

Cristiano Ricardo de Abreu

Avaliação da integração de implantes de silicone com superfícies lisa, texturizada e de poliuretano em cavidades anoftálmicas evisceradas de coelhos

Botucatu – 2014

Cristiano Ricardo de Abreu

Avaliação da integração de implantes de silicone com superfícies lisa, texturizada e de poliuretano em cavidades anoftálmicas evisceradas de coelhos

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do Título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. SILVANA A. SCHELLINI

Botucatu - 2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Abreu, Cristiano Ricardo de.

Avaliação da integração de implantes de silicone com superfície lisa, texturizada e poliuretano em cavidades anoftálmicas evisceradas de coelhos / Cristiano Ricardo de Abreu. - Botucatu, 2014

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Silvana Artioli Schellini

Coorientador: Aristides Palhares

Capes: 40102017

1. Implantes artificiais. 2. Olhos artificiais. 3. Prótese. 4. Poliuretanas. 5. Coelho como animal de laboratório.

Palavras-chave: Implantes; Implantes artificiais; Implantes orbitais; Poliuretano; Silicone

Dedicatória

Dedicatória

Dedico aos meus pais, Oswaldo e Nilde, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim. Os dois sempre foram um exemplo de vida e inspiração para esse trabalho, por isso a conquista também é deles.

À Caroline, minha esposa, que sempre esteve ao meu lado, me apoiando, me incentivando, me substituindo junto aos filhos e compreendendo todos os momentos de falta da minha presença em virtude desta jornada.

Aos meus irmãos, Marcelo e Eduardo, pelo amor sempre dispensados na infância e ao Eduardo pela ajuda recorrente na minha vida cotidiana. Agradeço também a troca de experiências que tivemos nestes anos, mesmo a distância, sempre ajudando no meu crescimento. Que os anos preservem e intensifiquem o nosso contato.

Aos meus filhos, Bruno e Marina, que apesar de pequenos um dia entenderão a dimensão dessa obra e o que ela representa para o profissional dedicado a pesquisa, a família e à arte da medicina.

À minha avó, Armida, uma assídua leitora, que com sua paciência e sabedoria adquirida ao longo da vida exibe uma vitalidade invejável aos seus 96 anos.

À minha orientadora, Dra Silvana Artioli Schellini, que apesar da nossa distância geográfica sempre esteve muito perto e me guiou carinhosamente nesse caminho da pesquisa. A Dra Silvana foi mais que uma orientadora, foi e continuará sendo uma amiga, uma médica exemplar, uma fonte de inspiração e um modelo de ser humano a ser seguido, sempre demonstrando objetivo, determinação, e uma fibra que nos impulsiona adiante. Que a senhora continue assim por muitos anos.

Agradecimentos

Agradecimentos

À Deus por tudo que conquistei e o que sou hoje.

Aos meus amigos-irmãos, Ricardo Mattos Ferreira, Leonardo Pelafsky e Rodrigo Vannini, que me acolheram por diversas vezes em suas residências, suprimindo a falta da minha família e possibilitando o desenvolvimento da minha pesquisa.

Ao Dr. Aristides Palhares, Prof. Dr. do Depto. de Cirurgia e Ortopedia da FMB/UNESP - Disciplina de Cirurgia Plástica, pelo auxílio no delineamento do projeto e pelos ensinamentos de Cirurgia Plástica ao longo da residência médica.

À Dra. Maria Madalena, Profa. Dra. do Depto. de Cirurgia e Ortopedia da FMB/UNESP - Disciplina de Cirurgia Plástica, que me ensinou além da arte da Cirurgia Plástica, muitos valores que o médico cirurgião deve carregar consigo.

Aos meus mestres e incentivadores da pesquisa, Dra Ivete Dalben, Dr Aparecido Donizeti Agostino e Dr Fausto Viterbo por toda a ética e rigor científico embutidos na minha personalidade.

Ao Dr. Seizo Yamashita, Prof. Assistente do Departamento de Diagnóstico por Imagem da FMB/UNESP, pelo auxílio na interpretação do exame de tomografia.

Ao Dr. Fábio Vinicius Gonçalves Campanha, Médico Residente do Serviço de Diagnóstico por Imagem da FMB/UNESP, pela avaliação da área do implante através do programa OsiriX® 5.6 para MAC.

Ao Dr. Ricardo Campos Schellini, Médico Radiologista da Clínica Tomocentro, que cedeu gentilmente sua moderna estação de trabalho para avaliação dos exames de tomografia e realização das fotos dos cortes tomográficos dessa tese.

À Flávia, secretária da Dra. Silvana, por todo tempo dedicado à mim e à este experimento.

À Marli, secretária da Diretoria da FMB/UNESP, por toda ajuda concedida em diversas ocasiões e por ser um elo forte e eficiente de interlocução com a Dra Silvana.

Ao Professor Dr. Carlos Roberto Padovani, pelo auxílio na avaliação estatística do experimento.

Ao Professor Dr. Edivaldo Domingos Velini, que me atendeu prontamente e cedeu gentilmente o laboratório do NUPAM - FCA/UNESP para a realização do exame de espectrofotometria de massa.

Ao funcionário Beto do laboratório do NUPAM - FCA/UNESP que me auxiliou na realização dos exames de cromatografia líquida associado a espectrofotometria de massa.

À empresa Silimed do Brasil LTDA. e em especial, ao seu representante local , o Sr. Luís Marcos, que tornaram possível o experimento com a confecção das próteses estudadas e a atenção dispendida durante todo este tempo.

Aos funcionários da Cirurgia Experimental, Marta e Carlos, pelo tempo dedicado à minha pesquisa e o cuidado no manejo do experimento.

Aos funcionários Marta e Lucas, da Cirurgia Experimental, que me ajudaram não somente na coleta e preparação dos exames bioquímicos, mas também na confecção das lâminas de histologia.

Ao Professor Dr. Luiz Carlos Vulcano, Diretor da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, que disponibilizou a Tomografia Computadorizada do seu serviço para a realização dos exames da pesquisa.

Ao funcionário Heraldo da Tomografia, pelo cuidado com os animais na realização dos exames, padronização de posicionamento dos coelhos e imagens com ótima qualidade.

Ao funcionário Silvio, setor de fotografia, que fez excelentes fotografias, durante todo o experimento, que abrilhantam esta dissertação.

À Marília Modolo, aluna da graduação da FMB-UNESP, pela ajuda no exame morfométrico e histológico desse projeto.

À Professora Dra. Mariângela Marques, pelos ensinamentos sobre Patologia e checagem de lâminas do experimento.

À Professora Cláudia Helen Pellizzon, pela sua contribuição na parte histológica.

À Professora Renata Pardini, pela imprescindível ajuda na elaboração do *Abstract* desse trabalho.

Ao Funcionário Allan, do setor de TI da Unimed Catalão, pelo auxílio na edição das imagens dessa tese.

Às funcionárias Marluci, Darcila, Rosimeire, Luciana e Niva do Serviço de Biblioteca do Campus de Botucatu, pela ajuda no levantamento das bibliografias, formatação da tese, conferência das referências e confecção da ficha catalográfica.

Aos funcionários da Pós Graduação: Regina, Janete, Márcia e Andrea pela ajuda frequente e excelente trabalho na orientação dos alunos.

À Equipe da Clínica Salute: Geciane, Renata, Alberto, Nívea, Eliene, Simone e Caroline, que na minha ausência souberam orientar os pacientes, cuidar dos pós operatórios e coordenar toda a rotina da empresa. Essa conquista é nossa!

À Janete e à Takyonia que, na minha ausência, cuidaram da minha família com carinho e dedicação.

À todos que, indiretamente, contribuíram para a realização desse estudo.

Em especial:

À Dra Silvana que me ensinou muito, não somente sobre a medicina, mas sobre a pesquisa, a família e a vida. A Senhora será sempre um exemplo de médica, professora, pesquisadora, esposa, mãe, mulher, enfim, um ser humano da melhor qualidade. Que os anos a deixem ainda melhor e mais forte!

“A vida sem ciência é uma espécie de morte”.

Sócrates

Sumário

Sumário

Resumo	1
Abstract	4
1 Introdução	7
1.1 O implante de silicone.....	7
1.2 Os implantes de silicone texturizados.....	14
1.3 Revestimentos de implantes de silicone.....	16
2 Objetivo	21
3 Artigo 1 – Avaliação de implantes de silicone com superfícies lisa, texturizada e de poliuretano em cavidades evisceradas de coelhos	
4 Artigo 2 – Uso do programa OsiriX® em tomografia computadorizada de cavidades anoftálmicas	
5 Carta ao Editor: Implantes revestidos por poliuretano são seguros?	
6 Considerações finais	23
6.1 Os estudos sobre implantes orbitários.....	23
6.2 Característica da reação peri-implante: pseudocápsula.....	27
6.3 Finalização do estudo.....	31
7 Conclusão	33
8 Referências	35
9 Apêndice	51
9.1. Aprovação do Comitê de Ética.....	51
9.2. Aparelho utilizado no exame morfométrico.....	52
9.3. Microscópio utilizado na avaliação histológica.....	52
9.4. Aparelho de tomografia empregado no estudo.....	53
9.5. Analisador bioquímico utilizado na pesquisa.....	53
9.6. Aparelho de Cromatografia líquida/espectrofotometria de massa utilizado para exame do 2,4 TDA.....	54

Resumo

RESUMO

Objetivo: Visando acrescentar novos conceitos na área da reconstrução da cavidade anoftálmica e utilizando conhecimento adquirido na Cirurgia Plástica, o presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a integração dos implantes hemi-esféricos de silicone em gel coesivo com três diferentes tipos de superfície (lisa, texturizada e de poliuretano), empregados para devolução do volume perdido de cavidades evisceradas de coelhos.

Método: Foram utilizados 45 coelhos albinos, machos, espécie *Oryctolagus cuniculus*, que tiveram o olho direito eviscerado, sendo feita a colocação de implantes hemi-esféricos de silicone em gel coesivo na cavidade orbitária. Os implantes diferiram entre si pelos revestimentos, que foram de três tipos: liso (Grupo (GI)), texturizado (GII) ou de poliuretano (GIII). Cada grupo foi constituído por 15 animais, sendo que 5 animais de cada grupo foram sacrificados 7 (M7), 30 (M30) ou 90 (M90) dias após a cirurgia de evisceração e colocação do implante. Foram realizadas avaliações clínica, laboratorial (exame de creatinina sérica e de 2,4 toluenodiamina - TDA), tomográfica usando o programa OsiriX® (posição e área do implante), histológica e morfométrica (medida da espessura da pseudocápsula e da celularidade). Os resultados obtidos foram submetidos à avaliação estatística comparando-se os grupos com diferentes tipos de revestimentos dos implantes, nos três momentos de sacrifício.

Resultados: Houve boa evolução em todos os grupos experimentais, não se observando extrusão ou processos infecciosos ao longo do período experimental. A avaliação histológica mostrou que os implantes de superfície lisa (GI), texturizada (GII) ou de poliuretano (GIII) tiveram boa integração tecidual, com maior reação inflamatória e espessura da pseudocápsula nos implantes de GIII. No exame tomográfico, os implantes de GI mudaram mais de posição e foram evidenciadas deformidades nos implantes do GIII. Utilizando o programa OsiriX foi possível avaliar a área dos implantes. O 2,4 TDA não foi encontrado em nenhum dos animais estudados.

Conclusão: Implantes de silicone em gel coesivo revestidos com superfície lisa, texturizada ou de poliuretano tiveram boa integração com a cavidade escleral após evisceração. Os implantes lisos sofreram mudança significativa de posição, os

revestidos pelo poliuretano tiveram pseudocápsula mais espessa e com deformidades que podem ser a tradução de contratura capsular. O poliuretano que revestiu implantes de silicone em gel coesivo não provocou toxicidade sistêmica. Os resultados apontam para a superioridade dos implantes texturizados nas condições estabelecidas pelo experimento.

Palavras-chave: implantes esclerais, silicone gel coesivo, cavidade anoftálmica, revestimento liso, revestimento texturizado, revestimento de poliuretano.

Abstract

Abstract

Purpose: In order to add new concepts in the area of the anophthalmic socket reconstruction and using knowledge acquired in Plastic Surgery, this study was developed to evaluate the integration of hemi-spherical cohesive gel silicone implants coated by three different surfaces (smooth, textured and polyurethane) used to replace the missed volume in eviscerated cavities of rabbits.

Methods: Forty-five albino male rabbits of the specie *Oryctolagus cuniculus* had their right eye eviscerated and hemi-spherical cohesive gel silicone implants were inserted in the orbital socket to replace volume. The implants were coated by three different types of surfaces: smooth (Group (IG)), textured (GII) or polyurethane (GIII). Each group was composed by 15 animals and five of them in each group were sacrificed seven (M7), 30 (M30) and 90 (M90) days after evisceration surgery and implant placement. Clinical and laboratorial assessments (creatinine test and 2,4 toluene diamine- TDA), histologic and morphometric exam (measurement of the thickness of pseudocapsule and cellularity) and tomographic (CT scan) evaluation using the OsiriX program (position and area of the implant) were performed. The results were analyzed statistically comparing groups that differ by the coating of implants in the three moments of sacrifice.

Results: There was good evolution in all experimental groups and extrusion or infectious processes was not observed throughout the experimental period. Histological evaluation showed that implants with a smooth (GI), textured (GII) or polyurethane surface (GIII) had good tissue integration and GIII implants showed greater inflammatory reaction and thickness of the pseudocapsule. On CT scan, the GI implants changed over position and deformities were observed in the GIII implants.

Using OsiriX® program was possible to evaluate the area of the implants. The 2,4 TDA was not found in any of the experimental groups.

Conclusion: Cohesive gel silicone implants coated by smooth, textured or polyurethane surface had good integration with the scleral cavity after evisceration. Smooth implants suffered significant change of position and the coated polyurethane implants had thicker pseudocapsule and deformities which may represent the possibility of capsular contracture. The polyurethane coated silicone cohesive gel implants did not cause systemic toxicity. Under the experimental conditions the results showed the superiority of the textured implants.

Key words: scleral implants, cohesive gel silicone, anophthalmic socket, smooth, textured and polyurethane surfaces.

Introdução

1. Introdução

1.1. A cavidade anoftálmica e a necessidade de reparação por meio dos implantes

Embora o objetivo básico da Oftalmologia seja a manutenção da função visual e preservação da integridade do bulbo ocular, ocasionalmente é necessária a remoção do olho a fim de tirar o desconforto, atenuar a dor, eliminar foco infeccioso ou ressecar neoplasia, protegendo assim a vida do paciente (Matayoshi, 2004).

Entretanto, mesmo nas melhores circunstâncias, a cirurgia de remoção do olho ou de seu conteúdo está associada a profundas alterações anatômicas e fisiológicas da órbita (Di Dio, 2002; Kierszenbaum, 2004).

Nesses casos, o ideal é devolver o volume perdido para a órbita, a fim de melhor preservar a cavidade orbitária e procurar restabelecer a aparência do paciente. O tratamento da cavidade anoftálmica visa minimizar os efeitos psicológicos e as restrições que são impostas pela aparência indesejável, reintegrando o indivíduo à sociedade. Os principais motivos para utilização de implantes são: compensar o volume orbitário perdido, reconstruir a órbita com a anatomia adequada prevenindo deformidades e devolver ao paciente a vida normal (Soares *et al.*, 1997).

O uso de implantes para preenchimento de cavidades anoftálmicas tem sido estudado desde o final do século XIX, na época confeccionados em vidro (Mules, 1990).

Mules, em 1885, foi o primeiro a introduzir em cavidade eviscerada, um implante esférico de vidro e, no ano seguinte, Frost utilizou o mesmo tipo de esfera em cavidade enucleada. No ano de 1900, os implantes para cavidades anoftálmicas

foram o assunto mais importante do Congresso Europeu de Medicina (Tonkellar *et al.*, 1991).

Os implantes de vidro esféricos eram muito leves por serem ocos, sendo manufaturados na Alemanha pelos irmãos Müller (Schaeffer & Della-Rocca, 1989). Entretanto, com as Grandes Guerras, a fábrica foi destruída. Naquela época, restaram ainda muitos mutilados que necessitavam de reparação das cavidades anoftálmicas e de muitas outras sequelas, fato que impulsionou o desenvolvimento de materiais para reconstrução destas cavidades.

Entre os anos de 1900 a 1940, o principal material utilizado para a reparação da cavidade anoftálmica foi o vidro, tendo sido desenvolvida também uma esfera de metal como segunda opção que não prosperou pelas complicações que ocorreram (Baino *et al.*, 2014).

Após 1940, surgiu o polimetilmetacrilato (PMMA) que, por ser um material leve, inerte, não induzir rejeição e não interagir com os tecidos receptores, é considerado um implante não integrado (Apple *et al.*, 1984). O PMMA foi utilizado por diversas especialidades: na odontologia, foi empregado para a cobertura de defeitos da coroa dentária; na Ortopedia, para confecção de prótese de quadril; na Cirurgia Plástica, utilizado para cranioplastia sob a forma de resina (Lemperle *et al.*, 1991; Convery *et al.*, 1975, Schultz, 1979), na Oftalmologia, para a fabricação de lentes intra-oculares (Aron, 1995; Zaczec & Zetterstrom, 1997). Na subespecialidade da Plástica Ocular, o implante orbitário maciço e esférico de PMMA surgiu em 1976 com o nome de *baseball implant*, proposto por Frueh e Felker (1976). O material ganhou ampla aceitação da comunidade oftalmológica, sendo utilizado até os dias atuais (Araf *et al.*, 2010; Sousa *et al.*, 2012).

Em 1960, outros materiais não integrados surgem, entre eles, o Biovidro, uma forma diferente de vidro que, por ter um revestimento específico, consegue interagir com o hospedeiro, sendo oferecido na forma comercial de Bioglass® apenas após a terceira geração de estudos, em 1985 (Hench, 2006). Variantes brasileiras tem sido estudadas experimentalmente com sucesso para a reconstrução da cavidade anoftálmica (Brandão *et al.*, 2012).

Em 1965, surge o silicone como implante orbital esférico e maciço para o tratamento da cavidade anoftálmica (Rycroft, 1965; Bairo *et al.*, 2014), que também é bastante utilizado no mundo todo, porém sem registros na literatura. Recentemente, o silicone na forma de gel coesivo foi sugerido em estudo experimental para reposição de volume em cavidade anoftálmica (Kanamura *et al.*, 2012).

Os melhores resultados para a reconstrução da cavidade anoftálmica depois dos anos 40 foram obtidos com implantes confeccionados de PMMA e de silicone, ambos com superfície lisa, chamados de implantes não integrados e o seu uso difundiu-se pelo mundo todo, dominando o cenário das reconstruções de cavidade anoftálmica até os anos 80 do século passado.

Na década de 80, surge a idéia dos implantes integrados, com forte apelo sobre a mobilidade da prótese externa, uma vez que estes implantes teriam um sistema de acoplagem entre a esfera e a prótese externa que permitiria melhor transmissão da movimentação dos músculos extrínsecos para a prótese externa, melhorando a mobilidade das próteses, já que a falta de movimento sincrônico com o olho contralateral é um problema muito frequente nos portadores de cavidade anoftálmica. A partir de então, o panorama da reconstrução da cavidade anoftálmica se alterou sobremaneira, passando a ter importância os implantes porosos ou implantes

integrados que, ao contrário das esferas de PMMA, possibilitassem a integração do receptor com o implante.

Foi neste cenário que surgiram novos tipos de implantes artificiais. Alguns já haviam sido testados com resultados ruins antes desta fase, dentre os quais podemos citar os feitos de metal como o ouro, surgidos na década de 40 e considerados os primeiros implantes do tipo integrado (Tonkellar *et al.*, 1991).

O coral marinho, um material natural e poroso, passou por um processo de sintetização que o tornou adequado, resultando em uma esfera de custo bastante elevado, devido ao fato de ser derivada de material existente na natureza e que pode ser extinto. A esfera de hidroxiapatita natural ou Bioeye, foi sugerida por Perry (1990) e recebeu a aprovação do FDA em 1989.

O preço da hidroxiapatita natural fez com que surgissem outras propostas, como a hidroxiapatita sintética francesa, também com características de implante integrado e com a vantagem de ter preços mais acessíveis (Jordan *et al.*, 1998). Além desta hidroxiapatita sintética, outras apareceram no mundo, inclusive aqui no Brasil (Soares *et al.*, 1997; Jordan *et al.*, 2000), com resultados indesejáveis, já que ocorria inflamação mantida da órbita, redução do volume implantado e metaplasia óssea (Schellini *et al.*, 2003).

Derivados de materiais utilizados em outras especialidades médicas, surgem outros tipos de esferas, como as esferas de polietileno poroso (Medpor, Porex Technologies Corporation, Fairburn, GA, USA) disponíveis para uso em cavidade anoftálmica, desde meados de 1990, quando o FDA liberou seu uso para essa finalidade (Karesh & Dresner, 1994; Jordan *et al.*, 2004).

As hidroxiapatitas natural e sintética, assim como o polietileno poroso ocuparam lugar de destaque nas publicações médicas, centradas na integração tecidual

e complicações que advém do emprego dos mesmos (Shields *et al.*, 1994; Oliveira, 2002; Moura & Vieira, 2007).

Em 1995, surge outro material nas pesquisas, bastante utilizado pela Ortopedia em próteses de joelho e cabeça de fêmur, o óxido de alumínio, que foi liberado para o uso em cavidade anoftálmica no ano 2000 e recebeu o nome comercial de implante de biocerâmica (Baino *et al.*, 2014).

Vários novos implantes surgiram em decorrência da necessidade de se minimizar as complicações e otimizar os resultados cirúrgicos. A deiscência das suturas e extrusão do implante da cavidade são descritas com vários tipos de implantes utilizados (Schellini *et al.*, 2000), sendo necessário identificar fatores que possam ser os responsáveis pelas complicações ocorridas (Schellini *et al.*, 2007).

No ano de 1995, um estudo feito nos Estados Unidos da América (EUA) mostrava que a maioria dos cirurgiões americanos estava utilizando as esferas de hidroxiapatita natural (Hornblase *et al.*, 1995).

No Brasil, a realidade era outra. Ainda próximo dos anos 80 do século passado, apesar do grande desenvolvimento no tratamento da cavidade anoftálmica ocorrido em outros países, no Brasil era muito comum que após as enucleações e eviscerações, o paciente evoluísse à sua própria sorte, sem a utilização de implantes orbitários, utilizando ou não as próteses externas.

As indicações de cirurgias também mudaram ao longo dos anos, decorrentes principalmente da evolução do tratamento. Levantamento feito no HC/FMB-UNESP, no período de 1980 até 1990, mostrou que a evisceração passou a ser mais executada que a enucleação, se comparado à década anterior (de 1970 até 1980). Na década de 70, a enucleação era a cirurgia preferida pelos cirurgiões desse mesmo hospital (Schellini *et al.*, 2003). Esta mudança de paradigma muito provavelmente tem a ver

com a preocupação em obter melhores resultados no tratamento da cavidade anoftálmica, que passou a receber os implantes orbitários para reposição do volume perdido e pela observação de que a evisceração mantém melhor as estruturas da órbita, havendo menor risco de contração tecidual (Schellini *et al.*, 2003).

Entretanto, comparando-se com a literatura internacional disponível depois do ano 2000, observa-se que os americanos enucleiam mais que evisceram (Su & Yen, 2004; Alwitry *et al.*, 2007). A razão disso provavelmente está ligada a reconstrução que eles empregam, centrada no uso de implantes integrados, que ficam mais expostos aos tecidos orbitários quando a esclera é removida na enucleação, facilitando a integração implante/hospedeiro.

Apesar dos implantes integrados terem surgido sob o apelo de dar maior mobilidade para a prótese externa e com a oportunidade de se acoplar um pino que ligaria o implante com a prótese externa, a própria instalação do pino trouxe muitos problemas e hoje em dia a colocação dos pinos está praticamente abandonada (Jordan & Klapper, 2006).

Então, há muitos indicadores de que a reconstrução da cavidade anoftálmica tem mudado, principalmente nos últimos anos e nos países desenvolvidos, com a utilização dos implantes integrados. Como dito anteriormente, os implantes integrados diferem dos não integrados por serem estes últimos, constituídos de superfície lisa, com resposta tecidual ao redor dos mesmos, mas não no seu interior. Os integrados possuem poros que permitem que a reação tecidual permeie os poros, povoando o interior dos mesmos.

Apesar de se ter a implantação de esferas de polietileno poroso como as mais utilizadas em países como os EUA (Hornblase *et al.*, 1995; Su *et al.*, 2004) e

Inglaterra (Alwitry *et al.*, 2007), no Brasil, até os dias atuais, o implante de PMMA ainda é o mais utilizado no reparo da cavidade anoftálmica (Sousa *et al.*, 2012).

Além da questão de se ter disponível um implante integrado ou não integrado, a forma dos implantes também passou por mudanças. A forma esférica é a mais utilizada. Entretanto, a literatura tem se enriquecido de vários outros formatos, como os implantes ovais, o *quad-motility*, as hemi-esferas e os implantes cônicos (Marshak & Dresner, 2005; Lucci *et al.*, 2007; Sagoo & Rose, 2007; Brandão *et al.*, 2012).

Ainda, mudanças na estrutura dos implantes, na composição química, alterações no formato ou no grau de dureza dos biomateriais, assim como alterações na superfície externa dos mesmos, são sugeridas no sentido de ter maior eficiência na reparação da cavidade anoftálmica e estudos experimentais são utilizados a fim de avaliar a reação local e a chance de complicações com as novas proposições (Zhang & Fay, 2010; Araf *et al.*, 2012; Brandão *et al.*, 2012; Kanamura *et al.*, 2012; Kalwerisky *et al.*, 2013; Baino *et al.*, 2014). Alterações bioquímicas induzidas por meio da embebição dos implantes em antibióticos, antissépticos ou corticosteróides também foram testadas em implantes orbitários, visando diminuir o índice de infecção e subsequente extrusão (Karcloğlu *et al.*, 2006; Pfeiffer *et al.*, 2009; Giordano *et al.*, 2013).

Com relação a superfície do implante, é dito que algumas substâncias poderiam alterar o tempo de integração implante/hospedeiro. Exemplo disso, foram testados implantes de silicone recobertos por politetrafluoretileno (PTFE) (Vachet *et al.*, 1990). O revestimento pode fazer parte da estrutura química do implante ou os implantes podem ter um revestimento confeccionado no momento da cirurgia, como por exemplo, quando o implante é revestido pela esclera, o revestimento mais empregado no mundo todo, nos casos de enucleação. Os implantes esféricos de acrílico e

polietileno poroso, revestidos com enxerto de fásia lata, foram avaliados experimentalmente (Sebastiá *et al.*, 2000). Outros revestimentos foram testados visando melhorar o resultado cirúrgico, tais como dura-máter (Araf *et al.*, 2010) e malha de poliéster (Schellini *et al.*, 1998), alguns envolvendo totalmente os implantes e outros, apenas a porção anterior. Estes revestimentos visam principalmente ter os músculos extraoculares neles suturados, a fim de melhorar a movimentação das próteses externas e diferem dos envoltórios que fazem parte da composição dos próprios implantes.

Apesar dos avanços na reconstrução da cavidade anoftálmica, as complicações ainda ocorrem (Rodrigues *et al.*, 1997; Schellini *et al.*, 2000) e depois de tantas proposições e infundáveis estudos, ainda não se pode considerar que há um implante ideal.

1.2. Implantes de silicone texturizados

O primeiro implante de silicone utilizado em humanos, na forma não injetável, foi proposto por Frank Gerow, em 1962, para aumento das mamas (Berry & Davies, 2010). A partir desse fato histórico, grandes discussões e debates ocorreram na Cirurgia Plástica (Glicenstein, 2005). Embora pouco encontrado na literatura oftalmológica, os implantes de silicone são utilizados na reparação da cavidade anoftálmica com bons resultados (Rycroft, 1965; Son *et al.*, 2012). No entanto, nas cirurgias estéticas da mama o silicone é amplamente utilizado (Collis *et al.*, 2000) e muitos conceitos podem ser extrapolados daquela área para a Oftalmologia.

O silicone é composto por um elemento natural abundante, o silício (SiO₂). O silicone na forma de implante é um polímero sintético, denominado polidimetilsiloxane – ((CH₃)₂SiO₂)_n. As suas propriedades naturais são: estabilidade

na temperatura ambiente, flexibilidade com memória de formato e baixa toxicidade (Berry & Davies, 2010).

Existem várias formas de silicone: fluído, emulsão, resina, elastômero e gel. O utilizado nos implantes mamários atuais é o silicone gel de alta coesividade. Na década de 60, o implante utilizado era composto por gel viscoso de silicone com baixa coesividade e apresentava um envoltório liso de silicone (Berry & Davies, 2010). Para reparo da cavidade anoftálmica, o silicone empregado é de consistência rígida, tendo sido proposto em estudo experimental recente, o uso do silicone em gel coesivo e elastômero (Kanamura *et al.*, 2012).

Os implantes maleáveis, a exemplo dos mamários, feitos de silicone na forma de gel coesivo, após a colocação nos tecidos vivos, são envoltos por uma cápsula fibrosa, mais especificamente uma “pseudocápsula”, composta por fibroblastos e células inflamatórias. Essa reação fibrosa de reparação tecidual é vista de diferentes modos. Há quem acredite que a fibrose promova uma interface entre o implante e a prótese externa muito menos traumática, diminuindo o risco de sua principal e mais temida complicação: a extrusão do implante (Schellini *et al.*, 2000).

Portanto, o implante de silicone, a exemplo de outros implantes aloplásticos, pode induzir a formação de uma pseudocápsula fibrosa ao redor dos mesmos que, ao se tornar mais espessa e contrair, pode tornar os implantes endurecidos e deformados, prejudicando a estética, conforme já constatado em implantes mamários (La Trenta, 1994). Este processo se tornou conhecido como “contratura capsular”, considerada como uma das principais complicações deste tipo de procedimento (Raposo-do-Amaral *et al.*, 1992).

Não são apenas os implantes de silicone que possuem a prerrogativa da formação desta pseudocápsula fibrosa ao seu redor, especificamente constituída de

tecido conjuntivo. Utilizando implantes de diversos tipos, em cavidades orbitárias ou em qualquer outra parte do corpo, também deverá ocorrer formação da pseudocápsula e possível contratura capsular como complicação.

Muitas investigações foram feitas no sentido de evitar o problema, estudando-se o tipo de reação e integração que ocorre ao redor dos implantes, usando análises histológicas e imuno-histoquímicas da pseudocápsula, assim como métodos para inibir a resposta indesejável por meio de métodos físicos, como a aplicação do laser sobre a cápsula ou métodos químicos, como o uso de substâncias que pudessem alterar o tipo de reação tecidual do silicone com o hospedeiro (Vistnes *et al.*, 1978; Collis *et al.*, 2000; Prantl *et al.*, 2006; Palhares *et al.*, 2009; Huang & Handel, 2010; Peña-Salcedo *et al.*, 2012).

Outros estudos experimentais foram realizados para avaliar a reação local e possível migração do implante de silicone, apontando para o papel das modificações da superfície dos implantes (Raposo-do-Amaral *et al.*, 1993).

1.3. Revestimentos de implantes de silicone

A partir de 1970, visando diminuir principalmente a migração, os implantes de silicone começaram a ser produzidos com a superfície revestidas, primeiro a texturizada e, logo em seguida, a superfície revestida por poliuretano (Ashley, 1970). A superfície texturizada provoca uma reação inflamatória leve, com menor quantidade de colágeno tipo 3, resultando na indução de pseudocápsula mais delgada, com redução dos índices de complicações, se comparada aos implantes lisos (Collis *et al.*, 2000; Wong *et al.*, 2006). Vários estudos constataram a redução dos índices de complicações, quando comparados implantes lisos aos implantes com envoltórios texturizados ou de poliuretano, principalmente no tocante à redução nos índices de contratura capsular (Collis *et al.*, 2000; Handel, 2006).

O implante texturizado é composto de silicone de gel coesivo em seu interior, protegido por envoltório de uma fina membrana de silicone texturizada (1-2 mm de espessura) e o de poliuretano, é envolto por uma delgada membrana de silicone recoberta por camada fina (1-2 mm de espessura) de “espuma” de poliuretano (Wong *et al.*, 2006; Peña-Salcedo, 2012). Ambos possuem porosidades em suas superfícies, que promovem integração dos implantes com o hospedeiro. Porém, estes poros são diferentes dos poros existentes na hidroxiapatita natural ou no polietileno poroso, cujos poros atravessam todo o implante. No caso dos implantes de silicone revestidos, o mais correto seria chamá-los de implantes semi-integrados ou parcialmente integrados, já que a interação com o hospedeiro só ocorre na superfície dos mesmos.

Segundo estudos anteriores, o implante texturizado, assim como o de poliuretano, induzem a formação de pseudocápsula composta de colágeno desorganizado, o que impede a contração da mesma (Collis *et al.*, 2000; Handel, 1991; Handel, 2006).

Em 1980, o FDA proibiu o uso do poliuretano como material para recobrir implantes mamários e válvulas cardíacas metálicas. Essa decisão foi tomada desde a publicação do *National Cancer Institute* (1980), sugerindo que a biodegradação da “espuma” de poliuretano em 2,4 Toluenodiamina (2,4 TDA) gerava risco elevado de carcinogênese em ratas. No entanto, essa afirmativa não foi comprovada cientificamente em humanos, fato que levou o FDA a reverter essa decisão em 1991 (FDA, 1991), devido à experiência de dezenas de cirurgiões ao redor do mundo, no uso de implantes mamários de silicone recobertos por poliuretano, sem que se tivesse confirmado tal afirmação (Pitanguy *et al.*, 1990; Rebello, 1993; Vasquéz, 1999; Vasquéz & Pellón, 2007; Miró, 2009; Peña-Salcedo, 2012). Algumas publicações provaram que as concentrações de 2,4 TDA decorrentes da degradação do poliuretano

são muito baixas e não oferecem riscos ao desenvolvimento de câncer nos indivíduos (Batich & Williams, 1989; Sandström *et al.*, 1989; Chan *et al.*, 1991; Benoit, 1993; Daka & Chawla, 1993; Sepai *et al.*, 1995; Hester *et al.*, 1997; Luu *et al.*, 1998; Santerre *et al.*, 2005; Handel, 2006)

O uso clínico do implante revestido por poliuretano vem crescendo muito devido a proposta de menor contratura capsular, pseudocápsula mais fina e segurança do material (Vásquez & Pellón, 2007; Peña-Salcedo, 2012). Mesmo sendo um produto aprovado para a utilização (FDA, 1991), a prótese envolta em poliuretano gera discussões e contradições. O risco de câncer hepático não ficou bem definido (*Canadian Medical Association*, 1991), o menor risco de contratura capsular é controverso (Luke *et al.*, 1997), a menor espessura da reação inflamatória peri-implante nem sempre é encontrada (Mendes *et al.*, 2008) e a dosagem das toluenodiaminas em níveis seguros é muito variável (Sandström *et al.*, 1989; Chan *et al.*, 1991; Amin *et al.*, 1993; Benoit, 1993; Daka & Chawla, 1993; Sepai *et al.*, 1995).

A grande discussão atual na cirurgia de aumento mamário está entre os implantes de silicone com superfície de silicone texturizado ou de poliuretano. Parece que o poliuretano, apesar de provocar reação inflamatória mais exuberante, leva a menor grau de contratura capsular (Barone *et al.*, 1992; Pompei *et al.*, 2012). Contudo, o implante de silicone texturizado vem sendo amplamente utilizado, com resultados muito semelhantes (Collis *et al.*, 2010; Wong *et al.*, 2006).

Em se tratando de cavidades anoftálmicas, superfícies muito ásperas provocam erosão da fina mucosa conjuntival, podendo ocorrer deiscência, seguida de exposição e/ou extrusão, a depender se as esferas são integradas ou não (Schellini *et al.*, 2000).

Mesmo assim, os estudos não são unânimes em apontar qual o melhor dos implantes, não sendo possível, até os dias atuais, falar que existe um implante ideal, o que valoriza os novos estudos que se propõem a avaliar outras alternativas.

1.4. Justificativa da proposta do estudo

Embora se encontre no mercado vários diferentes implantes para a reconstrução da cavidade anoftálmica, ainda não existe nenhum que possa ser considerado o padrão-ouro. O implante perfeito seria aquele com boa integração implante/hospedeiro, baixo risco de complicações, inerte, baixo custo, facilmente produzido e distribuído. Nesse sentido, a pesquisa por novos materiais tem importância fundamental, em especial buscando alternativas que sejam nacionais, uma forma de ter implantes acessíveis para todos os que dele necessitam.

Apesar do implante de silicone na forma rígida fazer parte do arsenal utilizado para a reconstrução de cavidades anoftálmicas, o silicone em gel coesivo não é rotina, tendo sido sugerido recentemente por estudo experimental (Kanamura *et al.*, 2012). No entanto, a avaliação dos diferentes tipos de superfície dos implantes de silicone ainda não foi feita na cavidade orbitária.

Assim, extrapolando os conhecimentos adquiridos com o uso dos implantes mamários de silicone em gel coesivo, o presente estudo visou utilizar este mesmo tipo de material que é, flexível e maleável, variando conforme o revestimento que poderia ser liso, texturizado, ou recoberto por poliuretano, com o intuito de verificar comparativamente, utilizando métodos clínicos, de análise de imagens e histológicas, a possível toxicidade, a integração e a reação inflamatória, no sentido de conhecer qual seria a melhor opção para o tratamento das cavidades anoftálmicas.

Objetivo

2. Objetivo:

Os objetivos do presente estudo são os seguintes:

- 1) avaliar a resposta clínica e tecidual à implantação de hemi-esferas de silicone com três diferentes tipos de superfície (lisa, texturizada e poliuretano) para reposição de volume de cavidades evisceradas;
- 2) avaliar o emprego da tomografia e do programa OsiriX® para observação do implante na cavidade orbitária e para obtenção de medidas que possibilitem estimar o tamanho dos implantes;
- 3) avaliar se os implantes de poliuretano são seguros para o organismo.

Para atingir estes objetivos, foram desenvolvidos estudos experimentais que serão agora apresentados como dois artigos e uma carta ao editor.

Artigo 1

Avaliação de implantes de silicone com superfícies lisa, texturizada e de poliuretano em cavidades evisceradas de coelhos

Resumo

Objetivo: avaliar a resposta à colocação de hemi-esferas de silicone em gel coesivo com superfícies lisa, texturizada e de poliuretano como implantes para reposição de volume em cavidades esclerais evisceradas.

Método: estudo experimental e aleatorizado, utilizando 45 coelhos albinos que tiveram o olho direito eviscerado, com colocação de implantes hemi-esféricos de silicone em gel coesivo, com superfícies lisa (Grupo I- GI), texturizada (GII) ou de poliuretano (GIII) na cavidade escleral após evisceração. Cinco coelhos de cada grupo foram eutanasiados decorridos 7, 30 e 90 dias após a colocação do implante. Os animais foram avaliados diariamente e, imediatamente antes da eutanásia, foi realizado exame tomográfico da região orbitária. Após a eutanásia, o conteúdo da cavidade orbitária foi removido e preparado para exame histológico e morfométrico. Os resultados foram submetidos à avaliação estatística.

Resultados: todos os animais evoluíram bem, não ocorrendo infecção ou extrusão do implante em nenhum dos casos. A tomografia mostrou que após 90 dias da cirurgia a maioria dos implantes lisos (GI) rotacionaram em 180°; a maioria dos implantes colocados no GII e GIII mantiveram a posição e poucos tiveram movimentação de pequena intensidade; implantes do GIII apresentaram áreas de deformidades, evidenciando possível processo de contração da pseudocápsula. A avaliação histológica mostrou que os implantes lisos, texturizados e de poliuretano tiveram boa integração tecidual, com processo cicatricial de reparação. A reação inflamatória que envolveu os implantes de poliuretano foi mais intensa, inclusive com presença de células gigantes. O exame morfométrico evidenciou que a espessura da pseudocápsula foi maior no GIII e todos os grupos apresentaram densidade celular semelhante.

Conclusão: implantes de silicone com superfícies lisa, texturizada ou de poliuretano tiveram boa integração com a cavidade escleral. Os implantes de superfície lisa sofreram rotação significativa. Os revestidos por poliuretano apresentaram mobilização e deformidade discreta, com reação inflamatória mais intensa que os

demais. As avaliações realizadas apontam para os implantes de silicone de superfície texturizada como os de melhor resultado para a devolução de volume nas cavidades evisceradas.

Palavras-chave: implantes esclerais, silicone, implantes orbitários, cavidade anoftálmica, poliuretano.

Introdução

A evolução do tratamento da cavidade anoftálmica depende do desenvolvimento de novas propostas para a reposição do volume perdido nas enucleações e eviscerações, já que, até o momento, não existe um implante que possa ser considerado ideal e as complicações que ocorrem com o uso dos implantes disponíveis, tais como migração, deiscências e extrusões, podem prejudicar o resultado esperado.

Mudanças na estrutura dos implantes (não integrados ou integrados), composição química, alterações no formato ou no grau de rigidez, assim como alterações na superfície externa dos mesmos, são sugeridas no sentido de se ter maior eficiência na reparação da cavidade anoftálmica. Estudos experimentais são utilizados a fim de avaliar a reação local e a possibilidade de complicações com as novas proposições (Araf *et al.*, 2012; Brandão *et al.*, 2012; Kanamura *et al.*, 2012; Bains *et al.*, 2014).

Embora os implantes de silicone sejam utilizados para a reparação da cavidade anoftálmica, a literatura sobre o emprego dos mesmos é pobre (Rycroft, 1965; Son *et al.*, 2012). Ao contrário, o silicone é amplamente estudado e utilizado nas cirurgias estéticas da mama (Collis *et al.*, 2000) e muitos conceitos podem ser extrapolados desta área para a Oftalmologia. Na cirurgia de aumento da mama, os implantes lisos apresentam menor aderência, se comparados aos de superfície texturizada, que teriam a propriedade de integração com os tecidos do hospedeiro (Wong *et al.*, 2006). Entretanto, em se tratando de cavidades anoftálmicas, a textura não poderia ser grosseira, uma vez que o grau de aspereza pode levar à erosão da delicada mucosa conjuntival, podendo ocorrer deiscência, seguida de exposição e/ou extrusão dos implantes (Schellini *et al.*, 2000). Modificações da superfície de implantes de silicone visando aumentar a chance de integração já foram testadas, como alterações

bioquímicas, por meio da embebição dos implantes em antibióticos, antissépticos ou corticosteróides (Karclioglu *et al.*, 2006; Pfeiffer *et al.*, 2009; Giordano *et al.*, 2013), alterações físicas e combinação de materiais (Araf *et al.*, 2012; Kalwerisky *et al.*, 2013), mudanças na superfície por meio de coberturas diversas, tais como: politetrafluoroetileno, malha de vicryl® ou malha de poliéster (Vachet *et al.*, 1990; Schellini *et al.*, 1998; Bains *et al.*, 2014).

É preciso considerar que todos os biomateriais implantados em seres vivos podem induzir a formação de uma pseudocápsula envolvendo os mesmos que, ao contrair, torna os implantes endurecidos e deformados, processo conhecido como contratura capsular, considerada uma das principais complicações da reconstrução estética das mamas (Raposo-do-Amaral *et al.*, 1992; La Trenta, 1994). Muitas investigações foram feitas no sentido de descobrir como evitar o problema, estudando-se o tipo de reação e integração que ocorre ao redor dos implantes por meio de análises histológicas e imuno-histoquímicas da pseudocápsula, assim como utilizar métodos para inibir a resposta indesejável por meio de métodos físicos, como a aplicação do laser sobre a cápsula ou métodos químicos, como o uso de substâncias que pudessem alterar o tipo de reação tecidual do silicone com o hospedeiro (Vistnes *et al.*, 1978; Collis *et al.*, 2000; Prantl *et al.*, 2006; Palhares *et al.*, 2009; Huang & Handel, 2010; Peña-Salcedo *et al.*, 2012).

Para reduzir o índice de complicações em cirurgias mamárias, os implantes de silicone passaram a ser produzidos com a superfície texturizada, que provocaria reação inflamatória leve, com menor quantidade de colágeno tipo 3, resultando na indução de pseudocápsula mais delgada, com redução dos índices de complicações, se comparada aos implantes lisos (Collis *et al.*, 2000; Wong *et al.*, 2006). A grande discussão atual na cirurgia de aumento mamário está entre os implantes de silicone com superfície de silicone texturizado ou os revestidos por poliuretano. Parece que o poliuretano, apesar de provocar reação inflamatória mais exuberante, leva a menor grau de contratura capsular devido a desorganização das fibras de colágeno presentes na pseudocápsula (Barone *et al.*, 1992; Pompei *et al.*, 2011). Contudo, o implante de silicone texturizado vem sendo amplamente utilizado, com resultados muito semelhantes (Wong *et al.*, 2006; Collis *et al.*, 2010).

Na reconstrução de cavidades anoftálmicas, o silicone em gel coesivo não é rotina, tendo sido sugerido por estudo experimental (Kanamura *et al.*, 2012). No

entanto, a avaliação dos diferentes tipos de superfícies ainda não foi feita na cavidade orbitária. Assim, utilizando os conhecimentos adquiridos com o uso dos implantes mamários de silicone, o objetivo do presente estudo foi avaliar implantes de silicone em gel coesivo revestidos por membrana de silicone liso, texturizado ou de poliuretano, com o intuito de verificar comparativamente a resposta clínica, a integração, a reação inflamatória e a biocompatibilidade, visando conhecer qual seria a melhor opção para o tratamento de cavidades esclerais evisceradas.

Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar a resposta inflamatória e integração de hemi-esferas de silicone em gel coesivo com superfícies lisa, texturizada e de poliuretano como implantes para reposição de volume em cavidades esclerais evisceradas.

Método

O estudo foi experimental, prospectivo e aleatorizado, realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, seguindo protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da referida instituição, estando de acordo com os princípios estabelecidos para a realização desse tipo de estudo.

Foram utilizados 45 coelhos albinos, espécie *Oryctolagus cuniculus*, machos, entre 3 a 6 meses de idade, peso entre 1690 a 2884 gramas, fornecidos pelo Biotério Central da UNESP, Campus de Botucatu. Os animais foram anestesiados usando solução endovenosa de Tiletamina 125 mg e Zolazepam 125 mg - 15mg/kg (Zoletil® -Virbac, São Paulo, Brasil), com complementação por instilação de 2 gotas de colírio de oxibuprocaina 0,4% (Oxinvest®- Latinofarma, São Paulo, Brasil) no olho direito. Todos os procedimentos operatórios foram realizados por um único cirurgião, sob condições de assepsia e antissepsia, sendo os olhos direitos eviscerados, com reposição do volume perdido usando implantes de silicone no estado de gel coesivo com superfícies lisa (Grupo I – GI), texturizada (GII) ou de poliuretano (GIII) (Silimed Ltda, Rio de Janeiro, Brasil), no formato de hemi-esferas e colocados com a convexidade do implante voltada para o exterior da cavidade escleral. A sutura da

esclera foi realizada com pontos contínuos de fio trançado não absorvível 6-0 (Mersilene® - Ethicon, Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda, São Paulo, Brasil), seguida do fechamento conjuntival também com pontos contínuos e utilizando o mesmo fio de sutura (Fig. 1). Cada grupo foi composto por 15 animais e 5 animais de cada grupo permaneceram 7 dias (Momento 7- M7), 30 dias (M30) ou 90 dias (M90) com os implantes na cavidade escleral eviscerada, sendo eutanasiados após esses períodos.

Durante o experimento, os animais receberam água e ração *ad libitum*, foram avaliados clinicamente todos os dias quanto à atividade, apetite, atitude na gaiola e possíveis alterações sistêmicas ou no sítio operatório, tais como sinais inflamatórios e/ou possível infecção, traduzida por secreção, deiscência de suturas, ou outras alterações presentes na face.

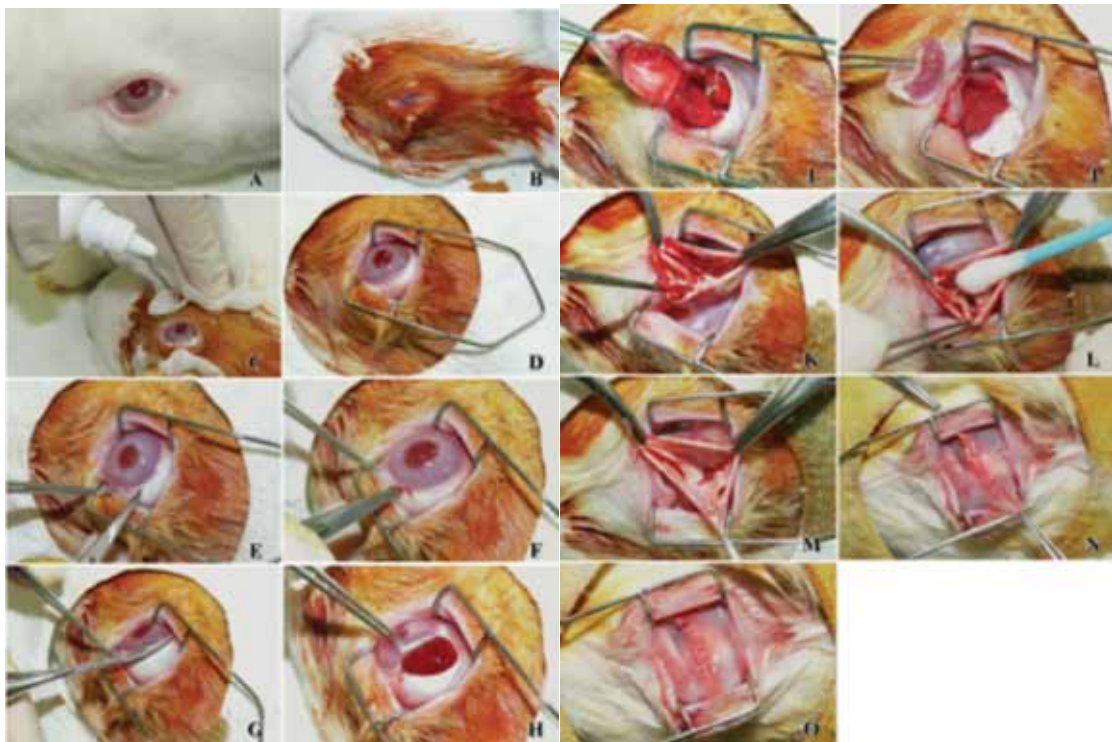


Figura 1: Sequência do procedimento cirúrgico de evisceração realizada nos coelhos seguida de colocação das hemi-esferas de silicone. A) Posicionamento do coelho em decúbito lateral esquerdo, de forma que o olho direito permanecesse voltado para cima. B) Antissepsia usando iodopovidona 1% - PVPI tópico. C) Instilação de colírio anestésico. D) Colocação de blefostato tipo *Barraquer*. E) Incisão córneo-escleral com bisturi lâmina 11. F) Paracentese com bisturi lâmina 11. G) Abertura córneo-escleral com tesoura tipo *Westcott*. H) Separação da córnea e esclera. I) Evisceração das estruturas intraoculares. J) Remoção da córnea. K) Remoção do vítreo, tecido uveal e retina. L) Limpeza da capa escleral utilizando cotonete. M) Apresentação da capa escleral após remoção das estruturas intraoculares. N) Sutura escleral e conjuntival com fio Mersilene® 6-0. O) Aspecto final do procedimento. UNESP, 2014.

Nos momentos previstos de M7, M30 e M90 dias após a realização da cirurgia e colocação do implante e, imediatamente antes da eutanásia, foi realizado o exame tomográfico da região orbitária (Tomógrafo TC-Shimadzu modelo SCT 7800-TC, Japão). Para a realização do exame de tomografia foi padronizada a posição de decúbito ventral, com extensão da cabeça que permaneceu apoiada por um coxim de 3 cm de altura (Fig. 2). Todos os animais receberam sedação prévia por via endovenosa (solução endovenosa de Tiletamina 125 mg e Zolazepam 125 mg - Virbac do Brasil, São Paulo, Brasil). Foram realizados cortes axiais de 1mm de espessura e 1 mm de intervalo, totalizando 30 cortes, com os parâmetros 130 mA e 120 KV, associado a reconstrução 3-D (Fig. 3), com o intuito de avaliar o posicionamento do implante na cavidade orbitária e a ocorrência de possível rotação e/ou migração, assim como a presença de coleção ou processos inflamatórios ao redor dos implantes.

Em seguida, os animais foram eutanasiados com sobredose do anestésico endovenoso, procedendo-se à remoção do conteúdo orbitário que foi mergulhado em formol 10% e em seguida preparado para exame histológico e morfométrico.



Figura 2 – Imagem tomográfica ilustrativa para demonstrar a padronização do posicionamento do animal durante o exame de tomografia. UNESP, 2014.

O material para exame histológico foi processado em auto-técnico (Leica TP 1020, Alemanha), desidratado em série crescente de álcoois, incluído em parafina e cortado para composição das lâminas, seguindo sistematização de coleta de um corte entre cinco, com espessura de 4 μ m, corado em Hematoxilina-Eosina (HE), visando a

avaliação qualitativa dos implantes, da reação inflamatória dentro e fora da cavidade escleral e da pseudocápsula que se formou ao redor dos implantes.

A realização do exame morfométrico, foi feita avaliando-se as lâminas histológicas em microscópio Leica® (DMLS, Alemanha) acoplado à câmara de vídeo que enviou imagens digitais ao computador do tipo *desktop*, dotado de programa de análise de imagens Leica® (Qwin Leica *microscope associated with* Leica Qwin *Software*, Alemanha), que quantificou a reação tecidual inflamatória na interface entre a esclera do animal e o implante, medindo a espessura da pseudocápsula encontrada na porção anterior e na porção posterior do implante e a celularidade no sítio do implante.

O estudo das variáveis quantitativas resultantes do exame morfométrico foi feito por meio da técnica da análise de variância para o esquema de dois fatores (grupo X momento de sacrifício), complementada com o teste de comparações múltiplas de Tukey quando a característica da variável foi contínua e pela técnica não paramétrica quando a variável caracterizou-se por discreta (Zar, 2009). Para as variáveis qualitativas foi utilizado o teste de associação de Goodman para contrastes entre e dentro de populações binomiais (Goodman, 1964; 1965). O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Avaliação clínica

Os animais apresentaram boa evolução clínica, com ganho ponderal progressivo durante o estudo, semelhante em todos os grupos avaliados (Tabela 1). Não ocorreram casos de extrusão ou infecção dos implantes e houve escassa secreção no saco conjuntival das cavidades evisceradas.

Tabela 1: Média e desvio padrão do peso inicial e final dos animais, segundo grupo e momento de sacrifício – UNESP, 2014.

Variável	Grupo	Momento de sacrifício		
		M ₇	M ₃₀	M ₉₀
Peso Inicial	GI	1967,4 (313,8)*	2508,2 (197,0) §	2590,2 (85,1) §
	GII	1920,8 (167,7)	2628,4 (183,2) §	2598,0 (216,1) §
	GIII	1991,8 (229,7)	2636,0 (296,8) §	2527,6 (210,0) §
Peso Final	GI	2039,8 (317,0)	2998,4 (518,0) §	3598,0 (234,4)
	GII	2039,8 (124,9)	3420,4 (192,5) £§	3680,2 (34,7) §
	GIII	2129,6 (132,5)	3399,6 (275,9) £§	3693,2 (120,9) §

*Média (desvio padrão)

£: comparação de tipos fixado o momento

§: comparação de momentos fixado o tipo

Avaliação tomográfica

A tomografia mostrou bom posicionamento dos implantes na maioria dos animais (Fig. 3). O exame evidenciou coleção peri-implante em um animal do GIII, de pequena quantidade, após 7 dias da cirurgia. Quanto a posição do implante, 10 animais apresentaram mudança de posição, sendo que no GI aos 90 dias esse evento foi mais frequente e intenso, ocorrendo em 3 dos 5 animais (Tabela 2), com rotação equivalente a 180°, enquanto que nos grupos com textura (GII e GIII), a mudança de posição foi infrequente e nos animais que apresentaram essa alteração, a rotação não passou de 90° (Fig. 4).

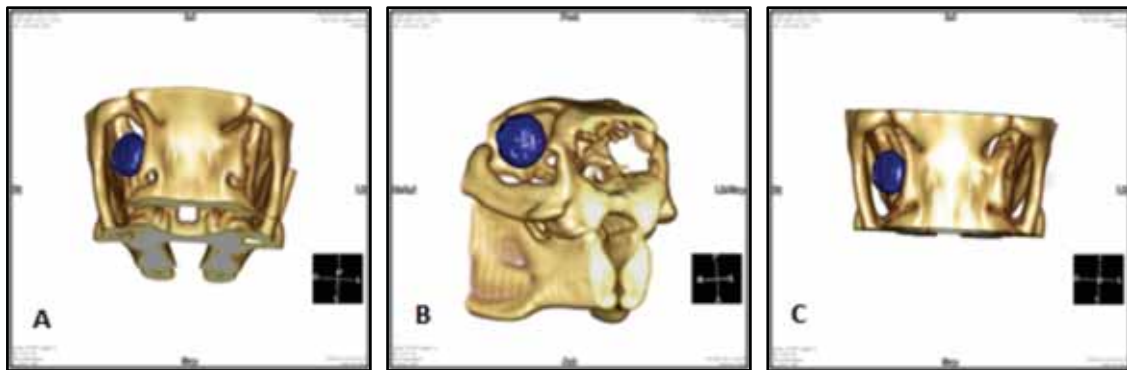


Figura 3 – Tomografia com reconstrução 3-D evidenciando bom posicionamento dos implantes de silicone, sem deformidades, apresentando convexidade voltada para a face externa da órbita com boa orientação crânio caudal, facilitando as medidas lineares da órbita e a definição do maior diâmetro do implante (GII). A - Visão oblíqua inferior. B - Visão lateral inferior. C - Visão frontal. UNESP, 2014.

Tabela 2: Número de animais que apresentaram mudança de posição dos implantes orbitários observada no exame tomográfico, segundo grupo e momento de sacrifício – UNESP, 2014.

Variável	Grupo	Momento de sacrifício		
		M ₇	M ₃₀	M ₉₀
Alteração de posição do implante	GI	1	1	3
	GII	1	0	1
	GIII	1	0	2

p > 0,05%

A tomografia evidenciou também deformidades discretas no contorno dos implantes em 3 animais, todos do GIII, aos 90 dias.



Figura 4 – Imagens tomográficas da face dos coelhos, mostrando as cavidades anoftálmicas (à direita), preenchidas pelo implante de silicone no formato de hemi-esferas. Observar que na imagem A, a posição do implante sofreu rotação de 180° (GI), ficando a convexidade voltada para o fundo da cavidade orbitária. Na imagem B, a posição do implante é igual a da colocação da hemi-esfera (GII), com a convexidade externa e na imagem C, há rotação parcial, observada no setor inferior (GIII) – Cortes utilizados para a medição da área do implante, sempre focalizando no maior diâmetro da prótese – UNESP, 2014.

Avaliação histológica

Na avaliação macroscópica da peça cirúrgica, o material permaneceu com a forma hemi-esférica, com aderência entre o implante e o tecido do animal, principalmente nos GII e GIII.

Com relação à avaliação histológica, a reação observada nos 3 grupos apresentou-se de forma semelhante, com características de fenômenos de reparação jovem no M7 e com amadurecimento do processo ao longo do experimento. Assim, após 7 dias da colocação do implante foi possível observar edema, grande quantidade de hemácias, rede de fibrina e células inflamatórias em pequena quantidade, com predomínio de neutrófilos, em especial na interface entre a esclera e o implante. Aos 30 dias, houve organização do processo inflamatório ao redor do implante, formando uma pseudocápsula, constituída por fibroblastos, células inflamatórias em menor quantidade que no M7, em geral histiócitos e aparecimento de neovasos contendo hemácias, além da presença de depósitos de hemossiderina dentro do tecido escleral. O tecido de reparação jovem e o edema não estavam mais presentes nos momentos de 30 e 90 dias, sendo que aos 90 dias havia escassas células inflamatórias, fibroblastos e neovasos ao redor dos implantes, compondo a pseudocápsula. O interior dos implantes manteve-se inerte em todos os momentos experimentais. Na região externa

à esclera, os fenômenos foram semelhantes aos que ocorreram no interior da mesma. O formato da cavidade escleral permaneceu preservado em todos os grupos.

Entre os grupos, foi observada importante diferença na pseudocápsula que revestiu os implantes. Nos animais do GI e GII, a pseudocápsula foi facilmente identificada pela coloração rósea intensa, que foi se tornando cada vez mais densa, composta por fibroblastos maduros, compondo uma membrana hialinizada, formada por colágeno, circundando o implante (Fig. 5 e 6).

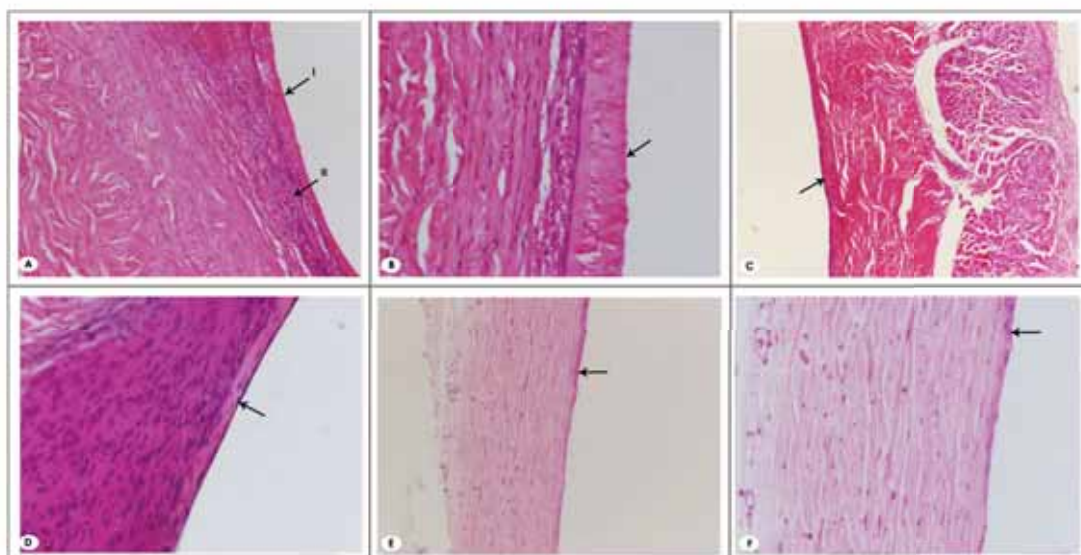


Figura 5: Imagens relativas ao grupo que recebeu implante de revestimento liso (GI). A: GI-M7 – Hemácias, rede de fibrina e células inflamatórias entre a luz da cavidade escleral (seta I) e a esclera, constituída por tecido conjuntivo denso (seta II) (HEX40). B: GI-M7 – Reação inflamatória rica em hemácias e com raras células inflamatórias (seta) junto a parede escleral (HEX100). C: GI-M30 - início da formação da pseudocápsula observando-se os fibroblastos dispostos paralelamente e bastante próximos ao tecido escleral (seta) (HEX20). D: GI-M30 – A pseudocápsula (seta) constituída por fibroblastos já com núcleos tendendo a alongados, justaposta ao tecido escleral (HEX100). E: GI-M90 - Pseudocápsula de coloração rósea, fina e bem definida (seta), revestindo a esclera internamente (HEX10). F: GI-M90 – Pseudocápsula fina, com presença de fibroblastos maduros e sem reação inflamatória (HEX40).

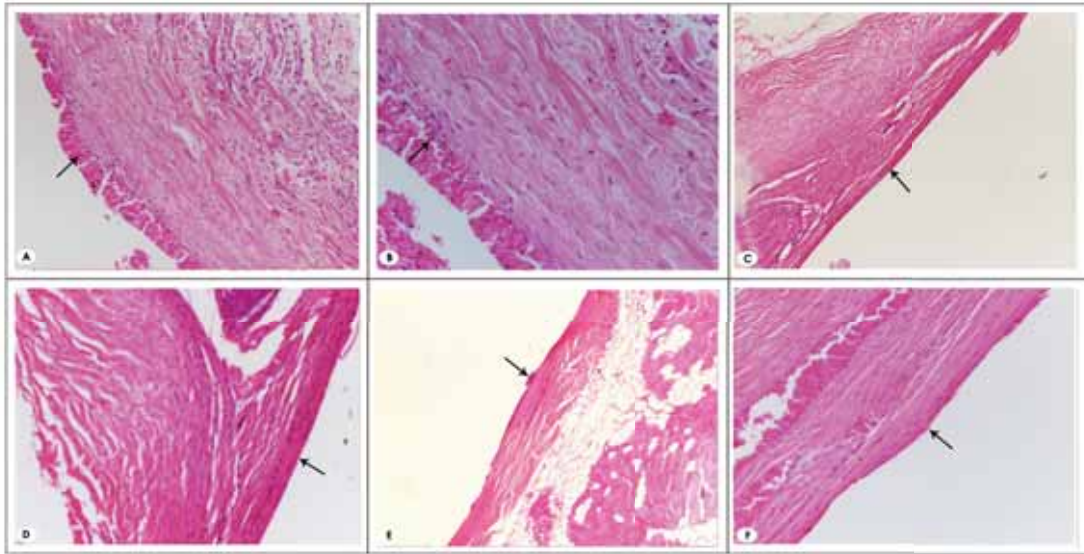


Figura 6: Imagens relativas ao grupo que recebeu implante de revestimento texturizado (GII): A: GII-M7 – A camada que corresponde à reação inflamatória, composta por hemácias e células de defesa é nitidamente mais espessa que a observada em GI (seta) (HEX40). B: GII-M7 – Raras células inflamatórias e riqueza em hemácias em contato com a esclera (seta) (HEX100). C: GII-M30 – Aos 30 dias, a pseudocápsula está bem mais definida, disposta paralelamente ao tecido escleral (seta) (HEX20). D: GII-M30 – Comparada ao M7, a espessura da pseudocápsula é menor em M30, por se ter menor quantidade de hemácias, fibroblastos mais compactados e poucas células inflamatórias (HEX40). E: GII-M90 – A seta aponta acúmulo de células correspondendo a poro da textura de revestimento do implante (HEX20). F: GII-M90 – A pseudocápsula está integrada ao tecido escleral, não sendo possível visibilizar a separação entre ela e a esclera. Células inflamatórias praticamente ausentes (seta) (HEX40).

No GIII, desde o início do experimento, a reação inflamatória foi mais exuberante, formando pseudocápsula mais espessa, “lagos” contendo hemácias, com maior quantidade de neutrófilos, monócitos e com espessamentos focais irregulares, constituídos por acúmulos localizados de células inflamatórias, que formavam expansões em rede, em direção ao centro da cavidade escleral (Fig. 7). Aos 30 dias, os vasos neoformados presentes na pseudocápsula do GIII estavam repletos de hemácias, os “lagos” tornaram-se maiores, provavelmente pela confluência de menores, os espessamentos focais aumentaram e se tornaram mais densos. Aos 90 dias, a pseudocápsula do GIII estava composta por fibroblastos fusiformes maduros, observando-se reação granulomatosa, com presença de células gigantes multinucleadas e infiltrado linfo-plasmocitário. Material róseo, amorfo e birrefringente aprisionado por fagocitose, foi identificado na reação peri-implante do GIII (Fig. 7). Importante notar que a reação granulomatosa e os sinais de fagocitose estiveram ausentes no GI e GII (Fig. 5 e 6).

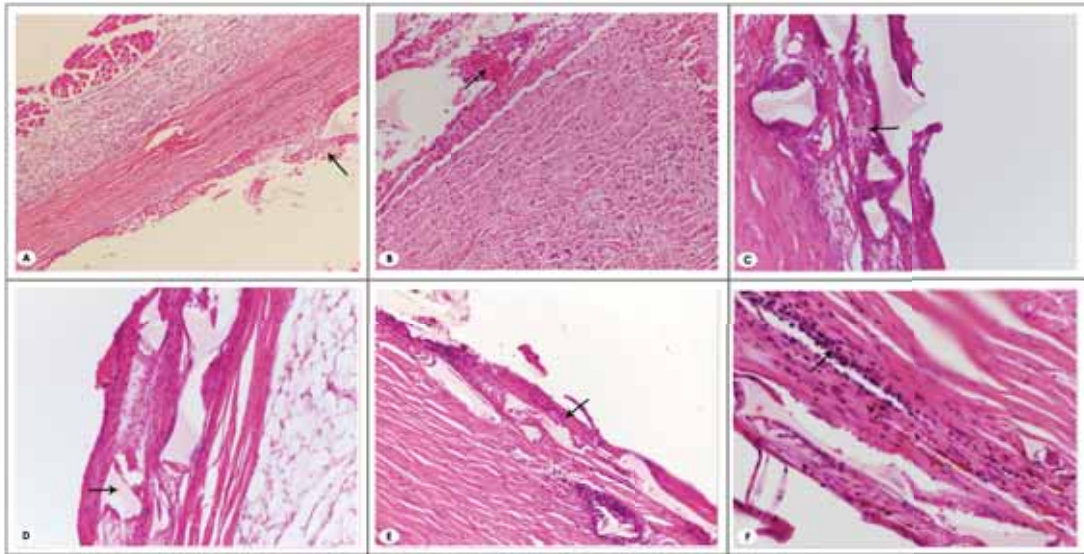


Figura 7: Imagens relativas ao grupo que recebeu implante de revestimento de poliuretano (GIII): A: GIII-M7 – Presença de hemácias e células inflamatórias em maior quantidade sobre a capa escleral. Observar que a espessura da pseudocápsula que começa a se formar (seta) é muito maior que a do GI e GII (HEX20). B: GIII-M7 – Disposição de fibrina e hemácias em “rede”, imitando a textura do poliuretano (seta) (HEX100). C: GIII-M30 - Reação inflamatória irregular e exuberante (seta) e organização dos fibroblastos para formar espessa pseudocápsula próximo a parede escleral (HEX40). D: GIII-M30 – Material róseo birrefringente aprisionando provavelmente partes do poliuretano (seta), em meio a pseudocápsula bastante estruturada e espessa (HEX100). E: GIII-M90 - Reação inflamatória irregular com material amorfo aprisionado (seta), em meio a fibroblastos já maduros (HEX40). F: GIII-M90 – Presença de aglomerados de células inflamatórias (seta) compondo a espessa pseudocápsula que envolveu os implantes revestidos de poliuretano (seta) (HEX100).

Avaliação quantitativa da espessura da pseudocápsula e dos fenômenos inflamatórios

A espessura da pseudocápsula medida nas regiões anterior e posterior do implante não mostrou diferença entre os grupos no M7. Aos 30 dias, o GIII apresentou maior espessura que os demais, tanto na porção anterior, quanto na posterior. Aos 90 dias, não houve diferença entre os grupos na medida da região anterior; a espessura da pseudocápsula do GII foi menor na região posterior, quando comparada aos demais grupos. Houve tendência a valores maiores de espessura da pseudocápsula em M7 no GI e no GII. No GIII, a pseudocápsula aumentou de espessura em M30, com diferença significativa tanto na porção anterior da pseudocápsula, quanto na posterior, com valores que se reduziram em M90 (Tabela 3).

O número de células foi semelhante em todos os momentos e grupos, quando avaliado o padrão histológico dominante da reação peri-implante, com tendência a maior celularidade no GIII em M90 (Tabela 3).

Tabela 3: Média e desvio padrão da espessura da pseudocápsula avaliada na porção anterior e posterior dos implantes, assim como a mediana, valor máximo e mínimo referente à celularidade, segundo grupo e momento de sacrifício. UNESP, 2014.

Variável	Tipo	Momento de sacrifício		
		M ₇	M ₃₀	M ₉₀
Espessura anterior	GI	533,4 (63,1)*	368,9 (82,9)	447,97 (82,77)
	GII	532,0 (112,9) §	345,7 (95,6)	462,31 (161,47)
	GIII	509,8 (90,3)	524,9 (136,3) £	458,39 (112,69)
Espessura posterior	GI	475,9 (89,4) §	300,6 (79,0)	367,58 (138,41) £
	GII	444,5 (63,8) §	267,4 (52,2)	197,24 (33,77)
	GIII	412,1 (92,9) §	467,1 (94,5) £ §	337,35 (64,56) £
Nº de células*	GI	140,1 (37,00;319,29)	918,3 (134,43; 1500,43)	275,86 (145,57; 589,86)
	GII	104,1 (53,71; 212,28)	497,7 (156,43; 1981,86)	163,43 (63,00; 459,86)
	GIII	143,4 (41,71; 957,14)	366,0 (111,86; 460,00)	499,71 (100,86; 723,14)

* Média (desvio padrão)

**Mediana (valor mínimo; valor máximo)

£: comparação de tipos fixado o momento

§: comparação de momentos fixado o tipo

Discussão

Os animais mantiveram-se em bom estado nutricional, com ganho ponderal gradual e progressivo em todos os momentos de avaliação, atestando boa saúde.

Clinicamente, foi possível observar o resultado favorável dos implantes de silicone revestidos por membranas lisas, texturizadas ou de poliuretano nas cavidades evisceradas de coelhos, não havendo infecção e/ou extrusão, sem formação de coleções próximas aos implantes, exceto em um animal do GIII aos 7 dias, provavelmente um hematoma que seria reabsorvido.

Na avaliação da posição do implante, o fato mais importante foi o GI ter sido o único grupo que apresentou rotação do implante em 180° e mais frequentemente que os demais grupos. Nos grupos GII e GIII, quando houve rotação, ela foi incompleta. Ou seja, a parede lisa do implante possibilitou que ele se movimentasse livremente, levando a alterações da posição do implante e possível prejuízo estético. Tal fato, antecipa e confirma o achado macroscópico de aderência entre implante e tecidos do hospedeiro, ausente no GI e presente nos grupos GII e GIII. Com relação aos 3 casos de deformidade, encontradas no GIII aos 90 dias, esse sinal pode ser sugestivo de contratura da pseudocápsula, com deformação do implante e novamente o risco de prejuízo estético.

A aderência ao tecido escleral aos 30 e, principalmente, aos 90 dias após a colocação dos implantes no GII e no GIII, demonstrou a integração do implante com o hospedeiro. Como o implante é composto por gel de silicone coesivo, maleável e envolto por membranas impermeáveis, a integração ocorreu apenas com o

revestimento dos mesmos, ficando a área central inerte, fato confirmado pelo exame histológico que não revelou celularidade na porção central dos implantes. Desta forma, não se pode considerar o implante como totalmente integrado. Na realidade, o correto seria considerar os implantes de silicone texturizado e os revestidos com poliuretano como implantes semi-integrados ou parcialmente integrados, já que a relação do implante com o hospedeiro se limita à reação tecidual peri-implante com o revestimento, seguida da formação de pseudocápsula, apresentando menor ou maior grau de inflamação.

Em cirurgia plástica já é reconhecido que os implantes de silicone de gel coesivo colocados no hospedeiro são envoltos por pseudocápsula fibrosa, composta por fibroblastos, células inflamatórias e colágeno (Luke *et al.*, 1997). A pseudocápsula é bastante estudada pelo seu papel na contratura deformante dos implantes (Collis *et al.*, 2000).

A avaliação da espessura da pseudocápsula nas regiões anterior e posterior dos implantes não foi muito diferente entre os grupos. A espessura da pseudocápsula observada nos momentos iniciais do experimento tenderam a valores mais altos que no final em todos os grupos, provavelmente, pela redução do edema provocado pelo trauma cirúrgico e organização do colágeno formando a pseudocápsula ao redor das hemi-esferas. Sabe-se que a espessura da pseudocápsula e a quantidade de fibrose aumentam ao longo dos anos, causando endurecimento e deformidades dos implantes de silicone (La Trenta, 1994; Collis *et al.*, 2000). O fato das medidas obtidas não corroborarem com isso pode demonstrar que o tempo de observação deveria ser ampliado. Outro fato que aponta nesta direção é a reação peri-implante, principalmente observada no GIII aos 90 dias, ser caracterizada por extensa reação inflamatória, com neovasos ativos e edema celular, justificado pela permeabilidade não seletiva dos abundantes vasos neoformados. Tais sinais apontam para a instabilidade do processo cicatricial no GIII, mesmo após 90 dias da cirurgia, sugerindo que o processo de reparação tecidual ainda não terminou (Cotran *et al.*, 1994).

A texturização da superfície dos implantes mamários foi considerada um avanço, já que a espessura da pseudocápsula e que os índices de contratura capsular, à longo prazo, são menores nos implantes texturizados (Collis *et al.*, 2000; Wong *et al.*, 2006). Porém, não parece que apenas a superfície do implante influencie na espessura

e contração da pseudocápsula. As coleções líquidas peri-implante que se formam pelos mais variados motivos, entre os quais a intensidade do trauma cirúrgico e a possibilidade de sangramento aumentado secundário a problemas sistêmicos, também podem levar a maior tendência de contratura capsular, pois propiciam um processo inflamatório mais prolongado (Collis *et al.*, 2000; Wong *et al.*, 2006).

Apesar da reação inflamatória no GIII parecer mais intensa no exame histológico, a avaliação quantitativa da celularidade peri-implante não apontou diferença significativa. No entanto, a variabilidade das medidas relativas ao número de células foi muito grande, sendo necessário utilizar métodos não paramétricos na análise desta variável. É importante ressaltar que a avaliação histológica mostrou claramente que o GIII apresentou pseudocápsula muito diferente dos demais grupos, principalmente pela exuberante reação granulomatosa e pelos fragmentos da “espuma” de poliuretano fagocitados pelas células gigantes multinucleadas. A reação exacerbada poderia resultar do próprio poliuretano ou de alguma substância adsorvida na sua superfície, como por exemplo, o talco, aprisionado pela fagocitose das células inflamatórias (Luke *et al.*, 1997; Mendes *et al.*, 2008). Este tipo de reação é forte indício de que há tendência de cronificação da reação inflamatória, mantida por tempo maior no GIII em relação ao GI e GII (Berrino *et al.*, 1986; Vázquez & Pellón, 2007).

O implante de poliuretano promove uma arquitetura desorganizada das fibras colágenas, com distribuição tridimensional das forças contráteis que mutuamente se neutralizam, dificultando as contraturas deformantes (Berrino *et al.*, 1986). No entanto, o exame tomográfico sugeriu possível contratura em parte dos implantes com este revestimento, achado que deve ser avaliado em estudos futuros.

A cavidade escleral mostrou-se preservada nos animais de todos os grupos, salientando o papel positivo dos implantes de silicone em gel coesivo utilizados como repositores do volume perdido na evisceração.

Conclusão

Os implantes de silicone em gel coesivo apresentaram boa resposta do hospedeiro, incitando escassa reação inflamatória e sem complicações significativas no período estudado. As texturas conferem maior aderência ao implante, dificultando a mobilização e rotação do mesmo dentro da cavidade escleral. Implantes com

superfície de poliuretano apresentaram deformidade e reação inflamatória de maior intensidade após 90 dias da cirurgia. Os implantes texturizados foram os que melhores resultados apresentaram.

Referências

Araf D, Assae OM, Brito RV, Aquino Jr G, Silva TAG. Implante orbital misto para reconstrução de cavidade anoftálmica: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2010; 73:81-3.

Baino F, Perero S, Ferraris S, Miola M, Balagna C, Verné E, Vitale-Brovarone C, Coggiola A, Dolcino D, Ferraris M. Biomaterials for orbital implants and ocular prostheses: overview and future prospects. *Acta Biomater.* 2014; 10:1064-87.

Barone FE, Perry L, Keller T, Maxwell GP. The biomechanical and histopathologic effects of surface texturing with silicone and polyurethane in tissue implantation and expansion. *Plast Reconstr Surg.* 1992; 90:77-86.

Berrino P, Galli A, Rainero ML, Santi PL. Long-lasting complications with the use of polyurethane covered breast implants. *Br J Plast Surg.* 1986; 39:549-53.

Brandão SM, Schellini SA, Moraes AD, Padovani CR, Pellizzon CH, Peitl O, Zanotto ED. Biocompatibility analysis of Bioglass® 45S5 and Biosilicate® implants in the rabbit eviscerated socket. *Orbit.* 2012; 31:143-9.

Collis N, Coleman D, Foo ITH, Sharpe DT. Ten-year review of a prospective randomized controlled trial of textured versus smooth subglandular silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106:786-91.

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Shoen FJ. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: Saunders; 1994. Cap. 3, p. 45-83.

Giordano S, Peltoniemi H, Lilius P, Salmi A. Povidone-iodine combined with

antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: a comparative study. *Aesth Surg J.* 2012; 33:675-80.

Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann Math Stat.* 1964; 35:716-25.

Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics.* 1965; 7:247-54.

Huang CK, Handel N. Effects of singulair (Montelukast) treatment for capsular contracture. *Aesth Surg J.* 2010; 30:404-10.

Kalwerisky K, Mihora L, Czyz CN, Foster JA, Holck DEE. Rate of vascularization and exposure of silicone-capped porous polyethylene spherical implants: an animal model. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2013; 29:350-6.

Kanamura MS, Padovani CR, Pereira EJ, Mamprim MJ, Schelini SA. Estudo comparativo entre as esferas de silicone gelatinosas e rígidas em cavidade eviscerada de Coelho. *Arq Bras Oftalmol.* 2012; 75:197-201.

Karslioglu S, Serin D, Şimşek İ, Ziylan Ş. Implant infection in porous orbital implants. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006; 6:461-6.

La Trenta GS. Breast augmentation. *Aesthetic plastic surgery.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1994. p. 1003-49.

Luke JL, Kalasinsky VF, Turnicky RP, Centeno JA, Johnson FB, Mullick FG. Pathological and biophysical findings associated with silicone breast implants: a study of capsular tissues from 86 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100:1558-65.

Mendes PRS, Bins-Ely J, Lima EAS, Vasconcellos ZAA, Acampora AJ, Neves RE. Histological study on acute inflammatory reaction to polyurethane-coated silicone implants in rats. *Acta Cir Bras.* 2008; 23:93-101.

Palhares A, Schellini SA, Pellizzon CH, Padovani CR, Dorsa P. Evaluation of low intensity laser's action on silicone mammary implant pseudocapsules in rats. *Acta Cir Bras.* 2009; 24:7-12.

Peña-Salcedo JA, Soto-Miranda MA, Lopez-Salguero JF. Back to the future: a 15 year experience with polyurethane foam-covered breast implants using the partial-subfascial technique. *Aesth Plast Surg.* 2012; 36:331-8.

Pfeiffer P, Jørgensen S, Kristiansen TB, Jørgensen A, Hölmich LR. Protective effect of topical antibiotics in breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124:629-34.

Plantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Pöppl N, Roll C, Eisenmann-Klein M, et al. Histological and immunohistochemical investigations with smooth silicone gel implants. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2006; 38:224-32.

Pompei S, Arelli F, Labardi L, Marcasciano F, Caravelli G, Cesarini C, et al. Breast reconstruction with polyurethane implants: preliminary report. *Eur J Plast Surg.* 2012; 35:441-7.

Raposo-do-Amaral CM, Tiziani V, Trevisan MA, Pires CH, Palhares FB. Capsular contracture and silicone gel: experimental study. *Aesth Plast Surg.* 1992; 16:261-4.

Rycroft PV. The use of silicone rubber as an implant following enucleation. *Proc R Soc Med.* 1965; 13:736-8.

Schellini SA, Silva MRBM, Hata MM. Uso de malha tubular de poliéster como envoltório do implante de cavidade. *Rev Bras Oftalmol.* 1998; 57:207-10.

Schellini SA, Hoyama E, Padovani CR, Ferreira VLR, Roca R. Complicações com uso de esferas não integráveis e integráveis na reconstrução da cavidade anoftálmica. *Arq Bras Oftalmol.* 2000; 63:175-8.

Son JH, Kim C-S, Yang JW. Comparison of experimental porous silicone implants and porous polyethylene implants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250: 879-85.

Vachet JM. Novo implante para enucleação e evisceração. *Rev Bras Oftalmol.* 1990; 49:9-12.

Vázquez G, Pellón A. Polyurethane-coated silicone gel breast implants used for 18 years. *Aesth Plast Surg.* 2007; 31:330-6.

Vistnes LM, Ksander GA, Kosek J. Study of encapsulation of silicone rubber implants in animals. A foreign-body reaction. *Plast Reconstr Surg.* 1978; 62:580-8.

Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118:1224-36.

Zar JH. *Biostatistical analysis.* 5a ed. New Jersey: Prentice-Hall; 2009.

Artigo 2

Uso do programa OsiriX® em tomografia computadorizada de cavidades anoftálmicas

Resumo

Objetivo: avaliar o uso: (1) da tomografia computadorizada (TC) de órbita para verificar a posição de implantes e (2) do programa OsiriX® aplicado à TC para estimar as medidas da área de implantes em cavidade anoftálmica.

Método: estudo experimental e aleatorizado, utilizando 45 coelhos albinos que tiveram o olho direito eviscerado, sendo feita a colocação de implantes hemi-esféricos de silicone na cavidade escleral, compostos de silicone em gel coesivo, revestidos por membrana lisa (Grupo I- GI), texturizada (GII) ou de poliuretano (GIII). Cinco coelhos de cada grupo foram eutanasiados decorridos 7, 30 e 90 dias após a colocação do implante. Os animais foram submetidos a tomografia da região orbitária, com cortes padronizados, sendo utilizado o programa OsiriX® para obtenção da área correspondente ao implante imediatamente antes do sacrifício. Os resultados quantitativos foram submetidos à avaliação estatística.

Resultados: A TC mostrou que os implantes do GI apresentaram mudança da posição. O programa OsiriX® foi útil para medições da área dos implantes e mostrou que o GIII apresentou área maior se comparado aos outros grupos, em todos os momentos ($p < 0,05$).

Conclusão: A TC de órbita mostra com nitidez a posição do implante e a qualidade da imagem obtida com a reconstrução 3-D. O programa OsiriX® permitiu obter quantificação fidedigna da área do implante.

Palavras-chave: implantes orbitários, cavidade anoftálmica, silicone, poliuretano, tomografia computadorizada, OsiriX®

Introdução

O tratamento da cavidade anoftálmica visa a devolução da estética facial para indivíduos que, na maioria das vezes, sofreram o trauma da perda da visão, com grande apelo para que a reconstrução devolva a aparência apropriada ao paciente, reintegrando o indivíduo ao convívio social.

Para que o resultado do tratamento seja eficiente, há vários pontos a serem observados, sendo a escolha do tamanho do implante uma das mais importantes.

Implantes muito grandes resultam em aparência de exoftalmo. Por outro lado, implantes pequenos se assemelham à enoftalmo.

Estimativas do tamanho e do volume da órbita *in vivo* são bastante complexas, podendo ocorrer medidas superestimadas ou subestimadas do tamanho do implante escolhido, prejudicando o resultado final.

Existem métodos diretos e indiretos para mensurar o tamanho dos implantes utilizados para o tratamento das cavidades anoftálmicas. Os métodos diretos são os realizados por meio da observação direta, como os que utilizam substâncias para preenchimento da órbita, com medição do volume.¹ Desse modo, medidas diretas só podem ser efetuadas de maneira experimental ou em cadáveres. Já os métodos indiretos consistem na determinação das dimensões orbitárias por meio de métodos radiológicos: radiografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).² Esses exames podem ser realizados tanto em cadáveres, de forma experimental, como *in vivo*. Dessa forma, clinicamente é possível utilizar medidas da órbita contralateral, que sejam feitas por meio de exames de imagem³, para auxiliar no tratamento da cavidade anoftálmica.

O volume real da órbita de coelhos, estimada pelo teste de deslocamento de água, também conhecido como Método de Arquimedes, obtido pelo preenchimento da órbita óssea com resina seguido da transferência da mesma para tubo de ensaio contendo água e observando-se o deslocamento da coluna líquida, demonstrou valores semelhantes aos obtidos por meio de exames tomográficos.⁴

Atualmente, o avanço tecnológico e o advento da reconstrução 3-D tem otimizado muito a qualidade dos exames de TC e RM, com melhora da acurácia de medidas lineares e volumétricas da órbita.¹

O desenvolvimento de programas para análise das medidas orbitárias também avançou muito, tanto em métodos indiretos como a TC biplanar, TC 3-D e RM, sendo que os mais utilizados são os programas Voxar 3-D® (Barco, Edinburg, Scotland)¹, Vitrea® (Vital Images Inc., Plymouth, Minneapolis, USA)⁵ e OsiriX® (Pixmeo, Geneva, Switzerland)⁶, como nos métodos diretos, através do programa Autocad® 2004 (Autodesk Inc, San Rafael, California, USA)⁷.

Dessa forma, alguns estudos tentaram validar os métodos tomográficos, visando estabelecer novos parâmetros na prática clínica.^{1,2,8,9} Tais estudos tem conseguido

demonstrar alto grau de correlação das medidas diretas com as avaliações tomográficas.

O presente estudo pretende avaliar o uso do programa OsiriX®, versão 5.6, na verificação do posicionamento de implantes colocados em cavidades orbitárias assim como na quantificação das dimensões dos implantes. Este é o primeiro estudo desta categoria.

Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar o uso do programa OsiriX® 5.6 para verificar o posicionamento e a área do implante na órbita anoftálmica.

Método

O estudo foi experimental, prospectivo e aleatorizado, realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, seguindo protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da referida instituição, estando de acordo com os princípios estabelecidos para a realização desse tipo de estudo. Todos os espécimes foram fornecidos pelo Biotério Central da UNESP, Campus de Botucatu.

Foram utilizados 45 coelhos albinos, espécie *Oryctolagus cuniculus*, machos, entre 3 a 6 meses de idade, que tiveram os olhos direitos eviscerados, com reposição do volume perdido usando implantes na forma de hemi-esferas, compostos por silicone no estado de gel coesivo, revestidos por membrana de silicone lisa (15 animais), texturizada (15 animais) ou de poliuretano (15 animais) (Silimed Ltda, Rio de Janeiro, Brasil), colocados com a convexidade da hemi-esfera voltada para o exterior da cavidade escleral.

Todos os animais foram anestesiados com solução endovenosa de Tiletamina 125 mg e Zolazepam 125 mg – 15 mg/kg (Zoletil® - Virbac do Brasil, São Paulo, Brasil), com complementação por instilação de 2 gotas de colírio de oxibuprocaína 0,4% (Oxinvest® - Latinofarma, São Paulo, Brasil) no olho direito. Os procedimentos operatórios foram realizados por um único cirurgião, sob condições de assepsia e antisepsia. Após a colocação dos implantes, a sutura da esclera foi feita em pontos contínuos de fio trançado não absorvível (Mersilene® 6-0, Ethicon, Johnson & Johnson do Brasil Indústria & Comércio de Produtos para Saúde Ltda, São Paulo, Brasil), seguida do fechamento conjuntival também em pontos contínuos, utilizando o

mesmo fio de sutura.

Durante o experimento, os animais receberam água e ração *ad libitum*, foram avaliados clinicamente todos os dias quanto à atividade, apetite, atitude na gaiola e possíveis alterações sistêmicas ou no sítio operatório, tais como: sinais inflamatórios e/ou possível infecção, traduzida por secreção, deiscência de sutura conjuntival, ou outras alterações presentes na face.

O exame tomográfico da região orbitária (Tomógrafo TC-Shimadzu modelo SCT 7800-TC, Japão) foi realizado imediatamente antes do sacrifício do animal, aos sete (M7), 30 (M30) e 90 (M90) dias após a colocação dos implantes, com cortes axiais de 1mm de espessura e 1 mm de intervalo, totalizando 30 cortes, com os parâmetros 130 mA e 120 KV, com o intuito de avaliar a área do implante, utilizando o programa OsiriX® 5.6 para Mac OS X (Apple Computer Inc, Cupertino, California, USA).

Para a realização do exame de tomografia foi padronizada a posição de decúbito ventral, com extensão da cabeça que permaneceu apoiada por um coxim de 3 cm de altura (Fig. 1). Todos os animais receberam sedação prévia por via endovenosa (solução endovenosa de Tiletamina 125 mg e Zolazepam 125 mg - Virbac do Brasil, São Paulo, Brasil).

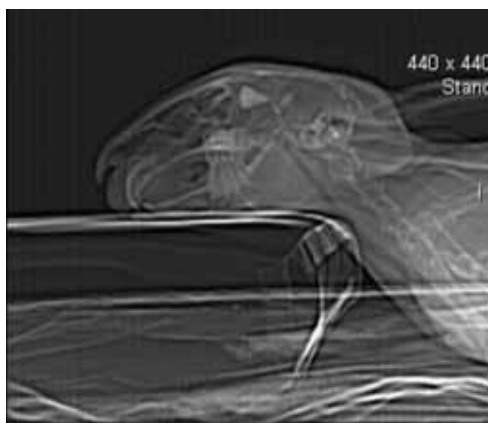


Figura 1 – Imagem tomográfica ilustrativa demonstrando a padronização do posicionamento do animal durante o exame de tomografia. UNESP, 2014.

O estudo das variáveis qualitativas e quantitativas obtidas na avaliação tomográfica em conjunto com o programa OsiriX®, foi feito por meio da técnica da análise de variância para o esquema de dois fatores (grupo X momento de sacrifício),

complementada com o teste de comparações múltiplas de Tukey quando a característica da variável era contínua¹⁰. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

O exame tomográfico demonstrou com nitidez a forma e a posição dos implantes na cavidade escleral eviscerada. A avaliação das imagens tomográficas mostrou que os implantes de GI rotacionaram dentro da cavidade escleral (Fig.2).



Figura 2 – Imagens tomográficas da face dos coelhos, mostrando as cavidades anoftálmicas (à direita), preenchidas pelo implante de silicone no formato de hemi-esferas. Observar que na imagem A, a posição do implante sofreu rotação de 180° (GI), ficando a convexidade voltada para o fundo da cavidade orbitária. Na imagem B, a posição do implante é igual a da colocação da hemi-esfera (GII), com a convexidade externa e na imagem C, há rotação parcial, observada no setor inferior (GIII) – Cortes utilizados para a medição da área do implante, sempre focalizando no maior diâmetro da prótese – UNESP, 2014.

Com relação a posição do implante, 10 animais apresentaram mudança de posição, sendo que no GI aos 90 dias esse evento foi mais frequente e intenso, ocorrendo em 3 dos 5 animais (Tabela 1), com rotação equivalente a 180°, enquanto que nos grupos com textura (GII e GIII), a mudança de posição foi infrequente e nos animais que apresentaram essa alteração, a rotação não passou de 90° (Fig. 2).

Tabela 1: Número de animais que apresentaram mudança de posição dos implantes orbitários observada no exame tomográfico, segundo grupo e momento de sacrifício – UNESP, 2014.

Variável	Grupo	Momento de sacrifício		
		M ₇	M ₃₀	M ₉₀
Alteração de posição do implante	GI	1	1	3
	GII	1	0	1
	GIII	1	0	2

p > 0,05%

Após o exame de TC, foi realizada a reconstrução 3-D (Fig. 3) dos casos avaliados, definindo melhor o maior eixo da prótese. Dessa maneira, a medida da área

foi realizada em cortes axiais, na posição do maior diâmetro do implante hemisférico (Fig. 3).

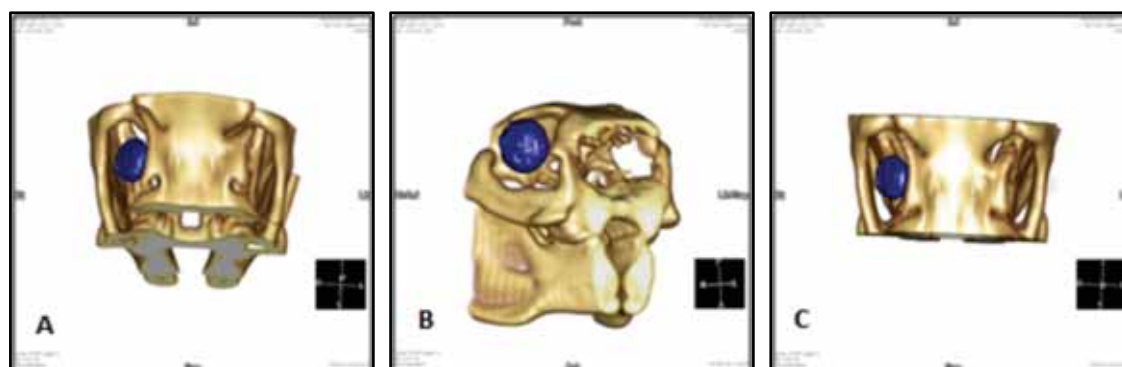


Figura 3 – Tomografia com reconstrução 3-D evidenciando bom posicionamento dos implantes de silicone, sem deformidades, apresentando convexidade voltada para a face externa da órbita com boa orientação crânio caudal, facilitando as medidas lineares da órbita e a definição do maior diâmetro do implante (GII). A - Visão oblíqua inferior. B - Visão lateral inferior. C - Visão frontal. UNESP, 2014.

O exame tomográfico evidenciou que, em relação a área dos implantes, na comparação entre os grupos, fixado o momento, apenas o GIII mostrou área maior aos 90 dias, estatisticamente significativa, com $p < 0,05\%$. Na comparação dos momentos, fixado o grupo, o GI apresentou queda significativa na área no momento 90 dias e o GII apresentou queda na área a partir do momento 30 dias. O GIII apresentou manutenção da área durante todos os momentos (Tabela 2).

Tabela 2: Média e desvio padrão das variáveis segundo tipo e momento de sacrifício.

Variável	Grupo	Momento de sacrifício		
		M ₇	M ₃₀	M ₉₀
Área	GI	0,51±0,03 §	0,50±0,02 §	0,44±0,02
	GII	0,55±0,05 §	0,50±0,03	0,49±0,04
	GIII	0,54±0,02	0,54±0,03	0,56±0,03 £

£: comparação de grupos fixado o momento de sacrifício

§: comparação de momentos de sacrifício fixado o grupo

Discussão

O presente estudo foi realizado com o intuito de verificar se a utilização da TC poderia ser útil para avaliar a posição dos implantes de silicone em gel coesivo dentro da cavidade orbitária eviscerada e ainda, se o programa OsiriX® pode fornecer medidas fidedignas para o estudo do tamanho dos implantes a serem colocados em cavidades anoftálmicas.

Estudos para avaliar a eficiência do programa OsiriX® foram feitos para outras localizações, como por exemplo para a avaliação da coluna,¹¹ da circunferência abdominal¹² e do volume encefálico,¹³ todos eles realçando o método como importante para o fornecimento de imagens de ótima qualidade com medições confiáveis. Importante notar que o programa pode ser utilizado para diversos tipos de medições, desde medidas lineares até medidas volumétricas. Clinicamente, isso pode ser útil quando empregamos estimativas do tamanho dos implantes orbitários para programar a reparação a cavidade anoftálmica.

Em relação à avaliação da área dos implantes, um detalhe técnico foi a dificuldade de identificar no exame tomográfico a separação do implante da reação peri-implante, devido a densidade do material ser extremamente semelhante à densidade da reação inflamatória secundária ao trauma cirúrgico. Além disso, o implante ficou intimamente ligado aos tecidos ao redor, dificultando a sua separação durante a avaliação tomográfica. Nesse aspecto, a reação apresenta íntima ligação com o tecido escleral, em especial nos GII e GIII, conforme observado no experimento que envolve o exame histológico dos espécimes aqui estudados (Artigo 1). Sendo assim, quando avaliada a área do implante ficou incluída a medida da área associada à reação inflamatória peri-implante. No entanto, o estudo estatístico das medidas obtidas pela TC foi suficiente para confirmar diferenças entre os grupos, resultantes dos vários tipos de envoltórios utilizados na presente pesquisa, mostrando que o GIII apresentou maior área do implante, corroborando com o estudo histológico (Artigo 1), que revelou maior reação inflamatória e maior espessura de pseudocápsula naqueles animais.

Clinicamente, o tipo de reação existente na região peri-implante, secundária ao processo de reparação tecidual pós-cirúrgico¹⁴, é mais denso que o tênue e delicado tecido ocular. Portanto, ao realizar medições do volume ocular visando facilitar a escolha do tamanho dos implantes a serem utilizados na reconstrução da cavidade anoftálmica, deve-se considerar que os tecidos intraoculares são circundados pela esclera que é mais densa que os tecidos oculares. Isso deve permitir uma melhor visualização das estruturas, facilitando assim, as medidas da cavidade. Um novo estudo deve abranger este tipo de avaliação.

Conclusão:

O exame tomográfico permitiu avaliar com nitidez o posicionamento dos implantes na cavidade orbitária, verificando que os implantes lisos (GI) mudaram mais frequentemente de posição que os texturizados (GII) ou envoltos por poliuretano (GIII). O programa OsiriX® forneceu dados fidedignos para a estimativa de área dos implantes.

Referências

1. Osaki TH, Castro DK, Yabumoto C, Ming V, Ting E, Nallasamy N, Curtin H, Fay A. Comparison of Methodologies in Volumetric Orbitometry. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2013; 29:431-36.
 2. Manson PN, Grivas A, Rosenbaun A, Vannier M, Zinreich J, Iliff N. Studies on enophtalmos:II. The measurement of orbital injuries and their treatment by quantitative computed tomography. *Plast Reconstr Surg.* 1986; 77:203-14.
 3. Koppel DA, Foy RH, McCaul JA, Logan J, Hadley DM, Ayoub A. The reliability of “Analyze” software in measuring orbital volume utilizing CT-derived data. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003; 31:88-91.
 4. Shiratori CA, Schellini SA, Yamashita, Padovani CR, Rossa R. Avaliação das dimensões orbitárias de coelhos após enucleação e evisceração. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68:235-9.
 5. Gaia BF, Pinheiro LR, Umetsubo OS, Costa FF, Cavalcanti MGP. Comparison of precision and accuracy of linear measurements performed by two diferente imaging software programs and obtained from 3D-CBCT images for Le Fort I osteotomy. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013; 42:1-8.
 6. Scolozzi P, Momjian A, Heuberger J. Computer-aided volumetric comparison of reconstructed orbits for blow-out fractures with nonpreformed versus 3-dimensionally
-

performed titanium mesh plates: a preliminar study. *J Comput Assist Tomogr.* 2010; 34:98-104.

7. Martins CAA, Schellini SA, Gregório EA, Pellizzon CH. Utilização do Autocad 2004 para quantificação de pesquisas usando fotomicrografias eletrônicas. *Rev Bras Oftalmol.* 2007; 66:227-30.

8. Mc Gurk M, Whitehouse RW, Taylor PM, Swinson B. Orbital volume measured by a low-dose CT scanning technique. *Dentomaxillofac Radiol.* 1992; 21:70-2.

9. Deveci M, Öztürk S, Şengezer M, Pabuşcu Y. Measurement of orbital volume by a 3-dimensional software program: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58:645-8.

10. Zar JH. *Biostatistical analysis.* 5a ed. New Jersey: Prentice-Hall; 2009.

11. Yamauchi T, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Hayashi K, Sakuma T, Takahashi H, Yanagawa N, Koda M. Efficacy and reliability of highly functional open source DICOM software (OsiriX) in spine surgery. *J Clin Neurosc.* 2010; 17:756-9.

12. Ciudin A, Salvador R, Budoy A, Ciudin A, Spinu C, Diaconu MG, Constantin V, Sánchez J, Nicolau C, Alcaraz A. Measurement of waist circumference for retrospective studies - Prospective validation of use of CT images to assess abdominal circumference. *Endocrinol Nutric.* 2014; 61:147-52.

13. Logan CJ, Clutton-Brock TH. Validating methods for estimating endocranial volume in individual red deer (*Cervus elaphus*). *Behav Proc.* 2013; 92:143-6.

14. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Shoen FJ. *Robbins pathologic basis of disease.* Philadelphia: Saunders; 1994. Cap. 3, p. 45-83.

Carta ao Editor

Implantes revestidos por poliuretano são seguros?

Caro Editor,

O uso de próteses mamárias revestidas por poliuretano vem crescendo muito devido a proposta de menor contratura capsular, pseudocápsula mais fina e segurança do material.¹⁻⁴ Porém, mesmo sendo um produto aprovado para utilização,⁵ esse tipo de prótese gera discussão e contradições, iniciadas com a publicação do *National Cancer Institute*⁶ sugerindo que um dos metabólitos da biodegradação da espuma de poliuretano, o 2,4 Toluenodiamina (TDA), apresenta risco elevado de carcinogênese em ratos. Vários estudos se comprometeram em avaliar a segurança e os níveis dessa substância na urina e sangue após utilização de próteses de silicone revestidas por poliuretano, com resultados positivos nesse aspecto.⁷⁻¹⁵ Contudo, o risco de câncer hepático ainda não ficou bem definido,¹⁶ o menor risco de contratura capsular é controverso,¹⁷ a menor espessura da reação inflamatória peri-implante nem sempre é encontrada¹⁸ e a dosagem de toluenodiaminas em níveis seguros é muito variável,^{7-12,19} apontando para a necessidade de novas pesquisas.

Nesse sentido, avaliamos os níveis séricos e urinários de 2,4 TDA em coelhos que tiveram prótese hemi-esférica de silicone revestida por silicone liso (GI), texturizado (GII) ou poliuretano (GIII) (Silimed Ltda, Rio de Janeiro, Brasil), medindo 1 cm de diâmetro (Fig. 1), implantada na cavidade orbitária de coelhos e nela permanecendo 7, 30 ou 90 dias (M7, M30 e M90).



Figura 1 – Prótese de silicone envolta por membrana de poliuretano.

Imediatamente antes da eutanásia dos animais, foram colhidas amostras de sangue, colocadas em tubos secos, centrifugadas para separação da fração plasmática, retirando-se 1ml com micropipeta (Eppendorf – 10-100 μ l, *Hamburg, Germany*), assim como amostras de urina, obtidas por punção supra-púbica e colocadas em tubos secos, retirando-se uma fração de 1ml com micropipeta (Eppendorf – 10-100 μ l, *Hamburg, Germany*), ambas para a detecção do 2,4 TDA.

A dosagem foi realizada por cromatografia líquida associada a espectrofotometria de massa, usando sistema LC-MS/MS, composto por Cromatógrafo Líquido de Alta Performance (HPLC) (*Proeminence UFLC, Shimadzu, Kyoto, Japan*), que combina análise ultra-rápida e excelente eficiência na separação, com alta confiabilidade de resultados, equipado com duas bombas LC-20AD, autoinjeter SIL-20AC, degazeificador DGU-20A5, sistema controlador CBM-20A (permitem a operação totalmente automatizada) e forno CTO-20AC (para controle da temperatura da coluna). Acoplado ao HPLC está o espectrômetro de massas 3200 Q TRAP (*Applied Biosystems, California, USA*), híbrido triplo/quádruplo que possibilita a quantificação exata do 2,4 TDA²⁰. A calibração do aparelho foi feita com o padrão químico de 2,4 Toluenodiamina (*Sigma-Aldrich Company, California, USA*). O limite de detecção do 2,4 TDA para a metodologia adotada foi de 0,8ng/ml.

Utilizando a metodologia descrita, não houve detecção desse componente em nenhum animal, tanto nas amostras sanguíneas, como nas urinárias (Fig. 2).



Figura 2 – Curvas da espectrofotometria de massa do 2,4 – Toluenodiamina nas amostras sanguíneas e urinárias dos animais – A: curva do padrão químico do 2,4 TDA. B: curva da amostra sanguínea. C: curva da amostra urinária.

A sanidade das espécimes e a boa filtração glomerular foram pesquisadas pelo exame de creatinina sérica em todos os animais, imediatamente antes da eutanásia, sendo os resultados compatíveis com a normalidade²¹(Tabela 1).

Tabela 1: Média e desvio padrão dos valores de creatinina sérica (mg/dl) dos animais segundo grupo e momento de sacrifício – UNESP, 2014.

Variável	Momento de sacrifício			
	Grupo	M ₇	M ₃₀	M ₉₀
Creatinina sérica	GI	2,40 (0,53)	1,60 (0,46)	1,68 (0,31)
	GII	2,39 (0,13)	1,50 (0,26)	2,03 (0,23)
	GIII	2,25 (0,19)	1,75 (0,67)	1,99 (0,23)

* valores de normalidade: 0,8 – 2,57 mg/dl ²¹

Desse modo, podemos concluir que implantes de silicone revestidos por poliuretano não oferecem riscos a saúde, dentro das condições experimentais expostas no presente estudo.

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a empresa Silimed do Brasil Ltda, Rio de Janeiro, Brasil.

Referências

1. Handel N. Long term safety and efficacy of polyurethane foam-covered breast implants. *Aesth Surg J.* 2006; 26:265-74.
 2. Vázquez G, Pellón A. Polyurethane-coated silicone gel breast implants used for 18 years. *Aesth Plast Surg.* 2007; 31:330-6.
 3. Berry MG, Davies DM. Breast augmentation: Part I – a review of the silicone prosthesis. *J Plast Reconstr Aesth Surg.* 2010; 63: 1761-8.
 4. Peña-Salcedo JA, Soto-Miranda MA, Lopez-Salguero JF. Back to the future: a 15 year experience with polyurethane foam-covered breast implants using the partial-subfascial technique. *Aesth Plast Surg.* 2012; 36:331-8.
 5. CDRH toxicology risk assessment committee report. Potential carcinogenic risk from release of 2,4-TDA from polyester polyurethane foam-covering of silicone gel filled breast implants. Washington (DC): Food and Drug Administration; 1991.
-

6. National Cancer Institute. Bioassay of 2,4-diaminotoluene for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1979; 162:1-139.
 7. Sandström JF, Skarping G, Dalene M. Chromatographic determination of amines in Biological fluids with special reference to the biological monitoring of isocyanates and amines. II Determination of 2,4 – and 2,6 – Toluenediamine using glass capillary gas chromatography and selected ion monitoring. J Chromatogr. 1989; 479:135-43.
 8. Chan SC, Birdsell DC, Gradeen CY. Detection of toluenediamines in the urine of a patient with polyurethane-covered breast implants. Clin Chem. 1991; 37:756-8.
 9. Chan SC, Birdsell DC, Gradeen CY. Urinary excretion of free Toluenediamines in a patient with polyurethane-covered breast implants. Clin Chem. 1991; 37:2143-5.
 10. Benoit FM. Degradation of polyurethane foams used in the Mème breast implant. J Biomed Mater Res. 1993; 27:1341-8.
 11. Daka JN, Chawla AS. Release of chemicals from polyurethane foam in the meme breast implant. Biomater Artif Cells Immob Biotechnol. 1993; 21:23-46.
 12. Sepai O, Henschler D, Czech S, Eckert P, Sabbioni G. Exposure to toluenediamines from polyurethane-covered breast implants. Toxicol Lett. 1995; 77:371-8.
 13. Hester TR, Ford NF, Gale PJ, Hammett JL, Raymond R, Turnbull D, et al. Measurement of 2,4 – Toluenediamine in urine and serum samples from women with Mème or replicon brast implants. Plast Reconstr Surg. 1997; 100:1291-8.
 14. Luu H-MD, Hutter JC, Bushar HF. A physiologically based pharmacokinetic model for 2,4 – Toluenediamine leached from polyurethane foam-covered breast implants. Environ Health Perspect. 1998; 106:393-400.
-

15. Santerre JP, Woodhouse K, Laroche G, Labow RS. Understanding the biodegradation of polyurethanes: From classical implants to tissue engineering materials. *Biomaterials*. 2005; 26:7457-70.
 16. The Expert Panel of the Canadian Medical Association. Safety of polyurethane-covered, breast implants. *Can Med Assoc J*. 1991; 145:1125-8.
 17. Luke JL, Kalasinsky VF, Turnicky RP, Centeno JA, Johnson FB, Mullick FG. Pathological and biophysical findings associated with silicone breast implants: a study of capsular tissues from 86 cases. *Plast Reconstr Surg*. 1997, 100:1558-65.
 18. Mendes PRS, Bins-Ely J, Lima EAS, Vasconcellos ZAA, Acampora AJ, Neves RE. Histological study on acute inflammatory reaction to polyurethane-coated silicone implants in rats. *Acta Cir Bras*. 2008; 23:93-101.
 19. Amin P, Wille J, Shah K, Kydonieus A. Analysis of the extractive and hydrolytic behavior of microthane poly(ester-urethane) foam by high pressure liquid chromatography. *J Biomed Mater Res*. 1993; 27:655-66.
 20. Gomes GLGC. Alterações metabólicas de plantas de milho submetidas à aplicação de glyphosate e fosfito [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Ciências Agronômicas; 2011: 1-97.
 21. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. *Clinical biochemistry of domestical animals*. 5th ed. San Diego: Academic Press; 1997: 441-80.
-

Considerações Finais

6. Considerações Finais

6.1 Os estudos sobre implantes orbitários

Este trabalho integra uma linha de pesquisa na qual estamos trabalhando há cerca de 15 anos e que muito já conseguiu acrescentar ao conhecimento das cavidades anoftálmicas. O principal motivo que nos move é a necessidade de encontrar o biomaterial ideal para devolver o volume orbitário perdido nas enucleações ou nas eviscerações. Além disso, buscamos materiais brasileiros para atender a demanda da nossa população. Sem dúvida, há necessidade de desenvolver materiais nacionais para responder às demandas de saúde da população, não somente na Oftalmologia, especialidade da orientadora, mas também em outras áreas, como a Ortopedia, e a própria Cirurgia Plástica, especialidade do autor.

Pesquisas anteriores, visando a reconstrução da cavidade anoftálmica, estudaram diferentes tipos de biomateriais, dentre eles destacamos as hidroxiapatitas sintéticas, o polietileno poroso (Schellini *et al.*, 2003), o biovidro (Brandão *et al.*, 2012), o polietileno gel (Schellini *et al.*, 2002) e o silicone na forma de gel coesivo e elastômero (Kanamura *et al.*, 2012). Com este último biomaterial, pretende-se preencher a cavidade com um implante que, por ser maleável, tenha contato menos traumático com a prótese externa, que é confeccionada em material rígido. Acreditamos que a movimentação da musculatura ocular extrínseca, que promove mobilização do implante quando o indivíduo movimenta o olho contralateral, possa produzir áreas de contato entre o implante rígido e a prótese externa também rígida, gerando o aparecimento de erosões e deiscências, que culminariam com a extrusão do implante. Assim, o silicone na forma de gel, segue uma idéia de que o contato entre o implante e a prótese externa possa ocorrer com menor atrito.

Os resultados obtidos por Kanamura *et al.* (2012), foram excelentes, o que nos animou a continuar estudando o silicone na forma de gel coesivo. Tendo em vista que o implante utilizado naquele estudo apresentava revestimento de superfície lisa e que há vários tipos de textura e revestimentos para implantes de silicone utilizados em cirurgias para aumento mamário (Collis *et al.*, 2000; Wong *et al.*, 2006; Vázquez & Pellón, 2007; Berrino *et al.*, 1986; Berry & Davies, 2010; Peña-Salcedo *et al.*, 2012), delineamos o presente estudo. Há que se considerar que, para cirurgias plásticas mamárias, este tipo de implante é largamente utilizado e muito se pode absorver daquela área.

A opção por estudo experimental foi feita pela necessidade de se ter mais subsídios antes do emprego dos implantes em cavidades anoftálmicas humanas, já que este tipo de implante, para esta localização, tem apenas um estudo experimental prévio (Kanamura *et al.*, 2012), apesar da longa trajetória dos implantes de silicone em gel coesivo na mama.

Ainda, os estudos experimentais nos dão liberdade de avaliar parâmetros morfológicos, determinando períodos específicos de observação e utilizando metodologia que nos permite responder questões que a clínica não conseguiu.

Desta forma, o artigo 1 nos mostrou interessantes aspectos dos implantes na cavidade escleral, local da implantação no caso de cavidades evisceradas, como a reação tecidual local e a interface implante/hospedeiro.

O artigo 2 mostrou o papel do exame tomográfico com relação ao estudo do implante, acrescentando o uso do programa OsiriX®, para estimar medidas que podem ser úteis na determinação mais acurada do tamanho dos implantes esclerais utilizados na reconstrução da cavidade anoftálmica.

A carta ao editor trouxe a avaliação da toxicidade do poliuretano, comparada à dos outros dois revestimentos empregados, ponto ainda bastante discutido quando da escolha das opções terapêuticas da mama (Benoit, 1993; Daka & Chawla, 1993; Sepai *et al.*, 1995; Hester *et al.*, 1997; Santerre *et al.*, 2005; Handel, 2006).

A pesquisa foi desenvolvida na órbita anoftálmica, assim tornada após a remoção do conteúdo do olho do animal pela técnica de evisceração. Em termos éticos, todos os procedimentos foram realizados sem que o animal sofresse dor ou estresse, além do cuidado de não lesar ou não tocar no olho contralateral, permitindo que o animal se mantivesse em boas condições para as funções fisiológicas.

Todos os coelhos mantiveram-se em bom estado nutricional, com ganho ponderal gradual e progressivo e clinicamente foi possível observar o resultado favorável dos implantes de silicone revestidos por membranas lisas, texturizadas ou de poliuretano nas cavidades evisceradas, não havendo infecção e/ou extrusão em nenhum dos animais que compuseram os grupos experimentais. Ainda, os exames de creatinina e o 2,4 TDA, colhidos imediatamente antes da eutanásia, mostraram que não houve toxicidade sistêmica, sendo os resultados compatíveis com os demais grupos e com a normalidade (Kaneko *et al.*, 1997).

A medida do 2,4 TDA usando HPLC acoplado a espectrofotometria de massa (Gomes *et al.*, 2011) não está disponível em todos os centros e este é considerado o método mais fidedigno e reprodutível (Sepai *et al.*, 1995; Hester *et al.*, 1997; Santerre *et al.*, 2005), o que nos dá segurança para ter as conclusões que tivemos e permite que possamos acrescentar uma importante informação para a literatura.

A escolha do formato hemi-esférico dos implantes empregados permitiu verificar no exame tomográfico dos animais, realizado imediatamente antes do período determinado para a eutanásia, que os implantes lisos (GI) mudam de posição,

sofrendo na maioria dos animais aos 90 dias rotação completa, em 180°. No reparo das cavidades anoftálmicas a migração dos implantes pode gerar efeitos inestéticos. Além disso, a mudança de local do implante na cavidade orbitária pode resultar em alteração da área de contato entre o implante e a prótese externa, gerando possibilidade aumentada de deiscência da conjuntiva e esclera, com posterior extrusão do implante.

Outro achado interessante e controverso apontado pelo exame tomográfico, foi a verificação de deformidade no implante revestido por poliuretano (GIII), justamente o implante que nos estudos anteriores (Vázquez & Pellón, 2007; Peña-Salcedo *et al.*, 2012) apresentou menor risco de sofrer contratura da pseudocápsula, com deformidade do implante e possível prejuízo estético. Este achado vai contra o que se conhece deste tipo de implante e merece ser explorado em estudos futuros. Na verdade, mesmo no campo da Cirurgia Plástica existem poucos trabalhos randomizados comparando as texturas entre si, isto é, comparando as próteses de silicone texturizadas com as revestidas de poliuretano (Barone *et al.*, 1992; Bucky *et al.*, 1994; Luke *et al.*, 1997; Wagenführ-Júnior *et al.*, 2012). Alguns trabalhos comparam o implante texturizado com o liso (Collis *et al.*, 2000; Wong *et al.*, 2006) ou o implante de poliuretano com o liso (Picha *et al.*, 1990; Handel, 1991). Porém, a maioria apresenta apenas os resultados com implantes revestidos por poliuretano, sem grupo controle e com alguns vieses, não deixando clara a comparação entre implantes texturizados com o de poliuretano (Hester *et al.*, 1988; Pitanguy *et al.*, 1990; Cohney *et al.*, 1991; Gasperoni, 1992; Rebello, 1993; Handel, 2006; Vázquez & Pellón, 2007; Miró, 2009; Peña-Salcedo *et al.*, 2012, Rancati *et al.*, 2013).

O artigo 2 tentou trazer a informação das medidas clínicas que, em termos práticos, devem substituir medidas diretas, o “padrão-ouro”, que envolve medidas *ex*

vivo da cavidade orbitária (Osaki *et al.*, 2013). A medida tomográfica é uma medida indireta, feita *in vivo*, e que pode ser empregada para avaliação do tamanho do implante a ser utilizado, com elevada acurácia (Manson *et al.*, 1986; McGurk *et al.*, 1992; Deveci *et al.*, 2000; Osaki *et al.*, 2013), com a grande vantagem de poder ser aplicado na prática clínica diária. Contudo, foi evidenciado no presente estudo que o exame tomográfico mostra dificuldade na separação do implante e da reação peri-implante, devido a densidade do material ser extremamente semelhante à densidade da reação, dificultando a análise. Além disso, o implante fica intimamente ligado à pseudocápsula, novamente dificultando a sua separação durante a avaliação tomográfica. Porém, se imaginarmos as condições de aplicação clínica do método, a avaliação do tamanho do implante a ser utilizado vai ser feita utilizando-se obviamente o olho normal do paciente que é o contralateral e que tem como envoltório das estruturas intraoculares a esclera, facilmente evidenciada no exame tomográfico, validando a ideia do emprego do método.

6.2 Característica da reação peri-implante: pseudocápsula

A revolução na reconstrução da cavidade anoftálmica, ocorrida na década de 80 do século passado (Perry, 1990), induz ao raciocínio de que os implantes melhores seriam os integrados, aqueles que recebem a resposta inflamatória no seu interior e que se vascularizam por completo.

Na presente pesquisa, o implante utilizado é composto por gel de silicone coesivo maleável e envolto por membrana lisa no caso do GI, membrana texturizada no GII e membrana de poliuretano no GIII. A integração ocorre apenas na periferia dos implantes de GII e de GIII, ficando a área central inerte em todos os grupos, inclusive sem celularidade, o que foi constatado pelo exame histológico. Desta forma, pode-se considerar que os implantes sejam semi-integrados ou parcialmente

integrados. A relação do implante com o hospedeiro se limita a reação peri-prótese, com a formação de pseudocápsula e invasão tecidual apenas da fina camada que envolve os implantes do GII e do GIII, semelhante ao que ocorre nos implantes de biovidro (Brandão *et al.*, 2012).

A pseudocápsula é o maior alvo dos estudos, uma vez que a porção interna do implante de silicone não tem interface com o hospedeiro. Além disso, os fenômenos ocorridos na pseudocápsula são os apontados como responsáveis pelos efeitos indesejáveis que ocorrem nos portadores de implantes mamários (Picha *et al.*, 1990; Barone *et al.*, 1992; Bucky *et al.*, 1994; Luke *et al.*, 1997; Collis *et al.*, 2000; Wong *et al.*, 2006; Wagenführ-Júnior *et al.*, 2012).

No artigo 1 optamos por descrever a reação inflamatória observada no exame histológico dos grupos em conjunto, pois poucas foram as diferenças entre os três grupos, ressaltando as particularidades em seguida. Logicamente, o trauma cirúrgico suscita resposta tecidual reparadora, com reposição dos tecidos perdidos na evisceração das estruturas intraoculares por processo cicatricial e substituição por tecido conjuntivo, uma vez que o complexo tecido retiniano, formado por 10 camadas distintas de vários tipos de células, todas interligadas e trabalhando pela transmissão do impulso luminoso que vai ser transformado no cérebro na imagem visual, além do tecido uveal que também é removido, um rico emaranhado de vasos, além do cristalino e vítreo, jamais serão refeitos por reparação tecidual. Sequencialmente, o processo cicatricial se faz de forma bastante monótona, com afluxo de hemácias e deposição de fibrina em forma de rede que vai servir como esteio para as células inflamatórias e reparadoras. Os vasos e os fibroblastos apresentam-se para o início da cicatrização, onde se encontram fibroblastos jovens, indentificados pelos núcleos mais redondos e maiores, que evoluem no tempo experimental para fibroblastos maduros,

contendo núcleos alongados e finos prolongamentos citoplasmáticos que se dispõem ao redor dos implantes, de forma a circundá-los, formando a pseudocápsula. Portanto, este mesmo caminho é seguido nos três grupos experimentais.

Posteriormente, as diferenças entre os grupos passam a ser notadas, inclusive pelos diferentes processos que se instalam na pseudocápsula. O GI, que tem superfície completamente lisa, suscita menor reação. O GII, com superfície texturizada, tem mais reação tecidual que o GI. Porém, o GIII é o que maior diferença apresenta com relação aos demais.

A pseudocápsula não é estática. No início há tendência de maior espessura, em consequência do edema inflamatório, decorrente do trauma cirúrgico. É conhecido que, no caso dos implantes de silicone, a espessura da pseudocápsula tende a aumentar muito após alguns anos em relação aos produtos texturizados, que possuem superfície de contato maior e índices de contratura capsular bem menor que os implantes lisos (Collis *et al.*, 2000). Este fato não foi por nós observado muito provavelmente devido ao tempo de observação máximo que foi de 90 dias.

Conforme apontado anteriormente, o tipo de infiltrado celular observado na pseudocápsula diferiu nos grupos experimentais, sendo predominantemente constituído no início por raros neutrófilos e com predomínio de histiócitos, com evidente presença dos espessamentos focais da pseudocápsula no GII aos 30 dias, correspondentes a aglomerados celulares de fibroblastos jovens e monócitos, em direção à luz escleral. Essa disposição dos tecidos cicatriciais ocorreu devido a presença de poros na textura dos implantes do GII, locais de adesão do implante ao hospedeiro e responsáveis pela característica deste tipo de implante como semi-integrado ao hospedeiro.

A reação inflamatória foi mais intensa no GIII, com pseudocápsula característica, contendo pedaços da “espuma” de poliuretano, sendo difícil não diferenciar as lâminas histológicas deste grupo dos demais pela observação deste aspecto, ou seja, não há como o estudo ser totalmente cego devido a este resultado. Além disso, a inflamação no GIII perdurou por tempo maior, mantendo tendência de cronificação da inflamação, conforme já observado por outros autores (Berrino *et al.*, 1986; Vásquez & Pellón, 2007). Aos 90 dias, observa-se material róseo, amorfo e birrefringente, aprisionado por fagocitose das células gigantes. A reação granulomatosa consegue englobar partes do biomaterial (Luke *et al.*, 1997; Mendes *et al.*, 2008; Wagenführ-Júnior *et al.*, 2012), e removê-lo do campo onde foi colocado. Isso ainda gera, a longo prazo, a possibilidade de redução do volume implantado e pode prejudicar ainda mais o resultado obtido com a colocação dos implantes revestidos por poliuretano.

Também no GIII foi verificada a presença de “lagos” de hemácias, delimitados por fibrina e células inflamatórias na região peri-implante e em direção a luz escleral, correspondendo à textura e porosidades presentes na superfície dos implantes revestidos pelo poliuretano. A reação se intensifica ao longo do experimento, com neovascularização ativa, alargamento dos “lagos” de hemácias provavelmente por união de adjacentes.

Apesar do exame morfométrico não ter evidenciado, a pseudocápsula parecia mais espessa no GIII quando comparada à observada nos GI e GII. Mesmo após 90 dias, observou-se neovascularização intensa e muitas células inflamatórias, ainda sem a estabilidade que seria típica do final do processo de reparação tecidual (Cotran *et al.*, 1994). O edema também foi maior no GIII, o que pode ser justificado pela permeabilidade não seletiva dos vasos neoformados.

Em relação a área avaliada no exame histológico, optamos por verificação da espessura da pseudocápsula em dois locais distintos: anterior e posterior ao implante. O motivo disso foi a verificação, nos modelos experimentais de outros estudos (Brandão *et al.*, 2012; Kanamura *et al.*, 2012), que na porção anterior, local onde o implante permanece em contato mais próximo do meio externo, a celularidade e a inflamação são maiores que na região posterior, em contato apenas com os tecidos orbitários. No entanto, com este tipo de implante e nas condições experimentais que trabalhamos, as medidas foram semelhantes.

6.3 Finalização do estudo

Portanto, consideramos que o presente estudo cumpriu com o que foi proposto. O modelo experimental evidenciou a superioridade do implante texturizado (GII) em relação aos demais, tanto pelo aspecto da manutenção do posicionamento do implante conforme no momento da implantação, como pela existência de chance de integração com o hospedeiro de modo mais suave do que com os implantes de poliuretano, que incitam a resposta mais agressiva do hospedeiro e menos estável. Foi possível observar que o exame tomográfico fornece importantes subsídios para estimar o tamanho do implante a ser utilizado, além de mostrar mudanças na posição do implante. E ainda, constatamos a inexistência de toxicidade com o poliuretano, nas condições experimentais propostas.

Conclusão

7. Conclusão

De acordo com o presente estudo e nas condições experimentais propostas, pode-se concluir:

1) Implantes de silicone de gel coesivo apresentaram boa resposta clínica, não tendo ocorrido deiscência ou extrusão em nenhum animal durante o período experimental. Histologicamente os implantes se mostraram inertes e com escassa reação inflamatória nos grupos GI e GII. Já os animais do GIII apresentaram maior reação inflamatória e tendência de pseudocápsula mais espessa.

2) O exame tomográfico mostrou que os implantes lisos (GI) se mobilizaram mais dentro da cavidade escleral e os revestidos por poliuretano (GIII) sofreram deformidades que poderiam estar relacionadas com contratura capsular. O programa OsiriX forneceu dados valiosos para aplicação clínica, como evidenciar medidas de área do implante.

3) Os implantes de silicone revestidos por poliuretano não ofereceram riscos a saúde pois o 2,4 TDA, decorrente da degradação do poliuretano, não foi detectado em nenhum animal em todos os momentos de avaliação.

Tendo por base, o conjunto dos resultados obtidos, os implantes texturizados (GII) podem ser considerados os mais adequados para a reposição de volume na cavidade anoftálmica, uma vez que incitam reação inflamatória escassa, não migram e não apresentam deformidades na superfície.

Referências

8. Referências

Alwitry AMRCS, West S, King J, Foss AJ, Abercrombie LC. Long-term follow-up of porous polyethylene spherical implants after enucleation and evisceration. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2007; 23:11-5.

Amin P, Wille J, Shah K, Kydonieus A. Analysis of the extractive and hydrolytic behavior of microthane poly(ester-urethane) foam by high pressure liquid chromatography. *J Biomed Mater Res.* 1993; 27:655-66.

Apple DJ, Mamalis N, Brady SE, Loftfield K, Kavka-Van ND, Olson RJ. Biocompatibility of implant materials: a review and scanning electron microscopy study. *Am Intraocul Implant Soc.* 1984; 10:53-66.

Araf D, Assae OM, Brito RV, Aquino Jr G, Silva TAG. Implante orbital misto para reconstrução de cavidade anoftálmica: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2010; 73: 81-3.

Aron RD. New biomaterials and cataract surgery. *Bull Acad Natl Med.* 1995; 179:557-66.

Ashley F. A new type of breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg.* 1970; 45:421.

Baino F, Perero S, Ferraris S, Miola M, Balafna C, Verné E, et al. Biomaterials for orbital implants and ocular prostheses: overview and future prospects. *Acta Biomater.* 2014; 10:1064-87.

Barone FE, Perry L, Keller T, Maxwell GP. The Biomechanical and histopathologic effects of surface texturing with silicone and polyurethane in tissue implantation and expansion. *Plast Reconstr Surg.* 1992; 90:77-86.

Batich C, Williams J. Toxic hydrolysis product from biodegradable foam implant. *J Biomed Mater Res.* 1989; 23:311-9.

Benoit FM. Degradation of polyurethane foams used in the Môme breast implant. *J Biomed Mater Res.* 1993; 27:1341-8.

Berrino P, Galli A, Rainero ML, Santi PL. Long-lasting complications with the use of polyurethane-covered breast implants. *Br J Plast Surg.* 1986, 39:549-53.

Berry MG, Davies DM. Breast augmentation: Part I – a review of the silicone prosthesis. *J Plast Reconstr Aesth Surg.* 2010; 63: 1761-1768.

Brandão SM, Schellini SA, Moraes AD, Padovani CR, Pellizzon CH, Peitl O, et al. Biocompatibility analysis of Bioglass® 45S5 and Biosilicate® implants in the rabbit eviscerated socket. *Orbit.* 2012; 31:143-9.

Bucky LP, Ehrlich HP, Sohoni S, May JJW, Caffee HH. The capsule quality of saline-filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane implants in rabbits: A long-term study. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 93(6): 1123-1133.

Canadian Medical Association. The Expert Panel of the Canadian Medical Association: safety of polyurethane-covered, breast implants. *Can Med Assoc J.* 1991; 145:1125-8.

Chan SC, Birdsell DC, Gradeen CY. Detection of toluenediamines in the urine of a patient with polyurethane-covered breast implants. *Clin Chem.* 1991; 37:756-8.

Chan SC, Birdsell DC, Gradeen CY. Urinary excretion of free Toluenediamines in a patient with Polyurethane-Covered Breast Implants. *Clin Chem.* 1991; 37:2143-5.

Cohney BC, Cohney TB, Hearne VA. Nineteen years' experience with polyurethane foam-covered mammary prosthesis: a preliminary report. *Ann Plast Surg.* 1991; 27:27-30.

Collis N, Coleman D, Foo ITH, Sharpe DT. Ten-year review of a prospective randomized controlled trial of textured versus smooth subglandular silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106:786-91.

Convery FR, Gunn DR, Hughes JD, Martin WE. The relative safety of polymethylmetacrylate. *J Bone Surg.* 1975; 57:57-64.

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Shoen FJ. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: Saunders; 1994. Cap. 3, p. 45-83.

Daka JN, Chawla AS. Release of chemicals from polyurethane foam in the meme breast implant. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol. 1993; 21:23-46.

Deveci M, Öztürk S, Şengezer M, Pabuşcu Y. Measurement of orbital volume by a 3-dimensional software program: an experimental study. J Oral Maxillofac Surg. 2000; 58: 645-8.

Di Dio LJA. Tratado de anatomia sistêmica aplicada. In: Sistema sensorial. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 871-902.

Food and Drug Administration. CDRH toxicology risk assessment committee report. Potential carcinogenic risk from release of 2,4-TDA from polyester polyurethane foam-covering of silicone gel filled breast implants. Washington (DC): FDA; 1991.

Frueh BR, Felker GV. Baseball implant. A method of secondary insertion of an intraorbital implant. Arch Ophthalmol. 1976;94: 429-30.

Gasperoni C, Salgarello M, Gargani G. Polyurethane-covered mammary implants: A 12 year experience. Ann Plast Surg. 1992; 29:303-8.

Giordano S, Peltoniemi H, Lilius P, Salmi A. Povidone-iodine combined with antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: a comparative study. *Aesth Surg J.* 2013; 33:675-80.

Glicenstein J. History of augmentation mammoplasty. *Ann Chir Plast Esthet.* 2005; 50(5): 337-49.

Gomes GLGC. Alterações metabólicas de plantas de milho submetidas à aplicação de glyphosate e fosfito [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Ciências Agronômicas; 2011: 1-97.

Handel N. Comparative experience with smooth and polyurethane breast implants using the Kaplan-Meier method survival analysis. *Plast Reconstr Surg.* 1991; 88:475.

Handel N. Long term safety and efficacy of polyurethane foam-covered breast implants. *Aesth Surg J.* 2006; 26:265-74.

Hench LL. The story of bioglass. *J Mater Sci Mater Med.* 2006; 17:967-78.

Hester TR, Ford NF, Gale PJ, Hammett JL, Raymond R, Turnbull D, et al. Measurement of 2,4 – Toluenediamine in urine and serum samples from women with Mème or replicon brast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100:1291-8.

Hester TR, Nahai F, Bostwick J, Cukic J. A 5 year experience with polyurethane-covered mammary prosthesis for treatment of capsular contracture, primary augmentation mammoplasty, and the breast reconstruction. *Clin Plast Surg.* 1988; 15: 569-85.

Hornblass A, Biesman BS, Eviatar JA. Current techniques of enucleation: a survey of 5.439 intraorbital implants and a review of the literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1995;11:77-86; discussion 87-8.

Huang CK, Handel N. Effects of singulair (Montelukast) treatment for capsular contracture. *Aesth Surg J.* 2010; 30:404-10.

Jordan DR, Brownstein S, Dorey M, Yuen VH, Gilbert S. Fibrovascularization of porous polyethylene (Medpor®) orbital implant in a rabbit model. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004; 20:136-43.

Jordan DR, Gilber S, Mawn L, Brownstein S, Grahovac SZ. The synthetic hydroxyapatite implant: a report on 65 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1998; 14:250-5.

Jordan DR, Hwang I, McEachren T, Brownstein S, Gilberg S, Grahovac S, Mawn L. Brazilian hydroxyapatite implant. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2000; 1:363-9.

Jordan DR, Klapper SR. The role of various types of implants and the efficacy of pegged and nonpegged approaches. *Int Ophthalmol Clin.* 2006; 46:109-32.

Kalwerisky K, Mihora L, Czyz CN, Foster JA, Holck DEE. Rate of vascularization and exposure of silicone-capped porous polyethylene spherical implants: an animal model. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2013; 29:350-6.

Kanamura MS, Padovani CR, Pereira EJ, Mamprim MJ, Schelini SA. Estudo comparativo entre as esferas de silicone gelatinosas e rígidas em cavidade eviscerada de Coelho. *Arq Bras Oftalmol.* 2012; 75:197-201.

Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. *Clinical biochemistry of domestic animals.* 5th ed. San Diego: Academic Press; 1997.

Karesh JW, Dresner SC. High-density porous polyethylene (Medpor) as a successful anophthalmic socket implant. *Ophthalmology.* 1994; 101:1688-95.

Karcioğlu S, Serin D, Şimşek İ, Ziyılan Ş. Implant infection in porous orbital implants. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006; 6:461-6.

Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à Patologia.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p. 103-243.

La Trenta GS. Breast augmentation. *Aesthetic plastic surgery.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1994. p. 1003-49.

Lemperle G, Ott H, Charrier U, Hecker J, Lemperle M. PMMA microspheres for intradermal implatation: Part I: animal research. *Ann Plast Surg.* 1991; 26:57-63.

Lucci LMD, Höfling-Lima AL, Erwenne CM, Cassano EMT. Artificial eye amplitudes and characteristics in enucleated socket with porous polyethylene spherical and quad-motility implant. *Arq Bras Oftalmol.* 2007; 70:831-8.

Luke JL, Kalasinsky VF, Turnicky RP, Centeno JA, Johnson FB, Mullick FG. Pathological and biophysical findings associated with silicone breast implants: a study of capsular tissues from 86 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1997, 100:1558-65.

Luu H-MD, Hutter JC, Bushar HF. A physiologically based pharmacokinetic model for 2,4 – Toluenediamine leached from polyurethane foam-covered breast implants. *Environ Health Perspect.* 1998; 106:393-400.

Manson PN, Grivas A, Rosenbaun A, Vannier M, Zinreich J, Iliff N. Studies on enophtalmos:II. The measurement of orbital injuries and their treatment by quantitative computed tomography. *Plast Reconstr Surg.* 1986; 77: 203-14.

Marshak H, Dresner S. Multipurpose conical orbital implant in evisceration. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2005; 21:376-8.

Matayoshi S. Manual de cirurgia plástica ocular. In: Evisceração e enucleação. São Paulo: Roca; 2004. p. 271-86.

Mc Gurk M, Whitehouse RW, Taylor PM, Swinson B. Orbital volume measured by a low-dose CT scanning technique. *Dentomaxillofac Radiol.* 1992; 21: 70-2.

Mendes PRS, Bins-Ely J, Lima EAS, Vasconcellos ZAA, Acampora AJ, Neves RE. Histological study on acute inflammatory reaction to polyurethane-coated silicone implants in rats. *Acta Cir Bras.* 2008; 23:93-101.

Miró AL. Polyurethane-coated silicone breast implants: evaluation of 14 years's experience. *Rev Bras Cir Plast.* 2009; 24:296-303.

Moura EM, Vieira GSS. Uso do implante esférico Medpor: análise de 61 cirurgias orbitárias. *Arq Bras Oftalmol.* 2007; 70:7-12.

Mules PH. Evisceration of the globe, with artificial vitreous: 1884-1895. *Adv Ophtal Plast Reconstr Surg.* 1990; 69-72.

Oliveira JS. Uso de implantes porosos e não porosos na evisceração e na reconstrução da cavidade anoftálmica [tese]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002.

Osaki TH, Castro DK, Yabumoto C, Ming V, Ting E, Nallasamy N, Curtin H, Fay A. Comparison of Methodologies in Volumetric Orbitometry. *Ophtal Plast Reconstr Surg.* 2013; 29: 431-36.

Palhares A, Schellini SA, Pellizzon CH, Padovani CR, Dorsa P. Evaluation of low intensity laser's action on silicone mammary implant pseudocapsules in rats. *Acta Cir Bras.* 2009; 24:7-12.

Peña-Salcedo JA, Soto-Miranda MA, Lopez-Salguero JF. Back to the future: a 15 year experience with polyurethane foam-covered breast implants using the partial-subfascial technique. *Aesth Plast Surg.* 2012; 36:331-8.

Perry AC. Integrated orbital implants. *Adv Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1990; 8:75-81.

Pfeiffer P, Jørgensen S, Kristiansen TB, Jørgensen A, Hölmich LR. Protective effect of topical antibiotics in breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124:629-34.

Picha GJ, Goldstein JA, Stohr E. Natural-Y Meme polyurethane versus smooth silicone: Analysis of the soft-tissue interaction from 3 days to 1 year in the rat animal model. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 85:903-16.

Pitanguy I, Bretano J, Ranalho MC, Porto MJ. Implante de silicone gel com revestimento de poliuretano. *Rev Bras Cir.* 1990; 80:119-30.

Plantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Pöppl N, Roll C, Eisenmann-Klein M, et al. Histological and immunohistochemical investigations with smooth silicone gel implants. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2006; 38:224-32.

Pompei S, Arelli F, Labardi L, Marcasciano F, Caravelli G, Cesarini C, et al. Breast reconstruction with polyurethane implants: preliminary report. *Eur J Plast Surg.* 2012; 35:441-7.

Rancati A, Soderini A, Dorr J, Gercovich G, Tessari L, Gonzalez E. One-step breast reconstruction with polyurethane-covered implants after skin-sparing mastectomy. *J Plast Reconstr Aesth Surg.* 2013; 66:1671-5.

Raposo-do-Amaral CM, Tiziani V, Cintra ML, Amstalden I, Palhares FB. Local reaction and migration of injected silicone gel: experimental study. *Aesth Plast Surg.* 1993; 17:335-8.

Raposo-do-Amaral CM, Tiziani V, Trevisan MA, Pires CH, Palhares FB. Capsular contracture and silicone gel: experimental study. *Aesth Plast Surg.* 1992; 16:261-4.

Rebello C. Mamoplastia de aumento com próteses mamárias de silicone revestidas de poliuretano. *Rev Bras Cir Plast Estet Reconstr.* 1993; 8:58-62.

Rodrigues AC, Schellini SA, Moraes-Silva MRB, Padovani CR. Fatores relacionados a extrusão do implante de cavidade. *Rev Bras Oftalmol.* 1997; 56:259-64.

Rycroft PV. The use of silicone rubber as an implant following enucleation. *Proc R Soc Med.* 1965; 13:736-8.

Sagoo MS, Rose GE. Mechanisms and treatment of extruding intraconal implants: socket aging and tissue restitution (the 'cactus syndrome'). *Arch Ophthalmol.* 2007; 125:1616-20.

Sandström JF, Skarping G, Dalene M. Chromatographic determination of amines in Biological fluids with special reference to the biological monitoring of isocyanates and amines. II Determination of 2,4 – and 2,6 – Toluenediamine using glass capillary gas chromatography and selected ion monitoring. *J Chromatogr.* 1989; 479:135-43.

Santerre JP, Woodhouse K, Laroche G, Labow RS. Understanding the biodegradation of polyurethanes: from classical implants to tissue engineering materials. *Biomaterials.* 2005; 26:7457-70.

Schaefer DP, Della Rocca RC. Enucleation. In: Smith BC. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery.* St Louis: Mosby; 1989. p. 1278-99.

Schellini SA, Silva MRBM, Hata MM. Uso de malha tubular de poliéster como envoltório do implante de cavidade. *Rev Bras Oftalmol.* 1998; 57:207-10.

Schellini SA, Ichida FK, Padovani CR. Extrusão dos implantes em portadores de cavidade anoftálmica. *Arq Bras Oftalmol.* 2007; 70:752-5.

Schellini SA, Hoyama E, Padovani CR, Ferreira VLR, Roça R. Complicações com uso de esferas não integráveis e integráveis na reconstrução da cavidade anoftálmica. *Arq Bras Oftalmol.* 2000; 63:175-8.

Schellini SA, Hoyama E, Marques MEA, Rossa R, Padovani CR. Comparison of synthetic hydroxyapatite and porous polyethylene implants in eviscerated rabbit eyes. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2003; 19:136-9.

Schellini SA, Oliveira DA, Oliveira CAF, Hoyama E, Padovani CR. Evisceração e enucleação na Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP: comparação entre duas décadas. *Salusvita*.2003; 22:71-7.

Schellini SA, Xavier AP, Hoyama E, Rossa R, Pellizon C, Marques MEA, Padovani CR. Gelatinous polyethylene in the treatment of the anophthalmic cavity. *Orbit*. 2002;21: 189-93.

Schultz RC. Restoration of frontal contour with methyl metacrylate. *Ann Plast Surg*. 1979; 3:295-303.

Sebastiá R, Lessa S, Flores EE. Reconstrução da cavidade anoftálmica com implante esférico revestido de enxerto autólogo de fascia lata. *Rev Bras Oftalmol*. 2000; 59:132-43.

Sepai O, Henschler D, Czech S, Eckert P, Sabbioni G. Exposure to toluenediamines from polyurethane-covered breast implants. *Toxicol Lett*. 1995; 77:371-8.

Shields CL, Shields JA, Potter P, Singh AD. Problems with the hydroxyapatite orbital implant – experience with 250 consecutive cases. *Br J Ophthalmol* 1994;78:702-6.

Soares EJC, Dantas RRA, Marback R, Matayoshi S, França VP. Cavidades anoftálmicas. In: Soares EJC, Moura EM, Gonçalves JOP. *Plástica ocular*. São Paulo: Roca; 1997. Cap. 15, p. 327-72.

Son JH, Kim C-S, Yang JW. Comparison of experimental porous silicone implants and porous polyethylene implants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250: 879-85.

Sousa RLF, Schellini SA, Zornoff DCM, Padovani CR. Conduas para reparação da cavidade anoftálmica no Brasil. *Arq Bras de Oftalmol.* 2012; 75: 394-7.

Su GW, Yen MT. Current trends in managing the anophtalmic socket after primary enucleation and evisceration. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004; 20:274-80.

Tonkelaar J, Henkes HE, Leersun GK. A short history of the artificial eye. *Doc Ophthalmol.* 1991; 77:349-54.

Vachet JM. Novo implante para enucleação e evisceração. *Rev Bras Oftalmol.* 1990; 49:9-12.

Vázquez G, Pellón A. Polyurethane-coated silicone gel breast implants used for 18 years. *Aesth Plast Surg.* 2007; 31:330-6.

Vázquez G. A ten year experience using polyurethane-covered breast implants. *Aesth Plast Surg.* 1999; 23:189-96.

Vistnes LM, Ksander GA, Kosek J. Study of encapsulation of silicone rubber implants in animals. A foreign-body reaction. *Plast Reconstr Surg.* 1978; 62:580-8.

Wagenführ-Júnior J, Filho JMR, Nascimento MM, Ribas FM, Wanka MV, Godoi AL. Histopathological reaction over prosthesis surface covered with silicone and polyurethane foam implanted in rats. *Acta Cir Bras.* 2012; 27:866-73.

Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118:1224-36.

Zaczec A, Zetterstrom C. Cataract surgery and pupil size in patients with diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997; 75:429-32.

Zhang L, Fay A. Composite implants in oculoplastic surgery. *Semin Ophthalmol.* 2010; 25:303-8.

Apêndice

9. Apêndice

9.1. Aprovação do Comitê de Ética

	Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br <small>Instituída na Faculdade de Medicina através da Portaria do Diretor nº 30 de 26/04/99</small>		
CERTIFICADO		
<p>CERTIFICAMOS que o Protocolo n.º 750 sobre o projeto de pesquisa "Avaliação da integração de implante de silicone com superfície lisa, texturizada e poliuretano em cavidade anoftálmicas eviscerada de coelhos", a ser conduzido por Cristiano Ricardo de Abreu, orientado pela Profª. Titular Silvana Artioli Schellini, com a colaboração do Prof. Dr. Aristides Augusto Palhares Neto, Prof. Titular Luis Carlos Vulcano, Prof. Titular Carlos Roberto Padovani, Profª Drª Cláudia Helena Pellizon e da graduanda Amanda de Moraes, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), com a ressalva de que os "coelhos", são provenientes de Biotério convencional, sem condições de atestar a sanidade dos mesmo.</p>		
<p>Projeto de Pesquisa aprovado em reunião da CEEA em 27/08/2009.</p>		
		
Profª Drª Regina H. Garcia Martins Presidente da CEEA	Alberto Santos Capelluppi Secretário da CEEA	

9.2. Aparelho de Morfometria



Figura 1 - Aparelho de morfometria do Departamento de Histologia do Instituto de Biociências de Botucatu/UNESP - Leica microscope associated with Leica Qwin Software, sistema de análise de imagens LEICA Qwin.

9.3. Microscópio de avaliação

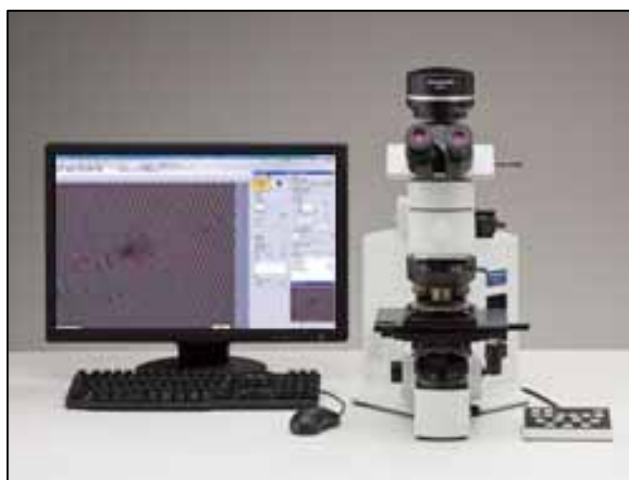


Figura 2 - Microscópio do Departamento de Histologia do Instituto de Biociências de Botucatu/UNESP – Microscópio Olympus BX53 associado com a DP73 camera colorida 17MP CCD acoplado com *software* Olympus.

9.4. Aparelho de Tomografia



Figura 3 - Aparelho de Tomografia da FMVZ de Botucatu/UNESP – Tomógrafo TC-Shimadzu modelo SCT 7800-TC - parâmetros: 130 mA 120 KV.

9.6. Analisador Bioquímico



Figura 5 - Analisador bioquímico da FMB/UNESP - UNIPEX – BIOQUÍMICA. Analisador bioquímico automatizado BS-200 (Mindray Medical International Limited, China) - dosagem da creatinina sérica.

9.7. Aparelho de Cromatografia líquida/espectrofotometria de massa



Figura 6 - Cromatógrafo Líquido (Proeminence UFLC) acoplado ao espectrômetro de massas (3200 Q TRAP) – LC-MS/MS. Botucatu/SP – NUPAM, Campus do Lageado, 2013.

Avaliação da integração de implantes de silicone com superfícies lisa, texturizada e de poliuretano em cavidades anoftálmicas evisceradas de coelhos.



Lista de abreviaturas:

2,4 TDA – 2, 4 toluenodiamina
3-D - tridimensional
cm – centímetro
dl – decilitro
et al – at ali
Fig. - Figura
FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu
G I – Grupo I
G II - Grupo II
G III – Grupo III
HC-UNESP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
HE – Hematoxilina-Eosina
HPLC – Cromatografia líquida de alta performance
KV - kilovolt
LC-MS/MS – Cromatografia líquida associada a espectrofotometria de massa
mA - miliampere
ml – mililitro
mm - milímetro
M7 – momento de 7 dias
M30 – momento de 30 dias
M90 – momento de 90 dias
ng – nanograma
PMMA - Polimetilmetacrilato
PU – Poliuretano
PVPI – iodopovidona
RM – ressonância magnética
TC – tomografia computadorizada
UNESP- Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
µm – micrômetro
µl – microlitro

Cristiano Ricardo de Abreu

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia. Área de concentração: Agressão, Reparação, Regeneração e Transplante de Órgãos e Tecidos. Linha de Pesquisa - Enxertos, Retalhos, Inclusões Lipoaspiração e Biomateriais – Faculdade de Medicina de Botucatu.



Orientadora: Profa. Dra. Silvana Artioli Schellini

Botucatu - 2014