm do limbo); 3) Opacidade corneal (escore adotado: 1 - Sim; 2 - Não); defeito epitelial, quemose, descemetocle, perfuração corneal e conjuntivalização (escore adotado: Sim ou Não). Foram realizados os testes: lacrimal de Schirmer-I¹, tonometria de aplanção², biomicroscopia com lâmpada de fenda³ e teste de tingimento pela fluoresceína¹.

Análise estatística

A análise descritiva foi obtida a partir da média dos dados coletados pelos 2 examinadores, com o cálculo de parâmetros como porcentagem, média e mediana.

RESULTADOS

Neste estudo participaram 6 cães, predominando a raça ShihTzu (67%), seguida de Boxer (16,5%) e Poodle (16,5%). A mediana de idade dos pacientes foi de 24 meses e a idade média de 31,8 meses, sendo a menor e a maior idades de 11 a 60 meses, respectivamente. A ocorrência de úlceras foi maior em machos (83,3%), apesar de o sexo do animal não representar um fator predisponente à doença.

Dentre as causas das lesões (Tabela 1), a mais comum foi a ceratoconjuntivite seca (50%), seguida de entrópio (33,3%) e distiquíase (33,3%). Quanto aos tipos de ulcerações observadas, os casos de perfuração corneal foram os mais abundantes (50%), seguidos de descemetocle (33%) e de úlcera profunda (16,7%).

Os resultados das análises de blefarospasmo, secreção ocular, hiperemia conjuntival, vascularização corneal realizadas entre M0 e M30 encontram-se descritos nos gráficos presentes na Figura 2. O blefarospasmo foi leve até o 3º dia, sendo ausente até o final da avaliação clínica. Já a secreção ocular foi leve até o 7º dia e ausente a partir de então, sendo predominantemente do tipo mucoso. A hiperemia conjuntival foi intensa em M0, extinguindo-se progressivamente até M15. A partir de M7, pôde-se observar clinicamente sinais de vascularização corneal, que se tornou intensa em M15 e moderada em M30. Com exceção da opacidade corneal, os demais parâmetros (defeito epitelial, quemose, descemetocle, perfuração corneal e conjuntivalização) estiveram ausentes em todos os casos. Em M30, após remoção da membrana, observou-se cicatrização corneal (comprovada pelo teste de tingimento pela fluoresceína) e manutenção da estrutura do bulbo ocular, embora fora observado leucoma cicatricial no leito da lesão em todos os casos, apontando para reparação tectônica satisfatória da córnea (Figura 3).

Tabela 1. Distribuição de animais incluídos no estudo quanto à raça, sexo, idade, causa da ceratite ulcerativa e tipo de ulceração.

Animal	Raça	Sexo	Idade (meses)	Causa da úlcera	Tipo de ulceração
1	Poodle	M	60	CCS e Trauma	Perfuração corneal
2	ShihTzu	M	48	CCS	Úlcera profunda
3	ShihTzu	M	24	Distiquíase	Perfuração corneal
4	ShihTzu	F	11	CCS, Distiquíase e Entrópico	Perfuração corneal
5	ShihTzu	M	24	Entrópico	Descemetocoele
6	Boxer	M	24	Trauma	Descemetocoele

Legenda: CCS=ceratoconjuntivite seca; M=macho; F=fêmea.

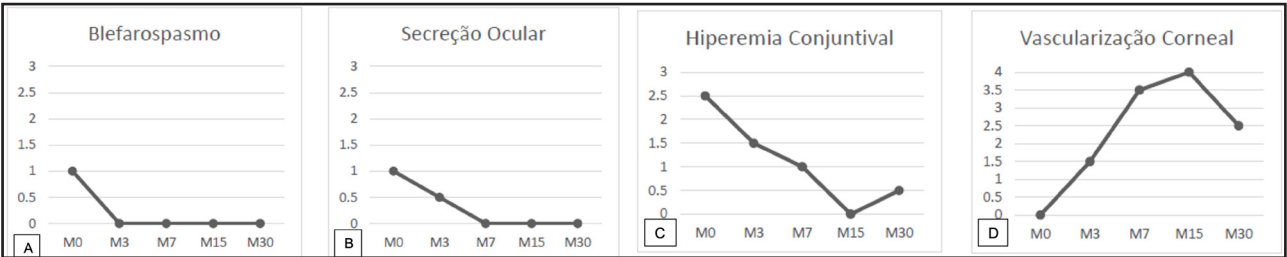


Figura 2. Perfis das avaliações dos parâmetros de blefarospasmo (A), secreção ocular (B), hiperemia conjuntival (C) e vascularização corneal (D) na primeira consulta (M0) e ao 3°, 7°, 15° e 30° dias de pós-operatório (M3, M7, M15 e M30) de 6 cães.

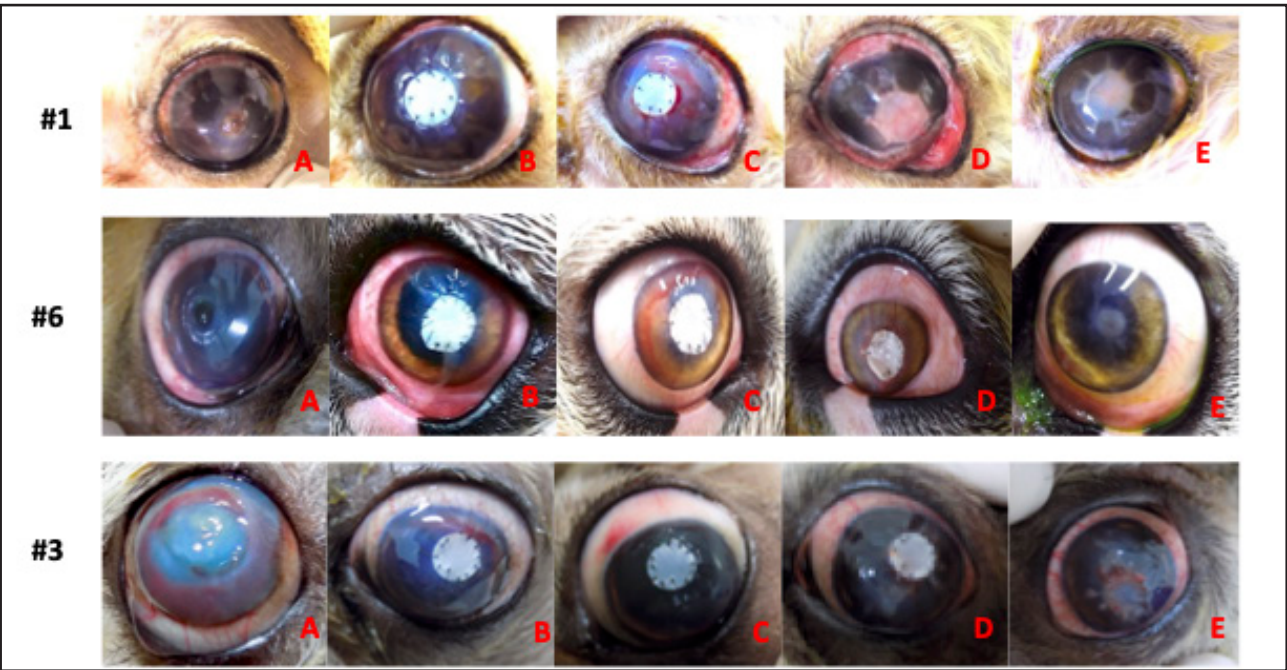


Figura 3. Imagem fotográfica da evolução pós-operatória com uso da membrana de PBAT/TPS no tratamento de úlcera de córnea profunda. Pacientes: #1, #6 e #3. A- Momento 0: pré-operatório. B- Aos 3 dias de pós-operatório. C- Aos 7 dias de pós-operatório: notar vascularização corneana perilímbica. D- Aos 15 dias de pós-operatório. E- Aos 30 dias de pós-operatório. Após remoção da membrana e sutura, observa-se nos 3 pacientes (#1, #6 e #3) leucoma cicatricial restrito à lesão tratada. Observa-se que nos casos #1 e #3, o leucoma é mais denso, por se tratar de úlceras perfuradas. No paciente #6, a cicatriz é menor e menos densa.

DISCUSSÃO

A preferência pelo uso da membrana de PBAT/TPS na proporção 60:40 se deu pelo fato de esta apresentar uma textura mais maleável, que seria mais confortável aos olhos dos animais incluídos no estudo, além dela ter sido utilizada no tratamento clínico de outras afecções [33]. Ademais, a proporção de TPS adicionada ao PBAT (40:60) baseou-se nos melhores resultados em relação a custos, performance e biodegradabilidade, pois a força tênsil do TPS se mantém estável em concentrações menores que 10% e maiores que 30%. Apesar da membrana apresentar consistência mais firme e textura menos flexível em relação às membranas biológicas, não houve empecilho em utilizá-la durante as manobras cirúrgicas de ceratoplastia lamelar ou penetrante.

Para a aplicação da membrana, empregou-se um padrão de sutura ora contínuo, ora interrompido, variando de acordo com sua acomodação no leito da úlcera e curvatura da córnea. As úlceras de menor diâmetro foram suturadas em um padrão simples contínuo ($n = 4$) e as de maior diâmetro, em um padrão simples interrompido ($n = 2$), ambas em padrão não perfurante total. Por se tratar de um material não utilizado anteriormente para essa finalidade, adotou-se o que é preceito na cirurgia oftalmológica moderna quando do emprego de membranas biológicas e enxertos autógenos [3,12,25,29], bem como a utilização dos fios sintéticos na sutura de membranas biológicas sobre a superfície ocular é favorável por se tratar de materiais pouco reativos; por isso o uso do fio de náilon cirúrgico 9-0.

Assim como neste estudo, a maior frequência de úlcera em cães da raça ShihTzu (67%) também foi observada por Packer *et al.* [22], que atribuíram este fato ao formato da cabeça de cães braquicéfalos, associado a uma abertura palpebral relativamente maior, pregas nasais proeminentes e exposição da esclera, que representam fatores de risco para ocorrência de úlceras corneais.

Em oftalmologia clínica, consideram-se como causas de úlcera corneana as anormalidades palpebrais, ciliares, ceratoconjuntivite seca e traumas [10,29]. Entre os participantes deste estudo, tais causas ocorreram de forma isolada ou associada e dentre elas, com destaque à ceratoconjuntivite seca. Os períodos admitidos para o estudo clínico foram adotados com base na evolução das fases clássicas da reparação

tecidual e em estudos da mesma natureza [9,10,29], permitindo avaliar adequadamente o comportamento da membrana sintética aplicada nos olhos dos cães, de acordo com os parâmetros adotados.

O blefarospasmo, embora presente, foi considerado leve até o 3º dia de avaliação, tornando-se ausente até o final da observação clínica (M30). Este sinal provavelmente esteja relacionado à estimulação das terminações nervosas do epitélio e estroma corneais pelo contato com uma membrana mais rígida e, também, pela presença dos fios de sutura junto à córnea, o que poderia sensibilizar as incisões palpebrais ou uveais [16,32]. O comportamento dos animais, que pareciam confortáveis com o implante da membrana já aos 3 dias de pós-operatório, reforçou tal conjectura.

O predomínio de secreção mucoide encontrada nestes pacientes foi provavelmente decorrente de processo inflamatório conjuntival associado à gravidade das úlceras e às doenças de base, que deflagraram o estímulo das células caliciformes, aumentando significativamente este tipo de secreção [9]. Com a correção destas ocorrências durante o procedimento de colocação da membrana, extinguiu-se a secreção.

A hiperemia conjuntival observada é comum em quadros conjuntivites agudas, surgindo rapidamente após um trauma ou exposição a alérgenos ou toxinas [35], portanto, sua ocorrência já era esperada com a realização do procedimento cirúrgico (Figura 3).

A vascularização corneana, apesar de benéfica nestes casos para a reparação cirúrgica, paradoxalmente, ela está diretamente relacionada à formação de cicatrizes que, dependendo a extensão, pode perturbar a visão devido à perda da sua transparência. Em todos os casos ela aumentou e atingiu seu pico em M15, permitindo inferir que a presença da membrana exerça estímulo inflamatório crônico local, o que coincide com o pico da estimulação angiogênica da córnea nos pacientes incluídos no estudo. A angiogênese é um processo com múltiplas etapas, controladas por fatores ativadores e inibidores, que são liberados quando um estímulo induz à mudança das células endoteliais de estado de quiescência para um fenótipo de replicação e invasão [15]. Como a córnea é uma estrutura avascular, era esperado que a colocação da membrana induziria à vascularização corneana, pois o mecanismo de cicatrização nesta estrutura é conduzido pela ação combinada de mediadores inflamatórios e de fatores de crescimento gerados posteriormente à injúria. Dentre

eles, destacam-se o fator de crescimento epidermal (EGF), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), o fator de crescimento de queratinócitos (KGF), neurotropinas (MGF), interleucinas (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) [17].

Atualmente, é inegável o papel do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) no processo de angiogênese. O VEGF pertence a um grupo de glicoproteínas diméricas, que inclui os fatores de crescimento placentário (PlGF), bem como VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e VEGF-F. Entre eles, o VEGF-A é o mais investigado, pois apresenta maior propriedade pró-angiogênica, permitindo o aparecimento de novos vasos [17]; já o VEGF-B é fracamente angiogênico, porém permite a persistência de vasos já existentes. Sendo assim, é possível inferir que ambos (VEGF-A e VEGF-B) tenham participado do processo de vascularização corneana dos cães após a aplicação da membrana sintética, com participação ativa do VEGF-A até M15, quando, possivelmente, o VEGF-B assumiu a manutenção dos vasos existentes, com posterior redução gradativa deles [14].

A evolução clínica dos animais submetidos ao tratamento com a membrana de PBAT/TPS foi semelhante à relatada por técnicas já estabelecidas, tais como: enxerto conjuntival livre e pediculado ou com emprego da escama de sardinha e cápsula renal equina preservada [17, 23]. Em ambos, houve boa cicatrização corneana e não se observaram lesões de padrão colagenolítico (do tipo “melting”), nem sinais clínicos de extrusão da membrana. Destaca-se que os exames oftalmológicos de todos os cães não atestaram alteração de pressão ocular e os pacientes portadores de ceratoconjuntivite seca apresentaram seus valores do teste da lágrima de Schirmer dentro dos valores de referência (acima de 10 mm) [12] desde a primeira avaliação pós-operatória, atestando o efeito imunomodulador do Tacrolimus 0,03% que foi prescrito após identificação da ceratoconjuntivite seca.

CONCLUSÃO

A membrana de PBAT/TPS promoveu adequada cobertura do leito da úlcera, além de proteção e cicatrização do epitélio, sem que ela fosse incorporada à córnea - diferentemente do que ocorre nas ceratoplastias com enxertos biológicos. Apesar da textura pouco flexível, os pacientes não demonstraram desconforto enquanto a membrana permaneceu suturada à superfície ocular. Percebeu-se, também, boa aceitação do procedimento por parte dos tutores e bom aspecto cosmético final. Portanto, é possível inferir que esta membrana de PBAT/TPS é uma alternativa viável a ser empregada em procedimentos de ceratoplastia lamelar, apesar de ainda não se encontrar disponível em escala comercial para fins médicos.

MANUFACTURERS

¹EyePharma. São Paulo, SP, Brazil.

²Reichert Technologies. Buffalo, NY, USA.

³Kowa Kowabo Company Ltd. Nagoya, Japan.

⁴Alcon Laboratórios do Brasil Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁵Allergan Laboratórios do Brasil Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁶Drogavet Comércio de Produtos para Animais Ltda. Curitiba, PR, Brazil.

⁷Vetnil Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁸Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos. São Paulo, SP, Brazil.

⁹Bioline Fios Cirúrgicos Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

¹⁰Grünenthal Group. Aachen, Germany.

Acknowledgements. We are grateful to the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for providing the scholarship to realize this research.

Ethical approval. The Ethics Committee on animal use of the Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, campus de Araçatuba (Process FOA n. 1103/2015) approved this study.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Andrade A.L., Gomes J.A.P., Luvizotto M.C.R., Perri S.H.V. & Campos M. 2009. Aspectos clínicos e morfológicos do transplante da membrana amniótica sobre a córnea de coelhos com deficiência induzida de células germinativas do limbo. *Veterinária e Zootecnia*. 16(1): 127-142.
- 2 Andrade A.L., Laus J.L. Figueiredo F. & Batista C.M. 1999. The use of preserved equine renal capsule to repair lamellar corneal lesions in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 2(2): 79-82. DOI: 10.1046/j.1463-5224.1999.00052.x.
- 3 Blogg J.R., Stanley R.G. & Dutton A.G. 1989. Use of conjunctival pedicle grafts in the management of feline keratitis nigrum. *Journal of Small Animal Practice*. 30(6): 678-684. DOI: j.1748-5827.1989.tb01915.x.

- 4 **Carvalho J.S. 2017.** Desenvolvimento e caracterização de filmes poliméricos biodegradáveis para aplicação em sacolas descartáveis e sua análise de ecoeficiência. 218f. Santo Andre, SP. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, Universidade Federal do ABC. DOI: 10.13140/RG.2.2.13260.51846.
- 5 **Corradini E., Teixeira E.M.T., Agnelli J.A.M. & Mattoso L.H.C. 2007.** *Amido termoplástico*. São Carlos: Embrapa. [Documentos Embrapa Instrumentação Agropecuária, 30]. 27 p.
- 6 **Fukushima K., Rasyida A. & Yang M.C. 2013.** Characterization, degradation and biocompatibility of PBAT based nanocomposites. *Applied Clay Science*. 80-81: 291-298. DOI: 10.1016/j.clay.2013.04.015.
- 7 **Fukushima K., Wu M.H., Bocchini S., Rasyida A. & Yang M.C. 2012.** PBAT based nanocomposites for medical and industrial applications. *Materials Science and Engineering, C, Materials for Biological Applications*. 32(6): 1331-1351. DOI: 10.1016/j.msec.2012.04.005.
- 8 **Galera P.D., Laus J.L. & Oriá A.P. 2009.** Afecções da túnica fibrosa. In: Laus J.L. (Ed). *Oftalmologia Clínica e Cirurgia em Cães e em Gatos*. São Paulo: Roca, pp.69-96.
- 9 **Gelatt K.N. 2013.** *Veterinary Ophthalmology*. 6th. edn. Philadelphia: Saunders, pp.1082-1172.
- 10 **Gilger B. 2007.** Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. In: Gelatt K.N. (Ed). *Veterinary Ophthalmology*. 4th edn. Ames: Blackwell, pp. 690-752.
- 11 **Guo G., Zhang C., Du Z., Zou W., Tian H., Xiang A. & Li H. 2015.** Structure and property of biodegradable soy protein isolate/ PBAT blends. *Industrial Crops and Products*. 74: 731-736. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.06.009.
- 12 **Hakanson N.E. & Meredith R.E. 1986.** Conjunctival pedicle grafting in the treatment of corneal ulcers in the dog and cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 23: 641-648.
- 13 **Helper L.C. 1989.** Diseases and surgery of the cornea and sclera. In: Magrane W.G. (Ed). *Magrane's Canine Ophthalmology*. 4th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, pp.102-149.
- 14 **Irani Y.D., Scotney P.D., Klebe S., Mortimer L.A., Nash A.D. & Williams K.A. 2017.** An anti-VEGF-B antibody fragment induces regression of pre-existing blood vessels in the rat cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 58(9): 3404-3413. DOI: 10.1167/iovs.16-21343.
- 15 **Iruela-Arispe M.L. & Dvora K.H. 1997.** Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*. 78(1): 672-888.
- 16 **Kern T.J. 1990.** Ulcerative keratitis. *The Veterinary Clinics of the North America. Small Animal Practice*. 20(3): 643-666. DOI: 10.1016/s0195-5616(90)50055-8.
- 17 **Klyce S.D. & Beuerman R.W. 1988.** Structure and function of the cornea. In: Kaufman H.E., Barron B.A., McDonald M.B. & Waltman S.R. (Eds). *The cornea*. New York: Churchill Livingstone, pp.3-54.
- 18 **Koizumi N.J., Inatomi T.J., Sotozono C.J., Fullwood N.J., Quantock A.J. & Kinoshita S. 2000.** Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Current Eye Research*. 20(3): 173-177.
- 19 **Laus J.L., Ferreira A.L. & Andrade A.L. 2000.** The use of the sardine scale (*Sardinella brasiliensis* - Steidachner, 1859), preserved in glicerine, in experimental lamellar keratoplasties in dogs. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 37(1): 47-51. DOI: 10.1590/S1413-95962000000100007.
- 20 **Laus J.L., Galera P.D., Schocken-Iturrino R.P., Cavassani M.M. & Andrade A.L. 1999.** Bilateral lamellar keratoplasty in descemetocoele treatment in dog with botulism by use of equine renal capsule and conjunctival pedicle graft. *Ciência Rural*. 29(2): 355-359. DOI: 10.1590/S0103-84781999000200029.
- 21 **Monteiro E.C.L., Schellini S.A., Marques M.E.A., Kamegasawa A. & Padovani C.R. 2000.** Tratamento da úlcera corneana experimental com membrana amniótica. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*. 63(1): 33-37. DOI: 10.1590/S0004-27492000000100007.
- 22 **Packer R.M.A., Hendricks A. & Burn C.C. 2015.** Impact of facial conformation on canine health: corneal ulceration. *PLoS One*. 10(5): e0123827. DOI: 10.1371/journal.pone.0123827.
- 23 **Pena J.D.O., Melo G.B., Gomes J.A.P., Haapalainen E.F., Komagome C.M., Santos N.C., Lima Filho A.A.S. & Rizzo L.V. 2007.** Análise ultraestrutural e de fatores de crescimento de diferentes métodos de preservação da membrana amniótica utilizada em cirurgia ocular. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 70(5): 756-762. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492007000500006>
- 24 **Sato H., Shimazaki J. & Shimazaki N. 1998.** Role of growth factors for ocular surface reconstruction after amniotic membrane transplantation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 39: S428.

- 25 Scagliotti R.H. 1988. Tarsconjunctival island graft for the treatment of deep corneal ulcers, descemetocoeles, and perforations in 35 dogs and 6 cats. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*. 3(1): 69-76.
- 26 Silva J.B.A., Bretas R.E.S., Lucas A.A., Marini J., Silva A.B., Santana J.S., Pereira F.V. & Druzian J.I. 2020. Rheological, mechanical, thermal, and morphological properties of blends poly(butylene adipate-co-terephthalate), thermoplastic starch, and cellulose nanoparticles. *Polymer Engineer and Science*. 60(7): 1482-1493. DOI: 10.1002/pen.25395.
- 27 Silva J.B.A., Santana J.S., Lucas A.A., Passador F.R., Costa L.A.S., Pereira F.V. & Druzian J.I. 2019. PBAT/TPS-nanowhiskers blends preparation and application as food packaging. *Journal of Applied Polymer Science*. 136(26): e47699. DOI: 10.1002/app.47699.
- 28 Slatter D. & Dietrich U. 2007. Córnea e esclera. In: Slatter D. (Ed). *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. 3.ed. Barueri: Manole, pp.1368-1396.
- 29 Slatter D. 2005. *Fundamentos de Oftalmologia Veterinária*. 3.ed. São Paulo: Roca, pp.686-687.
- 30 Teixeira E.M. 2007. Utilização de amido de mandioca na preparação de novos materiais termoplásticos. 201f. São Carlos, SP. Tese (Doutorado em Físico-Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.
- 31 Valiatti F.B., Crispim D., Benfica C., Valiatti B.B., Kramer C.K. & Canani L.H. 2011. Papel do fator de crescimento vascular endotelial na angiogênese e na retinopatia diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 55(2): 106-113. DOI: 10.1590/S0004-27302011000200002.
- 32 Waring G.O. 1984. Corneal structure and pathophysiology. In: Leibowitz H. (Ed). *Corneal disorders: clinical diagnosis and management*. Philadelphia: Saunders, pp.3-25.
- 33 Wei D., Wang H., Xiao H., Zheng A. & Yang Y. 2015. Morphology and mechanical properties of poly(butylene adipate-co-terephthalate)/ potato starch blends in the presence of synthesized reactive compatibilizer or modified poly(butylene adipate-co-terephthalate). *Carbohydrate Polymers*. 123: 275-282. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.01.058.
- 34 Wei D., Wang H., Ziaee Z, Chibante F., Zheng A. & Xiao H. 2016. Non-leaching antimicrobial biodegradable PBAT films through a facile and novel approach. *Materials Science and Engineering*. 58: 986-991. DOI: 10.1016/j.msec.2015.09.023.
- 35 Yanoff M. & Fine B.S. 1989. *Ocular Pathology: a Text and Atlas*. 3rd edn. London: Lippincott Williams & Wilkins, pp.542-548.