

**DIURIANNE CAROLINE CAMPOS FRANÇA**

*Avaliação da biocompatibilidade de vários  
elastômeros de silicone implantados no  
tecido subcutâneo de ratos.  
Estudo histológico e histomorfométrico*

**Araçatuba - SP  
2005**

**DIURIANNE CAROLINE CAMPOS FRANÇA**

*Avaliação da biocompatibilidade de vários elastômeros de silicone*

*implantados no tecido subcutâneo de ratos.*

*Estudo histológico e histomorfométrico*

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração Estomatologia.

**Orientador: Prof. Dr. Alvimar Lima de Castro**

Araçatuba - SP

2005

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca da FOA / UNESP

F815a França, Diurianne Caroline Campos  
Avaliação da biocompatibilidade de vários elastômeros de silicone implantados no tecido subcutâneo de ratos: estudo histológico e histomorfométrico / Diurianne Caroline Campos França.  
– Araçatuba: [s.n.], 2005.  
93 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araçatuba, 2005  
Orientador: Prof. Dr. Alvimar Lima de Castro

1.Elastômeros de silicone. 2.Ratos Wistar. 3.Prótese maxilofacial. 4.Oncologia. 5.Cirurgia bucal. 6.Géis de silicone

Black D76  
CDD 617.607

DIURIANNE CAROLINE CAMPOS FRANÇA

AVALIAÇÃO DA BIOCOMPATIBILIDADE DE VÁRIOS  
ELASTÔMEROS DE SILICONE IMPLANTADOS EM TECIDO  
SUBCUTÂNEO DE RATOS.  
Estudo histológico e histomorfométrico

COMISSÃO JULGADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientador : Dr. Alvimar Lima de Castro

2.º Examinador .....: Dr. Hélio Massaiochi Tanimoto

3.º Examinador .....: Dr.<sup>a</sup> Ana Maria Pires Soubhia

Araçatuba, 22 de agosto de 2005.

# *DADOS CURRICULARES*

## **Diurianne Caroline Campos França**

<b>Nascimento</b>	09 de abril de 1974 - Cuiabá- MT
<b>Filiação</b>	Edgard França Filho Luzia A. Campos França
<b>1992/1996</b>	Curso de Graduação em Odontologia pela UNIC-Universidade de Cuiabá, MT, Brasil
<b>2001</b>	Professora Auxiliar das Disciplinas de Diagnóstico e Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Univag-Centro Universitário, VG, Brasil
<b>2002</b>	Curso de Especialização em Fundamentos da Educação e Docência do Ensino Superior, pelo Univag-Centro Universitário, VG, MT, Brasil
<b>2004/2005</b>	Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Estomatologia na Faculdade de Odontologia de Araçatuba- UNESP

*Dedico esse momento especial da minha vida...*

*Ao meu querido marido **Itamar**, pelo imensurável apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida, tanto pessoal como profissional. Pelo seu amor, carinho, companheirismo, paciência e acima de tudo por acreditar em mim, e em nós. Que Deus o ilumine, o proteja e nos mantenham unidos por toda eternidade.*

**AMO VOCÊ!**

*Ao engenheiro **Edgard França Filho** (in memorian), meu pai, pelos ensinamentos de honradez, austeridade e coragem, embasados nos preceitos éticos, morais e que, mesmo longe, está tão perto... Saudades!*

*A pedagoga **Luzia Auxiliadora Campos França**, minha mãe, pelo incansável estímulo à minha formação pessoal e profissional, a qual dedicou todo seu carinho, amor, amizade e compreensão.*

**Obrigada, meu Pai!**

**Obrigada, minha Mãe!**

*A minha querida avó **Noêmia Vieira Régis Campos**. Seu exemplo me guia nos momentos difíceis, sua sabedoria e seus conselhos me dão segurança. Obrigada pelo seu eterno amor, carinho e atenção.*

*Ao meu avô **Gonçalo** (in memorian) dedico essa conquista em sinal do meu amor e saudade...*

*Aos meus queridos avós **Edgard França** (in memorian) e **Donatila de Oliveira França** (in memorian) pelo amor, carinho e atenção.*

*“A afeição dos avós pelos netos é a última etapa das paixões puras do homem. É a maior delícia de viver a velhice”.*

*Edgard de Moura Bittencourt*

*A minha querida tia e madrinha **Terezinha Vieira de Barros** pelo incentivo, amor e carinho dispensados a mim durante todos esses anos.*

*Aos meus irmãos **Edgard Neto** e **Thaís**, pelos momentos de alegria, amizade e descontração.*

*Aos meus sobrinhos **Lucas Eugênio**, **Guilherme Eugênio**, **Natália** e **Noani**, pelos momentos de felicidade e convivência carinhosa.*

*Aos meus sogros **Neuza** e **Laurindo**, cunhados e cunhada, pelo incentivo, amizade e presença constante.*

*A todos os meus familiares que entenderam a necessidade da minha ausência nesses anos. Obrigada pelo amor, apoio, incentivo, e principalmente por me fazer entender, todos os dias, o significado da palavra **FAMÍLIA**.*

***Amo muito vocês!***

***Muito obrigada!***

*“A glória da amizade não é a mão estendida, nem o sorriso carinhoso, nem mesmo a delícia da companhia. É a inspiração espiritual que vem quando você descobre que alguém acredita e confia em você”.*

*Ralph Waldo Emerson*

*Agradeço, primeiramente,*

*A Deus, por estar ao meu lado nos bons momentos e me sustentar nos momentos difíceis, dando-me força e perseverança de continuar no bom caminho, mesmo quando os obstáculos parecem intransponíveis. Obrigada pelo dom da vida!*

*Ao meu orientador, Prof. Dr. Alvimar Lima de Castro exemplo de dedicação, pela orientação, estímulo, companheirismo, amizade e fundamental contribuição científica para o desenvolvimento deste trabalho e minha formação de mestre.*

*Todo o meu respeito e admiração.*

*A minha co-orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Maria Pires Soubhia pelo carinho, amizade e apoio nos momentos difíceis da minha vida. Pelo estímulo constante, paciência, acessibilidade e dedicação durante a elaboração desta pesquisa.*

*Aos meus queridos amigos e colegas de Mestrado:*

*Lira Marcela Monti, pela amizade e convivência nessa etapa de nossas vidas. Pelo apoio e incentivo nos momentos bons e difíceis que passei, pela ajuda dispensada em várias situações. Hoje, nós somos jovens e amigas. Amanhã, não seremos mais jovens, mas seremos para sempre amigas...*



*Daniel Galera Bernabé* pela amizade que se consolidou durante o curso, estímulo e apoio na realização deste trabalho além da força em todos os meus momentos de espera, angústia e ansiedade.

Ao técnico do Laboratório de Patologia e Propedêutica Clínica Sr. *José Marcelo Tramarin*, sempre com espírito alegre, pela paciência, amizade e inestimável ajuda na realização da parte experimental desse trabalho.

*Muito obrigada!*

*"Quando morremos, nada pode ser levado conosco, com a exceção das sementes lançadas por nosso trabalho e do nosso conhecimento".*

*Dalai-Lama*

*Ao curso de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Unesp, na pessoa de seu coordenador Prof. Dr. **Wilson Roberto Poi**, pela convivência agradável, amizade, orientações valiosas e ensinamentos transmitidos.*

*Aos professores do Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica **Glauco Issamu Miyahara**, **Norberto Perri Moraes**, **Eder Ricardo Biasoli**, **Renata Callestini Felipini**, **Gilberto Aparecido Coclête**, **Leda Maria Pescinini Salzedas**, **Elerson Gaetti Jardim Júnior** e **Ana Cláudia de Melo Stevanato Nakamune** pela acolhida ao Departamento, amizade, ensinamentos clínicos e científicos.*

*Aos amigos e alunos do curso de Pós-Graduação em Estomatologia **Cleverson Luciano Trento**, **Henrique José Baldo de Toledo**, **Cláudio Misue Kanno**, **Marceli Moço Silva**, em especial a amiga **Daniela Mancuso**, pela atenção, carinho, amizade e pelas informações fornecidas para a realização desse trabalho.*

*Ao Prof. **Marcelo Macedo Crivelini** pela atenção e importantes sugestões que contribuíram para a execução desse trabalho.*

*Ao casal de amigos e professores **Omar e Glacy Zina** que acreditaram em mim desde o início de minha formação acadêmica e me incentivaram para o ingresso na carreira docente. Sem esse apoio, eu não estaria aqui.*

*Ao Prof. e amigo Dr. **Adalberto Novaes Silva** pela amizade, aprendizado e confiança no início da minha carreira, incentivando-me sempre nessa feliz escolha.*

*A amiga Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Renata Tucci**, pela agradável convivência, carinho e incentivo para a realização desse Mestrado.*

*As amigas **Letícia Vitale Ayoub** e **Márcia Regina Negri** pela amizade e apoio, sempre atenciosas e prestativas durante todos esses anos de convivência.*

*A Prof.<sup>a</sup> e amiga **Eni Vaz Franco Lima de Castro** pelo apoio nos meus momentos difíceis, convivência sempre alegre e carinhosa, amizade com que me acolheu em sua cidade, pela disponibilidade e incentivo na realização do Mestrado.*

*Ao Prof. **Narciso Santana**, pessoa de bondade e sabedoria incontestáveis, pelo apoio, carinho e incentivo na realização deste Curso.*

*A Professora Dr.<sup>a</sup> **Maria Lúcia Marçal Mazza Sundefeld**, responsável pela Disciplina de Bioestatística e Informática aplicada à Odontologia da Universidade Estadual Paulista-Unesp, pela realização da análise estatística desta pesquisa.*

*Aos funcionários do Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica, **Miriam Regina Mouro Ferraz Lima**, **Elaine Cristina Francischini Ferreira**, **Maria Aparecida Martins da Silva**, **Marli Barbosa dos Santos**, **Luzia Maria de Oliveira Francischini** e às funcionárias da Zeladoria, **Mariana Bento Barbosa** e **Marta Lúcia Ruiz Cairin**.*

*As funcionárias da Pós-Graduação, **Marina Midori Sakamoto Kawagoe** e **Valéria de Queiroz Marcondes Zagatto** pela atenção, carinho e simpatia com que sempre me atenderam.*

*Ao Biotério da faculdade de Odontologia de Araçatuba-Unesp, em especial ao Sr. **Camilo Roberto Venâncio** pela ajuda e disponibilidade durante a realização desse trabalho.*

*Aos funcionários da biblioteca da Unesp **Izamar da Silva Freitas**, **Ana Cláudia Grieger Martins Manzatti**, **Claudio Hideo Matsumoto**, **Luzia Anderlini**, **Maria Cláudia de Castro***

*Benez, Alexandra Bento, Ivone Rosa de Lima Munhoz e Marina Alves dos Santos pela atenção, presteza e eficiência com que sempre me atenderam.*

*A Faculdade de Odontologia de Araçatuba-Unesp, na pessoa de seu diretor Prof. **Paulo Roberto Botacin** e de seu Vice Diretor, Prof. **Célio Percinoto** pela acolhida e apoio para a realização do Curso de Mestrado.*

*A Comissão de Ética de Experimentação Animal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP, na pessoa da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Adelina Maria da Silva** pela aprovação desse trabalho.*

*Ao UNIVAG - Centro Universitário por ter me dado à oportunidade de realizar esse curso de Mestrado com elevado padrão curricular.*

*Aos meus amigos professores do UNIVAG - Centro Universitário que, com seus esforços, possibilitaram minha ausência para a realização desse curso.*

*A Prefeitura Municipal de Cuiabá pela dispensa das minhas atividades para a realização desse Mestrado e aos colegas da Clínica Odontológica Dr. **Paulo Henrique Vilá**, pelo incentivo e convivência sempre alegre.*

*Ao Prof. Dr. **Hélio Massaiochi Tanimoto**, pela parceria e estímulo no início desse trabalho.*

*Ao Cirurgião-Plástico Dr. **Eurico Rosa**, pela colaboração no desenvolvimento do capítulo 2 desta Dissertação.*

*A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente na execução desse trabalho.*

**Muito obrigada!**

*“Se você abre uma porta, você pode ou não entrar em uma nova sala. Você pode não entrar e ficar observando a vida. Mas se você vence a dúvida, o temor, e entra, dá um grande passo: nesta sala vive-se! Mas, também, tem um preço... São inúmeras outras portas que você descobre. Às vezes curte-se mil e uma. O grande segredo é saber quando e qual porta deve ser aberta. A vida não é rigorosa, ela propicia erros e acertos. Os erros podem ser transformados em acertos quando com eles se aprende. Não existe a segurança do acerto eterno. A vida é generosa, a cada sala que se vive, descobre-se tantas outras portas. E a vida enriquece quem se arrisca a abrir novas portas. Ela privilegia quem descobre seus segredos e generosamente oferece afortunadas portas. Mas a vida também pode ser dura e severa. Se você não ultrapassar a porta, terá sempre a mesma porta pela frente. É a repetição perante a criação, é a monotonia monocromática perante a multiplicidade das cores, é a estagnação da vida... Para a vida, as portas não são obstáculos, mas diferentes passagens!”*

*Içami Tiba*

**FRANÇA, D. C. C. Avaliação da biocompatibilidade de vários elastômeros de silicone em tecido subcutâneo de ratos. Estudo histológico e histomorfométrico.** 2005. 93f. Dissertação (Mestrado em Estomatologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araçatuba.

No presente estudo foram utilizados 60 ratos submetidos a implantes subcutâneos de quatro elastômeros de silicone, sendo três usados em prótese bucomaxilofacial, LIM 6050, MDX 4-4210 e Silastic 732 RTV industrial e um indicado para cirurgia plástica, o Silimed. O objetivo do estudo foi avaliar os materiais em relação à compatibilidade biológica tecidual, nos tempos pós-operatórios de sete, quinze e trinta dias, quando os animais foram sacrificados e as peças processadas e coradas pela hematoxilina e eosina para análise qualitativa e quantitativa dos espécimes. Pelo estudo histomorfométrico, oito áreas de 60,11 mm<sup>2</sup> foram analisadas, contando-se as células mesenquimais, inflamatórias mononucleares, eosinófilos e as células gigantes do tipo corpo estranho. O experimento foi desenvolvido em dois capítulos, estudando-se separadamente os silicones de uso em prótese e o Silimed. No primeiro capítulo, a análise da biocompatibilidade dos implantes subcutâneos dos elastômeros de silicone LIM 6050, MDX 4-4210 e Silastic 732 RTV industrial, observou-se biocompatibilidade aceitável em todos eles, considerando-se o fato de que sua indicação protética dependeria em especial das características físicas próprias de cada material, pela mínima reação tecidual observada, além de que em sua forma sólida é fácil a adaptação aos tecidos. No segundo capítulo, o estudo se baseou na análise das reações referentes ao implante de silicone utilizado em cirurgia plástica (Silimed), constatando-se a presença de processo inflamatório ligeiramente maior no silicone gel em relação aos outros grupos, porém com níveis aceitáveis de biocompatibilidade, confirmada pela rara presença de células gigantes do tipo corpo estranho. Todos os dados foram submetidos à análise de variância e teste de Tukey, demonstrando que todos os materiais implantados iniciaram uma resposta inflamatória tecidual aceitável, com reações tissulares de intensidade leve a moderada cujo resultado foi uma cápsula fibrosa contornando o material que foi reconhecido pelo organismo como corpo estranho. No geral, caberia afirmar que todos os materiais estudados no presente trabalho podem ser considerados biocompatíveis e de eleição para implantes no campo médico-odontológico.

Palavras-chave: Elastômeros de Silicone; Ratos Wistar; Prótese maxilofacial; Oncologia; Cirurgia bucal; Géis de Silicone.

**FRANÇA, D. C. C. Evaluation of the biocompatibility of several elastomers of silicon implanted in the subcutaneous tissues of rats - Histologic and histomorphometric study.**

2005. 93f. Dissertação (Mestrado em Estomatologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araçatuba.

**ABSTRACT**

In the present study 60 rats were submitted to subcutaneous implant of four elastomers of silicon, being three of use in bucomaxillofacial prosthesis, LIM 6050, MDX 4-4210 and Silastic 732 RTV industrial and a suitable one for plastic surgery, Silimed. The objective of the study was to evaluate the materials in relation to the tissue biological compatibility, in the postoperative times of seven, fifteen and thirty days, when the animals were sacrificed and the processed pieces and stained for the hematoxylin and eosin for qualitative and quantitative analysis of the specimens. For the histomorphometric study, eight areas of 60,11 mm<sup>2</sup> were analyzed, being counted the mesenchimal cells, inflammatory cells, eosinophile and giant cells. The experiment was developed in two chapters, being studied the use silicones separately in prosthesis and Silimed. In the first chapter, the analysis of the biocompatibility of the subcutaneous implant of the elastomers of silicon LIM 6050, MDX 4-4210 and Silastic 732 RTV industrial, acceptable biocompatibility was observed in all of them, being considered the fact that your prosthetic indication would especially depend on the own physical characteristics of each material, for the low tissue reaction observed, in addition in your solid form it is easy the adaptation to the tissues. In the second chapter, the study based on the analysis of the referring reactions to the it implants of silicon used in plastic surgery (silimed), being verified the presence of inflammatory process lightly larger in relation to the other groups, however with acceptable levels of biocompatibility confirmed by the rare presence of giant cells of the type strange body. All the data were submitted to the variance analysis and test of Tukey, demonstrating that all the implanted materials began an acceptable tissue inflammatory reaction, with tissue reactions of light intensity the moderate whose result was a fibrous capsule outlining the material that was recognized by the organism as strange body. In the general, it would fit to affirm that all the materials studied in the present research were biocompatibles and they can be considered and of election for implant in the medical odontologic field.

**Keywords:** Silicone Elastomers; Rats, Wistar; Maxillofacial Prosthesis; Medical Oncology; Surgery, Oral; Silicone Gels.

# *LISTA DE FIGURAS*

<b>Figura 1</b>	Vista panorâmica grupo controle – 7 dias. HE 40X	86
<b>Figura 2</b>	Vista panorâmica MDX – 7 dias. HE 40X	86
<b>Figura 3</b>	Eosinófilos no material Silastic – 15 dias. HE 1000X	86
<b>Figura 4</b>	Células gigantes no Silicone Gel – 7 dias. HE 400X	86
<b>Figura 5</b>	Grupo controle – 7 dias. HE 1000X	87
<b>Figura 6</b>	Grupo LIM – 7 dias. HE 1000X	87
<b>Figura 7</b>	Grupo LIM (contagem). HE 1000X	87
<b>Figura 8</b>	Grupo Silastic – 7 dias. HE 1000X	87
<b>Figura 9</b>	Grupo MDX – 7 dias. HE 1000X	88
<b>Figura 10</b>	Grupo Silicone gel – 7 dias. HE 1000X	88
<b>Figura 11</b>	Grupo Silicone revestimento – 7 dias. HE 1000X	88
<b>Figura 12</b>	Grupo controle – 15 dias. HE 1000X	89
<b>Figura 13</b>	Grupo LIM – 15 dias. HE 1000X	89
<b>Figura 14</b>	Grupo Silastic – 15 dias. HE 1000X	89
<b>Figura 15</b>	Grupo MDX – 15 dias. HE 1000X	89
<b>Figura 16</b>	Grupo Silicone gel – 15 dias. HE 1000X	90
<b>Figura 17</b>	Grupo Silicone revestimento – 15 dias. HE 1000X	90
<b>Figura 18</b>	Grupo Silicone revestimento (contagem) – 15 dias. HE 1000X	90
<b>Figura 19</b>	Grupo controle – 30 dias. HE 1000X	91
<b>Figura 20</b>	Grupo LIM – 30 dias. HE 1000X	91
<b>Figura 21</b>	Grupo Silastic – 30 dias. HE 1000X	91
<b>Figura 22</b>	Grupo MDX – 30 dias. HE 1000X	92
<b>Figura 23</b>	Grupo Silicone gel – 30 dias. HE 1000X	92
<b>Figura 24</b>	Grupo Silicone revestimento – 30 dias. HE 1000X	92



# *LISTA DE TABELAS*

## *Capítulo 1*

Tabela 1	Valores médios dos parâmetros analisados	42
Tabela 2	Valores demonstrativos da análise de variância: Células Mesenquimais	42
Tabela 3	Teste de Tukey: Células Mesenquimais	43
Tabela 4	Interação Grupo X Tempo aos 7 dias: Células Mesenquimais	43
Tabela 5	Interação Grupo X Tempo aos 15 dias: Células Mesenquimais	43
Tabela 6	Interação Grupo X Tempo aos 30 dias: Células Mesenquimais	44
Tabela 7	Análise de variância: Células Inflamatórias	44
Tabela 8	Teste de Tukey: Células Inflamatórias	44
Tabela 9	Interação Grupo X Tempo aos 7 dias: Células Inflamatórias	45
Tabela 10	Interação Grupo X Tempo aos 15 dias: Células Inflamatórias	45
Tabela 11	Interação Grupo X Tempo aos 30 dias: Células Inflamatórias	45
Tabela 12	Análise de Variância: Eosinófilos	45
Tabela 13	Teste de Tukey: Eosinófilos	46
Tabela 14	Presença de células gigantes: Média nos diferentes grupos	46
Tabela 15	Média e erro padrão dos tempos operatórios	47

## *Capítulo 2*

Tabela 1	Médias das contagens das células nos tempos pós-operatórios	72
Tabela 2	Análise de variância: Células mesenquimais	72
Tabela 3	Teste de Tukey: Células mesenquimais	73
Tabela 4	Média das células, DP e EP	73
Tabela 5	Interação dos grupos nos diferentes tempos: Células mesenquimais	75
Tabela 6	Análise de variância: Células inflamatórias	75
Tabela 7	Teste de Tukey: Células inflamatórias	75
Tabela 8	Análise de variância: Eosinófilos	76
Tabela 9	Teste de Tukey: Eosinófilos	76

# *LISTA DE GRÁFICOS*

## *Capítulo 1*

Gráfico 1	Média e erro padrão dos tempos operatórios em relação às células mesenquimais	47
Gráfico 2	Média e erro padrão dos tempos operatórios em relação às células inflamatórias	48
Gráfico 3	Média e erro padrão dos tempos operatórios em relação aos eosinófilos	48

## *Capítulo 2*

Gráfico 1	Médias e erro padrão: Células mesenquimais	74
Gráfico 2	Médias e erro padrão: Células inflamatórias	74
Gráfico 3	Médias e erro padrão: Eosinófilos	74

# *LISTA DE ABREVIATURAS*

%	Porcentagem
°C	Grau Celsius
cm	Centímetro
CNS	Conselho Nacional de Saúde
et al	Et alii: e outros (geralmente autores, em obra coletiva)
FDA	Food and Drug Administration
F	Frequência
GE	General Electric
GL	Grau de liberdade estatisticamente
H.T.V.	High temperature vulcanizing
ml	Mililitro
mm	Milímetro
MRI	Imagem de ressonância magnética
n.º	Número
PDMS	Polidimetilsiloxano
PO	Pós-operatório
P	Probabilidade
PVPI	Solução aquosa de polivinilpirrolidona a 10%
R.T.V.	Room temperature vulcanizing

# SUMÁRIO

Resumo	19
Abstract	21
Lista de figuras	22
Lista de tabelas	23
Lista de gráficos	24
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	24
INTRODUÇÃO GERAL	27
<b>CAPÍTULO 1 – Avaliação da biocompatibilidade de três elastômeros de silicone. Estudo em tecido subcutâneo de ratos.</b>	29
1.1 Introdução	30
1.2 Revisão da Literatura	31
1.3 Proposição	34
1.4 Material e Método	35
1.5 Resultado	37
1.6 Discussão	48
1.7 Conclusão	55
1.8 Referências	56
<b>CAPÍTULO 2 – Implante de silicone gel e de seu revestimento em subcutâneo de ratos. Estudo histológico e histomorfométrico.</b>	62
2.1 Introdução	63
2.2 Revisão da Literatura	64
1.3 Proposição	66
2.4 Material e Método	66
2.5 Resultado	69
2.6 Discussão	76
2.7 Conclusão	80
2.8 Referências	80
ANEXOS	84

## *INTRODUÇÃO GERAL*

O uso de materiais estranhos ao organismo humano aparece como citações isoladas desde as mais remotas épocas, permitindo ao homem tentar auxiliar o organismo humano em seu processo de reparação de lesões provocadas por traumatismos, deformidades causadas por tumores, alterações de desenvolvimento ou má-formações congênicas.

O grande avanço da medicina alcançado nas últimas décadas proporcionou um aumento significativo da longevidade da população. Com isso, a qualidade de vida passou a ser mais do que nunca valorizada. Hoje, além de viver muito, todos querem viver bem. Isso foi conseguido, em parte, com o desenvolvimento da cirurgia plástica e da prótese bucomaxilofacial, principalmente com o uso das próteses e implantes aloplásticos.

Dessa maneira, a população ganhou um meio de reverter ou minimizar as seqüelas do tempo e também das deformidades após o tratamento de câncer, trauma e deformidades congênicas. O resultado disso foi à possibilidade de se retardar o envelhecimento cronológico, corrigir problemas estéticos, devolver estruturas do organismo perdidas e, além disso, aumentar a auto-estima pessoal, pois muitas vezes, o desejo dos pacientes de retornar ao convívio social é reprimido pela falta de opções quanto à reabilitação do dano causado pelo tratamento do tumor ou pela seqüela pós-traumática.

Nas reconstruções do organismo podem ser usados além de enxertos autógenos, os enxertos homólogos, heterólogos e os implantes aloplásticos. Dessa forma, a reconstrução corporal com material orgânico, igual ou semelhante ao que foi perdido, o que lhe devolveria, teoricamente, a forma e função normais, pode ser substituída pelo uso de material aloplástico biocompatível (PAULA E SILVA, 2000).

O material mais utilizado nas reconstruções aloplásticas é o implante ou prótese de silicone cujo termo é genérico, atribuído a vários tipos de preparações comerciais.

Considerado como um material sintético, suas propriedades químicas e físicas podem variar extensivamente, dependendo das características do silicone que se deseja produzir. Os mais utilizados são aqueles produzidos nas formas líquida, gel e borracha (SHASTRI, 2002), sendo que cada uma das formas pode ser apresentada com amplas modificações e de várias maneiras, de acordo com a sua aplicabilidade, como implantes de seio, lentes de contato, lubrificantes, selantes, tubos e válvulas artificiais cardíacas, cateteres uretral e sangüíneo, membranas para oxigenação do sangue, tubos de diálise, aplicações ortopédicas e em reconstruções faciais, sendo considerado um material inerte, com reação mínima do sistema biológico a sua presença (WILLIAMS, 2003).

Com o crescente uso desses biomateriais na prática médica e odontológica, torna-se cada vez mais importante o desenvolvimento e/ou implementação de testes para a avaliação da biocompatibilidade destes objetivando detectar se o material em questão provoca morte celular ou outros efeitos negativos nas funções celulares.

Entretanto, como a literatura é carente sobre esse assunto, consideramos oportuna a proposta do presente experimento, que busca verificar possíveis alterações histopatológicas nos animais implantados com várias formas e marcas de elastômeros de silicone, haja vista a evolução industrial com possibilidade de modificação do produto sob o ponto de vista biológico.

*CAPÍTULO 1 – Avaliação da biocompatibilidade de três elastômeros de silicone.*

*Estudo em tecido subcutâneo de ratos.*



## 1.1 INTRODUÇÃO

Hoje em dia, com o crescente uso de biomateriais na prática médica e odontológica, torna-se cada vez mais importante o desenvolvimento de estudos para a avaliação da biocompatibilidade desses materiais.

A principal preocupação à análise dos trabalhos que tratam desse assunto, reside na aceitação do material pelo hospedeiro. Esse aspecto assume proporções tanto do ponto de vista estético, funcional e biológico, quanto do ponto de vista médico-legal e da bioética (CNS 196/96). O fato de um material ser biocompatível com os tecidos receptores não significa que ele irá preencher todos os requisitos de um produto para prótese interna, mas sem dúvida é um dos fatores relevantes na sua aceitação orgânica, porque revela a sua inércia química. O nível de biocompatibilidade de um material é influenciado por diversos fatores incluindo a reação do hospedeiro quanto às características físicas do material, local da implantação no tecido, e a técnica cirúrgica usada (EPPLEY, 1999).

A vantagem em se utilizar materiais sintéticos está na não necessidade de triagem de doadores, dispensa de conservação especial e muitas vezes no preço, além de fácil obtenção. Segundo Scales (1953), as características de um implante ideal não devem causar modificação física no tecido, ser quimicamente inerte, não ser carcinogênico, não causar reação alérgica ou de corpo estranho, ter capacidade de resistência a forças mecânicas, além de poder ser fabricado na forma desejada.

O implante ou inclusão permanente de um material no corpo humano está limitado até o momento, pela carência de aderência aos tecidos vizinhos, o que não acontece com os ossos e os tecidos moles do organismo, que estão em equilíbrio anatômico e fisiológico. Por isso, um material ideal nas reconstruções maxilofaciais ainda não está bem definido, residindo à busca pelo mais aceitável ao desenvolvimento industrial de biomateriais,

no sentido de substituir estruturas faciais perdidas. Uma das dificuldades na utilização desses materiais é o fato de serem importados e de alto custo. Sendo assim, é proposta deste trabalho testar e comparar, em subcutâneo de ratos, a biocompatibilidade de dois silicões de uso industrial, o Silastic 732 RTV (*Dow Corning*) e o LIM 6050 (*General Electric Company*), comparando-se com um silicone usado na prótese bucomaxilofacial, o Silastic MDX 4-4210 (*Dow Corning*), como opções para confecção dessas próteses.

## 1.2 REVISÃO DE LITERATURA

O silicone foi empregado pela primeira vez em humanos como prótese uretral por De Nicola (1950 apud LUCAS; MOORE, 1979; RAVAL; SCHAAF, 1981) e, como prótese facial, por Barnhart (1960). A partir de 1962 passou a ser amplamente comercializado em vários formatos e dimensões, porém, várias complicações foram relatadas com o seu uso, dentre elas o deslocamento do material implantado, extrusão tardia, migração do implante, contração da ferida cirúrgica, desenvolvimento de lesão granulomatosa na presença do material implantado e processos inflamatórios crônicos reagudizantes, colocando em risco o sucesso do procedimento cirúrgico realizado (PAULA E SILVA, 2000).

Em 1965, Bulbulian fez uma citação de novos materiais introduzidos na especialidade, dando destaque aos silicões, dentre eles, o R.T.V. que é um silicone vulcanizado à temperatura ambiente. Em seguida, Andrews (1966), em detalhado estudo experimental e clínico avaliou o silicone líquido 360, o elastômero Silastic<sup>®</sup>, Silastic<sup>®</sup> em bloco (sólido), esponja de células pequenas, esponja de células grandes e prótese mamária, observando que todos os tipos apresentavam, numa fase tardia, cápsula fibrosa. Concluiu que o silicone é quimicamente inerte, não carcinogênico, não alergênico, sendo bem tolerado no uso clínico.



Com os estudos de Santos-Pinto et al. (1969) e Okamoto et al. (1973), observou-se que as esponjas de polivinil álcool e de poliuretano mostraram propriedades físico-químicas e biológicas satisfatórias.

Chalian e Phillips (1974) estudando os materiais empregados em prótese bucomaxilofacial, destacaram para as próteses extra-orais, os silicones R.T.V. e H.T.V. No grupo dos R.T.V. se destacam os silicones: Silastic 382 e 399 da *Dow Corning Corporation*, enquanto que os silicones H.T.V. foram especialmente desenvolvidos para prótese bucomaxilofacial pela *Dow Corning Corporation* (Silastic MDX 4-4514, MDX 4-4515, MDX 4-4516) e pela *General Electric*, que criou um silicone com finalidades protéticas.

Em experimentação com ratos, Okamoto et al. (1975) observaram que a fase inicial da cicatrização se processa de maneira idêntica à de uma ferida cirúrgica comum, com reação de corpo estranho na fase crônica da cicatrização. Verificaram, ainda, perfeita viabilidade na indicação do silicone, sob a forma sólida, como implante na prática médico-odontológica.

Outros trabalhos têm sido realizados com vistas a biocompatibilidade, flexibilidade, leveza, translucidez, amoldabilidade, condutibilidade térmica, durabilidade, fácil duplicação, aquisição e higienização, estabilidade dimensional, resistência à tração e ao rasgamento e possibilidade de colagem aos tecidos (ABDELNNABI et al., 1984; BAKKER et al., 1988; BROWN et al., 1979; GOURLAY et al., 1978; HENSTEN-PETTERSEN; HULTERSTRÖM, 1980; KANTER, 1970; LODOVICI et al., 1972; POLYZOIS; HENSTEN-PETTERSEN, 1998; REZENDE; MARINGONI FILHO, 1979; RISING et al., 1975; SANCHES, 1980; VISTNES et al., 1978).

Lucas e Moore (1979) avaliaram a toxicidade de um novo elastômero de silicone (MDX 4-4210) através da cultura de tecido e implantação subcutânea em ratos e compararam com materiais de toxicidade conhecidos (Látex e Silastic 382) usados como

controle. Observaram que o MDX não foi tóxico aos tecidos do rato e que uma reação de corpo estranho mínima foi observada, concluindo que esse material pode ser usado clinicamente na fabricação de próteses maxilofaciais. Além da toxicidade, infecções têm sido observadas em implantes de silicone (BESSETTE et al., 1981; HEGGERS et al., 1983; SWANSON et al., 1984).

Gilbert e Lyman (1987) avaliaram histologicamente a biocompatibilidade de compósitos (colágeno) e polímeros (poliuretano e silicone) observando que maior adesão ao músculo foi obtida nos implantes associados ao colágeno. A influência de materiais aloplásticos no processo de reparo em feridas de extração dental tem sido estudada por inúmeros autores, como o osso inorgânico *Boplant*, esponja de polivinil álcool, osso sintético, esponja de poliuretano, *Proplast* e o silicone. Com exceção do silicone, os demais ocasionam alguma forma de atraso na cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental (OKAMOTO et al., 1973; REY DE CARVALHO, 2000).

Saboya et al. (1988), trabalhando com prótese nasal utilizando silicone, observaram algumas desvantagens, como difícil aderência a outros materiais, não poder ser usado em pacientes recentemente irradiados e dificuldade na sua caracterização, pois não aceita facilmente retoque. Considerando ainda o alto custo desse material, desenvolveu em 1990 a técnica de aproveitamento do silicone industrial para a confecção de próteses externas, cujas vantagens foram facilidade de aquisição, menor custo, maior maciez e ser de fácil manuseio.

Esses materiais, embora geralmente inertes e não tóxicos, podem mediar uma variedade de reações adversas, incluindo inflamação, contratura capsular, fibrose, coagulação, infecção, migração e falha do implante. Dessa forma, estudos têm focalizado a resposta inflamatória que geralmente ocorre em torno dos biomateriais implantados, procurando melhor entendimento dos fatores que determinam sua biocompatibilidade (CHAUVEL-

---

LEBRET et al., 1999; DEN BRABER et al., 1997; FLINT et al., 1997; KAFEJIAN et al., 1997; NAIDU et al., 1996; PARKER et al., 2002; PAULA E SILVA, 2000; PICHA et al., 1990; SANK et al., 1993; SENYUVA et al., 1997; TANG; EATON, 1995; TRUMPY et al. 1997; WANG et al., 2004; WOLFAARDT et al., 1992).

Walboomers e Jansen (2000) e Parker et al. (2002), avaliaram a reação ao redor de implantes com diferentes topografias de superfície (micro-ranhuras e rugosidades) e implantes lisos, observando que todos os materiais se apresentaram cercados por uma fina e única camada de células mono e multinucleadas fagocitárias.

Dover e Worrollo (2002) e Karayazgan et al. (2003) consideram que, embora o objetivo de uma prótese facial seja satisfazer as necessidades estéticas e funcionais dos pacientes além de melhorar a sua qualidade de vida, a deformidade facial tem um efeito negativo na própria imagem, sendo importante que o paciente seja informado a respeito da estética que pode ser conseguida com a prótese, bem como a limitação dos materiais utilizados, para que não haja desapontamento quando a prótese for finalizada.

Com base na resposta à injeção de partículas plásticas em modelo experimental como observadas nos estudos de Bellamy et al. (2003) e Caballero et al. (2003), Ustundag et al. (2005) têm considerado o uso médico na laringoplastia pela versatilidade física dos materiais à base de silicone.

### **1.3 PROPOSIÇÃO**

É proposta deste trabalho a observação histológica e histomorfométrica do tecido celular subcutâneo de ratos, após a implantação de dois silicões de uso industrial, o Silastic 732 RTV (*Dow Corning do Brasil*) e o LIM 6050 (*General Electric Company*),

comparando-se com o Silastic MDX 4-4210 (*Dow Corning*), com vistas à confecção de próteses reparadoras faciais em pacientes mutilados cirurgicamente pelo tratamento de câncer.

#### 1.4 MATERIAL E MÉTODO

Inicialmente contando com a aprovação do experimento pela Comissão de Ética na Experimentação Animal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP (Anexo A), foram utilizados trinta ratos albinos *Wistar* com idade média de 90 dias e peso em torno de 250 gramas, clinicamente livres de qualquer entidade patológica aleatoriamente divididos em seis grupos de cinco animais, diferindo entre si quanto ao tipo de material implantado e data dos sacrifícios, estipulados em 7, 15 e 30 dias pós-operatórios. Durante o experimento, os animais foram mantidos em gaiolas individuais, recebendo alimentação sólida (ração Guabi Nutrilabor-Mogiana Alimentos S.A.) e água *ad libitum*.

Foram utilizados três tipos de silicone, o Silastic MDX 4-4210 (*Dow Corning Corporation*, MI, EUA), o LIM 6050 (*General Electric Company*, NY, EUA) e o Silastic 732 R.T.V. industrial (*Dow Corning do Brasil Ltda*, SP, Brasil), sendo o primeiro de uso próprio em próteses faciais.

Para os procedimentos experimentais, os animais foram anestesiados, por via intraperitoneal, com solução de cloridrato de Ketamina a 5% associado a um relaxante muscular, analgésico e sedativo, a Xilazina na dosagem de 0,050 ml de anestésico e 0,050 ml do relaxante, para cada 100 gramas de peso do animal. Após a tricotomia da região dorsal média superior bilateral, numa área de 10 cm<sup>2</sup>, realizou-se antissepsia do campo operatório com solução de PVPI (solução aquosa de polivinilpirrolidona a 10%).

Duas incisões longitudinais de 2 cm foram realizadas, sendo uma delas de cada lado do dorso do animal e paralelas entre si, distantes 2 cm uma da outra, para evitar

manipulação da região intermediária objetivando assim diminuir a interferência sobre a resposta inflamatória.

Para isso se utilizou uma lâmina de bisturi intercambiável n.º 15 acoplada em cabo Bard-Parker n.º 3. Em seguida, a divulsão da pele foi realizada com tesoura reta de ponta romba, bilateralmente, no espaço subcutâneo, apenas no sentido lateral à linha mediana, de modo que fosse obtido um túnel para alojar os determinados tipos de implantes desse estudo, à distância aproximada de 1,5 cm da incisão. Os implantes utilizados nesse experimento consistiam de fragmentos únicos de 1 x 1 x 0,5 cm previamente autoclavados a 136°C por 20 minutos. Nos grupos 1, 2 e 3 o silicone LIM 6050 foi introduzido do lado direito e o lado esquerdo ficou como controle, enquanto que nos grupos 4, 5 e 6, o silicone Silastic 732 RTV foi colocado nas incisões do lado direito e o Silastic MDX 4-4210 nas incisões do lado esquerdo. Após a implantação, ambas as feridas cirúrgicas foram suturadas com pontos interrompidos utilizando-se fio de nylon 4.0 e agulha atraumática.

Decorridos os tempos operatórios pré-determinados de cada grupo, os animais foram sacrificados por inalação excessiva de éter sulfúrico e os implantes com os tecidos subjacentes (margem de 0,5 cm de cada lado) foram retirados. Cada espécime, após a análise macroscópica, foi distendido sobre uma placa de cera com 3x3x1cm, com auxílio de alfinetes, no intuito de evitar dobras no tecido durante o processamento de fixação e orientar os cortes seriados. Decorridas 48 horas de fixação em formalina a 10%, procedeu-se à secção ao meio de cada um dos espécimes, para retirar o material implantado e obter áreas mais uniformes para análise microscópica. A seguir, os espécimes foram lavados, desidratados, diafanizados e incluídos em parafina com posterior confecção dos blocos para cortes com seis micrômetros de espessura e corados com hematoxilina e eosina para estudo microscópico, cuja análise qualitativa foi realizada em microscópio óptico binocular LEICA, avaliando-se o tecido neoformado ao redor da área onde foram implantados os materiais.

O critério de análise histológica empregado foi o grau de irritação dos tecidos analisados em função da espessura da cápsula envolvendo o implante, do número de células presentes na cápsula fibrosa, intensidade e tipo do infiltrado inflamatório contido no tecido neoformado e proliferação celular nos tecidos adjacentes à cápsula fibrosa. No estudo histomorfométrico, a análise quantitativa foi executada com o sistema de imagem auxiliada por computador utilizando o *software* LEICA QWin, da Leica Imaging Systems Ltda, Cambridge, Inglaterra. Para a captura e padronização da análise dos cortes histológicos, adotou-se como critério a seleção de oito áreas de cada animal (inferiores direita/central/esquerda, superiores direita/central/esquerda e laterais direita e esquerda), no tamanho de 60,11 mm<sup>2</sup>; a análise foi realizada usando objetiva de imersão de 100 vezes, iniciando na superfície adjacente à cavidade representada pelo implante.

Após a captura das imagens e transmissão para o monitor, procedeu-se à contagem com os recursos do *software* LEICA QWin, onde os parâmetros analisados na contagem foram o número de células mesenquimais, inflamatórias mononucleares, eosinófilos e células gigantes de corpo estranho (Fig.7). A contagem foi realizada por um único investigador calibrado por uma patologista, nas oito áreas pré-selecionadas de cada espécime, repetindo-se o procedimento duas vezes com intervalo de três dias. Os resultados foram tratados estatisticamente pela análise de variância e teste de Tukey.

## 1.5 RESULTADO

Os resultados obtidos foram descritos levando-se em conta os tempos pós-operatórios de sacrifício dos animais e as ocorrências histomorfológicas e histomorfométricas observadas nos diferentes grupos controles e tratados. As análises foram realizadas a partir dos cortes histológicos corados em hematoxilina e eosina.

Os períodos pós-operatórios objetivaram a análise dos fenômenos a curto, médio e longo prazos, estabelecendo uma coincidência com os períodos de acompanhamento da cronologia do reparo de feridas cutâneas em ratos normais.

Na análise histológica qualitativa, foram observados os seguintes resultados nos diferentes tempos pós-operatórios:

### **7 DIAS – GRUPO CONTROLE:**

Nos animais do grupo controle, pela ausência do implante de material exógeno, a análise microscópica de todos os animais desse grupo foi realizada desde a área da incisão, analisando a regeneração epitelial, a reparação do conjuntivo subjacente até a porção onde foi introduzida a tesoura romba.

Aos 7 dias pós-operatórios observa-se completa regeneração epitelial na área da incisão onde o epitélio regenerado apresenta-se com um maior número de camadas celulares e com granulações de eleidina nas camadas superficiais. A região subjacente mostra pequena área de tecido de granulação com predomínio de células mononucleares. Na porção mais profunda, entre os feixes musculares, presença de estreita faixa de tecido de granulação disposta no sentido horizontal e de espessura variável (Fig.1).

### **7 DIAS – GRUPO LIM 6050:**

O quadro histológico do presente grupo demonstra um tecido neoformado deposto ao redor do material implantado, com uma faixa de espessura variável de tecido de granulação, o qual se apresenta com intenso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e raros

eosinófilos. Pequena quantidade de células multinucleadas pode ser observada nos animais analisados.

#### **7 DIAS – GRUPO SILASTIC 732 RTV industrial:**

O tecido de granulação de espessura variável também apresenta um maior número de células inflamatórias mononucleares, na porção mais próxima da região onde se colocou o implante, ao contrário das áreas mais distantes onde o predomínio é de vasos neoformados e células semelhantes a fibroblastos. Está presente um número moderado de eosinófilos bem como de algumas células gigantes multinucleadas.

#### **7 DIAS – GRUPO MDX 4-4210:**

O tecido neoformado ao redor do implante de silicone MDX se apresenta como uma cápsula espessa constituída por um tecido de granulação em vários estágios de maturação. Observa-se um grande número de células representadas por linfócitos, eosinófilos e células gigantes multinucleadas na porção mais próxima da luz da cavidade. Mais externamente, há predomínio de pequenos vasos neoformados e células mesenquimais semelhantes a fibroblastos. Algumas células gigantes multinucleadas presentes mostram em seu interior pequenos fragmentos de material birrefringente.

#### **15 DIAS – GRUPO CONTROLE:**

A regeneração epitelial está completa, no conjuntivo subjacente, presença de estreita faixa perpendicular de colágeno exibindo ainda discreto infiltrado inflamatório mononuclear. Na porção mais profunda, estreita faixa de tecido de granulação com grau de maturação mais avançado em relação ao tempo anterior.



**15 DIAS – GRUPO LIM 6050:**

O espesso tecido de granulação nesse tempo pós-operatório ainda apresenta um colarete próximo a região do implante com um intenso infiltrado inflamatório crônico e nas áreas mais distantes a colagenização tem início, mas de forma pouco organizada (Fig.13).

**15 DIAS – GRUPO SILASTIC 732 RTV industrial:**

A espessa faixa de tecido de granulação formada ao redor do Silastic implantado ainda mostra um moderado infiltrado inflamatório crônico, com abundante vascularização e as fibras colágenas se dispõem frouxamente caracterizando áreas edemaciadas (Fig.14). Os eosinófilos se encontram em número bastante reduzidos bem como as células multinucleadas.

**15 DIAS – GRUPO MDX 4-4210:**

Nesse tempo pós-operatório, o tecido de granulação se apresenta com um maior grau de maturação, sendo que as células inflamatórias mononucleares aparecem em menor número bem como os vasos neoformados, porém os eosinófilos ainda se fazem presentes. Os fibroblastos, agora mais proeminentes começam a ter uma morfologia mais alongada e a depositarem fibras colágenas em maior quantidade (Fig.15).

**30 DIAS – GRUPO CONTROLE:**

Aos 30 dias pós-operatórios o epitélio na área da incisão encontra-se totalmente regenerado e o conjuntivo subjacente ainda exhibe alguns fibroblastos jovens e poucas células inflamatórias mononucleares. A estreita faixa horizontal localizada na porção mais profunda apresenta um número acentuado de pequenos vasos sanguíneos e raras células inflamatórias (Fig.19).

**30 DIAS – GRUPO LIM 6050:**

O tecido neoformado, apesar de mostrar fibroblastos mais fusiformes e basofílicos, apresentando atividade de colagenização, ainda evidencia uma rica vascularização e presença de células inflamatórias mononucleares (Fig. 20).

**30 DIAS – GRUPO SILASTIC 732 RTV industrial:**

O tecido de granulação, mais colagenizado que nos períodos anteriores, ainda mostra muitas células inflamatórias na porção mais próxima à área do silicone implantado. Alguns eosinófilos e células multinucleadas se encontram presentes (Fig. 21).

**30 DIAS – GRUPO MDX 4-4210:**

No tecido neoformado observa-se pequeno número de células linfoplasmocitárias ainda presentes na região mais próxima ao silicone, porém os fibroblastos fusiformes e basofílicos se dispõem de maneira paralela e organizada. Nota-se uma grande quantidade de colágeno, depositado pelas células fibroblásticas, indicando assim a maturação do tecido de granulação neoformado (Fig.22).

Os resultados da análise histomorfométrica (histológica quantitativa), foram obtidos através das médias das contagens realizadas em cada grupo e tempo estudados e estão expressos na tabela 1.

Tabela 1 – Valores médios dos parâmetros analisados. (GR – grupo; CE – células; ME – mesenquimais; IN – inflamatórias; EO – eosinófilos; CG - células gigantes; Cont – controle; LIM - LIM 6050; SIL - Silastic 732 RTV; MDX – MDX 4-4210)

tempo	7 dias				15 dias				30 dias				
	GR	Cont	LIM	SIL	MDX	Cont	LIM	SIL	MDX	Cont	LIM	SIL	MDX
CE													
ME	30,13	34,26	29,92	29,05	13,29	31,79	22,74	22,01	11,33	18,86	15,91	20,28	
IN	6,39	10,64	11,89	10,94	3,03	5,06	4,76	3,76	2,00	2,41	2,61	2,11	
EO	0,41	0,68	1,93	1,58	0,29	0,15	0,70	0,53	0,21	0,05	0,25	0,23	
CG	0	0,15	0,15	0,08	0	0,05	0,03	0	0	0	0	0	

A seguir, os dados foram submetidos à análise estatística de variância e teste de Tukey, onde as comparações entre os materiais implantados, dentro dos tempos pós-operatórios, foram feitas se considerando cada parâmetro analisado individualmente para o conjunto dos trinta animais estudados.

A análise de variância, tanto na comparação entre os grupos, como na comparação entre os dias e grupos e dias, revelou que houve diferença estatisticamente significativa entre ambos ao nível de 1% como mostra a tabela 2.

Tabela 2 – Valores demonstrativos da análise de variância: Células Mesenquimais

Fonte de variação	GL	soma de quadrados	quadrado médio	F	P
Grupos	3	759,678380	253,226127	22,15	<.0001 *
Dias	2	2052,302243	1026,151122	89,75	<.0001 *
Grupos X Dias	6	412,284970	68,714162	6,01	<.0001 *
Resíduo	48	548,827000	11,433896		
Total	59	3773,092593			

\* significativa ao nível de 1%

Comparando-se os quatro grupos estudados nos três tempos pós-operatórios e utilizando o teste de Tukey, os resultados demonstraram que apenas o grupo Silastic 732 RTV e o MDX 4-4210 não apresentaram diferenças significativas entre si (Tab. 3).

Tabela 3 – Teste de Tukey: Células mesenquimais

Grupo	Amostragem	Média
LIM 6050	15	28,305
MDX 4-4210	15	23,781
Silastic 732 RTV	15	22,875
Controle	15	18,281

Aos sete dias, os materiais testados em comparação ao grupo controle, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ao nível de 5%. O Silastic 732 RTV também, quando comparado ao MDX 4-4210, sendo apenas o material LIM 6050 diferente dos dois anteriores (Tab. 4).

Tabela 4 – Interação Grupo X Tempo aos 7 dias: Células Mesenquimais

Grupo X Tempo	LIM 6050	Silastic 732 RTV	MDX 4-4210
Controle	0,0652	0,8795	0,5849
LIM 6050		0,0469*	0,0186*
Silastic 732 RTV			0,6928

\* significativo ao nível de 5%

Aos quinze dias, todos os grupos apresentaram diferença significativa ao nível de 5% quando comparados entre si, com exceção do Silastic e MDX (Tab. 5).

Tabela 5 – Interação Grupo X Tempo aos 15 dias: Células Mesenquimais

Grupo X tempo	LIM 6050	Silastic 732 RTV	MDX 4-4210
Controle	<.0001*	<.0001*	0,0002*
LIM 6050		0,0001*	<.0001*
Silastic 732 RTV			0,7357

\* significativo ao nível de 5%

Aos trinta dias apenas houve diferença significativa ao nível de 5% nas interações do grupo controle com os demais materiais testados. Estes quando comparados entre si não foram diferentes (Tab. 6).

Tabela 6 – Interação Grupo X Tempo aos 30 dias: Células Mesenquimais

Grupo X tempo	LIM 6050	Silastic 732 RTV	MDX 4-4210
Controle	0,0009*	0,0345*	0,0001*
LIM 6050		0,1844	0,5117
Silastic 732 RTV			0,0503

\* significativo ao nível de 5%

A análise de variância revelou que houve diferença significativa ao nível de 1% (Tab. 7), tanto na comparação entre os grupos, como na comparação entre dias, bem como grupos e dias.

Tabela 7 – Análise de variância: Células Inflamatórias

Fonte de variação	GL	soma de quadrados	quadrado médio	F	P
Grupos	3	60,2992667	20,0997556	14,40	<.0001 *
Dias	2	642,9454033	321,4727017	230,26	<.0001 *
Grupos X Dias	6	43,8351433	7,3058572	5,23	0.0003 *
Resíduo	48	67,0127600	1,3960992		
Total	59	814,0925733			

\* significativa ao nível de 1%

Pelo teste de Tukey, os resultados demonstraram que os grupos LIM 6050, Silastic 732 RTV e o MDX 4-4210 não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, porém, todos foram diferentes do grupo controle (Tab. 8).

Tabela 8 – Teste de Tukey: Células Inflamatórias

Grupo	Amostragem	Média
LIM 6050	15	6,0400
MDX 4-4210	15	5,6153
Silastic 732 RTV	15	6,4213
Controle	15	3,8060

Na comparação entre LIM 6050, Silastic 732 RTV e MDX 4-4210, aos sete dias não foram notadas diferenças entre si, porém, quando comparados ao grupo controle, todos os materiais apresentaram diferenças significativas ao nível de 5% (Tab. 9).

Tabela 9 – Interação Grupo X Tempo aos 7 dias: Células Inflamatórias

Grupo X Tempo	LIM 6050	Silastic 732 RTV	MDX 4-4210
Controle	<.0001*	<.0001*	<.0001*
LIM 6050		0,1014	0,6569
Silastic 732 RTV			0,2273

\* significativo ao nível de 5%

Aos quinze dias, houve diferença significativa ao nível de 5% apenas na comparação do grupo controle com o LIM 6050 e o Silastic 732 RTV (Tab. 10).

Tabela 10 – Interação Grupo X Tempo aos 15 dias: Células Inflamatórias

Grupo X Tempo	LIM 6050	Silastic 732 RTV	MDX
Controle	0,0089*	0,0245*	0,3322
LIM 6050		0,6879	0,0869
Silastic 732 RTV			0,1854

\* significativo ao nível de 5%

Aos trinta dias não houve diferença significativa ao nível de 5% nas interações do grupo controle com os demais materiais testados (Tab. 11).

Tabela 11 – Interação Grupo X Tempo aos 30 dias: Células Inflamatórias

Grupo X Tempo	LIM 6050	Silastic 732 RTV	MDX
Controle	0,584	0,4184	0,8836
LIM 6050		0,7922	0,6879
Silastic 732 RTV			0,5066

\* significativo ao nível de 5%

No estudo relativo aos eosinófilos, a análise de variância, tanto na comparação entre os grupos como na comparação entre os dias, revelou diferença significativa entre ambos ao nível de 1% (Tab. 12).

Tabela 12 – Análise de Variância: Eosinófilos

Fonte de variação	GL	soma de quadrados	quadrado médio	F	P
Grupos	3	0,01421448	0,00473816	4,11	0.0113 *
Dias	2	0,05407458	0,02703729	23,44	<.0001 *
Grupos X Dias	6	0,00913450	0,00152242	1,32	0.2667
Resíduo	48	0,05536664	0,00115347		
Total	59	0,13279020			

\* significativa ao nível de 1%

Quanto ao teste de Tukey, os resultados demonstraram que o grupo LIM 6050 não foi diferente do controle, assim como o Silastic 732 RTV não foi do MDX 4-4210. Comparando-se os quatro grupos estudados, eles apresentaram diferenças significativas entre si (Tab. 13).

Tabela 13 – Teste de Tukey: Eosinófilos

Grupo	N.º de animais	Média
LIM 6050	15	0,04054
MDX 4-4210	15	0,07431
Silastic 732 RTV	15	0,07647
Controle	15	0,05032

Com relação ao estudo das células gigantes, no grupo controle foi observado ausência total, enquanto que nos grupos experimentais, apesar de presentes, não houve expressivas diferenças (Tab. 14)

Tabela 14 – Presença de células gigantes: Média nos diferentes grupos

Células Gigantes	7 dias	15 dias	30 dias
Controle	0	0	0
LIM 6050	0,15	0,05	0
Silastic 732 RTV	0,15	0,03	0
MDX 4-4210	0,08	0	0

As médias das células estudadas, nos respectivos tempos operatórios, estão representadas na tabela 15, seguidas pelos valores do desvio (DP) e erro padrão (EP).

Tabela 15 – Média e erro padrão dos tempos operatórios

Grupos	Tempo	Células	Média	DP	EP
Controle	7 dias	mesenquimais	30,22	3,10	1,39
		inflamatórias	6,38	1,50	0,67
		eosinófilos	0,41	0,19	0,09
	15 dias	mesenquimais	13,28	0,51	0,23
		inflamatórias	3,02	0,60	0,27
		eosinófilos	0,29	0,11	0,05
	30 dias	mesenquimais	11,32	0,89	0,40
		inflamatórias	2,00	0,64	0,29
		eosinófilos	0,21	0,21	0,10
LIM 6050	7 dias	mesenquimais	34,26	6,60	2,95
		inflamatórias	10,64	1,24	0,55
		eosinófilos	0,68	0,11	0,05
	15 dias	mesenquimais	31,78	4,85	2,17
		inflamatórias	5,06	1,51	0,68
		eosinófilos	0,15	0,16	0,07
	30 dias	mesenquimais	18,86	1,38	0,62
		inflamatórias	2,41	0,59	0,26
		eosinófilos	0,05	0,11	0,05
Silastic 732 RTV	7 dias	mesenquimais	29,90	3,45	1,54
		inflamatórias	11,88	1,59	0,71
		eosinófilos	1,93	1,18	0,53
	15 dias	mesenquimais	22,74	4,63	2,07
		inflamatórias	4,76	1,48	0,66
		eosinófilos	0,70	0,89	0,40
	30 dias	mesenquimais	15,98	2,87	1,28
		inflamatórias	2,61	1,42	0,64
		eosinófilos	0,25	0,37	0,16
MDX 4-4210	7 dias	mesenquimais	29,05	2,15	0,96
		inflamatórias	10,97	1,11	0,50
		eosinófilos	1,58	0,68	0,30
	15 dias	mesenquimais	22,01	1,84	0,82
		inflamatórias	3,76	1,13	0,51
		eosinófilos	0,53	0,23	0,10
	30 dias	mesenquimais	20,27	2,76	1,23
		inflamatórias	2,11	0,46	0,21
		eosinófilos	0,23	0,38	0,17

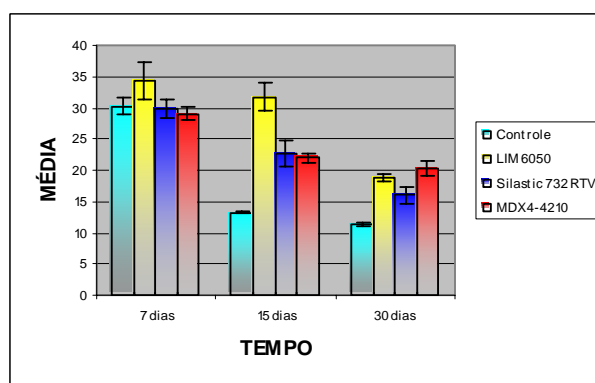


Gráfico 1 – Média e erro padrão dos tempos operatórios em relação às células mesenquimais



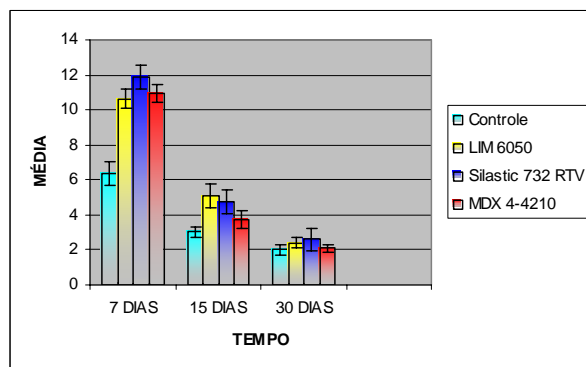


Gráfico 2 – Média e erro padrão dos tempos operatórios em relação às células inflamatórias

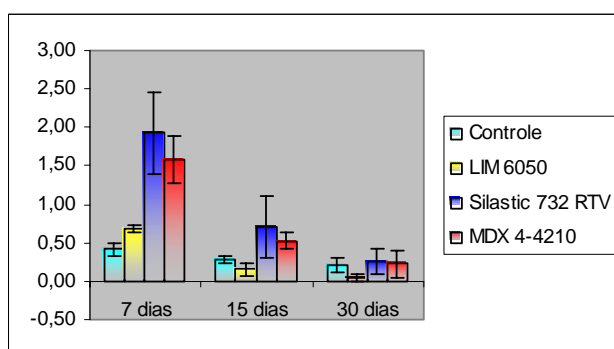


Gráfico 3 – Média e erro padrão dos tempos operatórios em relação aos eosinófilos

## 1.6 DISCUSSÃO

Embora os materiais escolhidos para este estudo sejam considerados de fácil manuseio e amplamente utilizados na prótese bucomaxilofacial, além de aparentemente inócuos aos tecidos e poderem ser esterilizados em autoclave, não têm sido objeto de estudos mais abrangentes acerca dos fenômenos biológicos gerados pela sua implantação em tecidos moles, limitando-se os relatos da literatura sobre as reações tissulares desencadeadas por eles.

O objetivo fundamental desse estudo foi comparar histológica e histometricamente as reações tissulares provocadas por três tipos de silicone, o Silastic MDX 4-4210 (*Dow Corning Corporation*, MI, EUA), com outros dois de uso industrial, o LIM 6050 (*General Electric Company*, NY, EUA) e o Silastic 732 R.T.V. (*Dow Corning* do Brasil

---

Ltda, SP, Brasil), com o intuito de se obter outras opções para a confecção das próteses bucomaxilofaciais, com vistas à praticidade de aquisição mais fácil e menor preço.

Vários animais têm sido utilizados como modelos experimentais envolvendo silicões, como demonstram os trabalhos de Hegggers et al. (1983), que estudaram histologicamente o dimetilsiloxano em suínos sensibilizados, Swanson et al. (1984) utilizaram cães na busca de respostas biológicas da implantação do elastômero de silicone, Den Braber et al. (1997) investigaram os efeitos do implante de silicone com micro-ranhuradas superficiais e lisos no subcutâneo de coelhos, e uma expressiva maioria de trabalhos utilizando ratos desde os estudos pioneiros de Okamoto et al. (1975), Lucas e Moore (1979) e mais recentemente Eltze et al. (2003), que estudaram a formação da cápsula em diferentes tipos de implantes, entre outros. No presente experimento também foram utilizados ratos, pela referência de estudos de biocompatibilidade de materiais (BERNABÉ, 1977; KAFEJIAN et al., 1997; ROSSA, 1999), a despeito de argumentos como os de Melo (2003) que considera o rato em uma escala filogenética distante do homem, onde os estudos representariam apenas o primeiro passo para estudos subseqüentes em animais maiores, como cães e primatas não-humanos. Para minimizar essa distância biológica, a *American Dental Association* através do *Council on Dental Materials and Devices* recomenda a padronização da metodologia para avaliação das reações inflamatórias em testes de curta duração (RIBEIRO JUNIOR, 2001).

A segurança e efetividade dos materiais incluem o conhecimento histopatológico da interface implante/tecido e a possibilidade de ocorrer inflamação crônica e resposta granulomatosa a partir de estudos experimentais, visando-se obter menor reação possível no hospedeiro, bem como a restauração dos tecidos (ANTELL; SMITH, 1991; HADDAD FILHO et al., 2004; SILVER; MASS, 1994). Outro fator que deve ser considerado é a aderência ao tecido adjacente às superfícies do implante, que permite movimentação no interior dos tecidos. Além disso, uma substância estranha ao organismo pode resultar na

formação de cápsula ao seu redor, como observado por Andrews (1966), Batniji et al. (2002), Gilbert e Lyman (1987), Kafajian et al. (1997), Parker et al. (2002), Lodovici et al. (1972), Rossa (1999), Scaflani (1997), Silva et al. (1998) e Ustundag et al. (2005). No presente estudo, nenhuma degeneração ou necrose foi observada ao redor dos implantes durante a análise macro e microscópica e, ao se comparar o grupo controle com os demais, observou-se menor quantidade de tipos celulares, especialmente inflamatórias nos tempos observados, bem como uma organização mais bem definida do tecido conjuntivo na análise a médio e longo prazo. A resposta tissular nos grupos tratados mostrou, de forma geral, um infiltrado inflamatório composto por células mononucleares, variando de leve a moderado, e vários níveis de maturação do tecido conjuntivo neoformado, além de áreas focais de eosinófilos e células gigantes tipo corpo estranho.

O silicone, como todo material estranho ao organismo, também forma cápsula fibrosa que provoca resultados clínicos indesejáveis, como retração cicatricial, infecção, deformidade e até a extrusão da prótese. Redução da formação da cápsula fibrosa, aumento da vascularização e proximidade dos vasos da superfície do implante foram demonstrados por Picha e Drake (1996) com o uso de implantes texturizados quando comparados aos não texturizados (implantes lisos controle), numa observação de quatro semanas em subcutâneo de ratos. Von Recum et al. (1993) também demonstraram que a microtextura de superfície dos implantes pode influenciar a qualidade e quantidade da cápsula tecidual, especificamente no conteúdo de colágeno e componentes inflamatórios. Porém esses resultados não foram confirmados por Den Braber et al. (1997), que investigando e comparando os efeitos do implante de silicone com micro-ranhas superficiais e lisos no subcutâneo de coelhos não encontraram diferenças significativas na espessura da cápsula entre esses implantes, apenas diferenças na resposta inflamatória, mais acentuada na cápsula dos implantes lisos. Essas observações foram confirmadas por Walboomers e Jansen (2000), em investigação da

influência de micro-ranhas com várias profundidades na formação da cápsula em torno dos implantes de silicone em suínos, concluindo que as microtexturas não teriam efeito nas características morfológicas da formação capsular ao redor dos implantes.

A formação da cápsula, cuja causa ainda não está clara, poderia ser hipoteticamente explicada pela pobre adesão da superfície do implante com os tecidos, eventualmente contraindo e impedindo a função do implante (VAN KOOTEN et al., 1998) sendo uma séria complicação quando os implantes são usados para a reposição de tecidos faciais (SANK et al., 1993). Reforçando esses resultados, Parker et al. (2002), avaliando a reação tecidual ao redor de implantes de silicone com diferentes topografias de superfície (micro-ranura e rugosidade) apresentaram uma cápsula de melhor qualidade.

O procedimento de implantação cirúrgica, que gera uma resposta inflamatória aguda verdadeira induzida pelo dano tecidual, é seguido por uma cascata de eventos incluindo inflamação crônica, tecido de granulação, reação de corpo estranho e finalmente fibrose. Essa cápsula fibrosa representa a resposta reparadora do organismo que o separa do material implantado, formando uma barreira biológica entre ambos (EPPLEY, 1999). Nesse sentido, nossas observações estão de acordo com as de Lucas e Moore (1979), que avaliaram a toxicidade do silicone (MDX 4-4210), comparando com materiais de toxicidade conhecidos (Látex e Silastic 382) e observaram que o MDX não foi tóxico aos tecidos do rato, com mínima reação de corpo estranho. Esse fenômeno, já observado por Okamoto et al. (1975), que após o implante de silicone ao nível subcutâneo havia ocorrência de células gigantes de corpo estranho realizando a fagocitose do material, não são corroborados por Sanches (1980) que não notou a presença de células gigantes multinucleadas ou de macrófagos fagocitando o material, e também os de Hensten-Pettersen e Hulterström (1980), que avaliando a citotoxicidade *in vitro* de quatro RTV-silicones (Silastic 399, R&S330 T-RTV, MDX 4-4210, SK 43), concluíram que todos foram citotóxicos. Essas diferenças de reação podem estar

---

relacionadas com o local da implantação, visto que Sanches (1980) utilizou alvéolo dental e Hensten-Pettersen e Hulterström realizaram citotoxicidade *in vitro*. O alvéolo parece reagir de forma distinta aos implantes, quando comparado a outros tecidos conjuntivos.

Concordando com os nossos resultados, Rising et al. (1975), avaliando histologicamente, através do preenchimento pulpar intracanal de macacos, três sistemas de polímeros usados na reconstrução facial (borrachas de silicone Silastic 382, adesivo médico Silastic e resina acrílica hidrofílica, Hydron), observaram pouca inflamação e reação de corpo estranho em todos os materiais, com encapsulamento por um fino estroma de tecido conjuntivo acompanhado de uma discreta resposta inflamatória nos casos de excesso de material.

Em nosso estudo foi observado um infiltrado crônico no tempo inicial que foi desaparecendo nos outros tempos pós-operatórios, sendo que a inclusão de silicone formou uma cápsula fibrosa composta por fibroblastos que se tornaram mais maduros a partir de 15 dias em substituição ao tecido de granulação, com permanência de pouquíssimas células inflamatórias. Esses achados estão de acordo com os de Gourlay et al. (1978), que testando a biocompatibilidade de vários polímeros implantados em ratos, observaram uma camada fina de células inflamatórias sem nenhum dano às células musculares nos materiais não tóxicos, enquanto que os tóxicos foram envolvidos por uma espessa cápsula inflamatória com células musculares mortas e danificadas. Segundo Souza (1976) a ocorrência de algumas células multinucleadas a partir do sétimo dia e sua constância em períodos mais prolongados, em todos os grupos estudados, sugeriu que a reação era do tipo provocado por corpo estranho. Contudo, a fácil localização das peças implantadas, em todos os períodos analisados, e a quase total ausência de inflamação no tecido conjuntivo da cápsula que envolvia as paredes do implante de silicone, a partir do décimo quinto dia, reforçam a concepção de que esse material é bem tolerado pelo tecido conjuntivo subcutâneo do rato.

Na fase inicial, a resposta à implantação de silicone se deu com formação de tecido de granulação frouxo, contendo numerosos vasos neoformados altamente permeáveis e que levaram à deposição de proteínas plasmáticas, promovendo formação de estroma para crescimento de fibroblastos jovens em meio a algumas células inflamatórias mononucleares e células endoteliais. A resposta tecidual ocorreu, então, por meio da proliferação de tecido conjuntivo ou tecido fibrovascular. O afluxo de células inflamatórias para o sítio da lesão, com a chegada de fibronectina e de ácido hialurônico, além de uma densa infiltração de macrófagos, fibroblastos e células endoteliais capilares (angiogênese), levariam à formação de uma nova matriz extracelular, sendo que a angiogênese promoveria neovascularização a partir dos vasos preexistentes, seguida da deposição de matriz extracelular. Esse processo ocorreu até por volta da segunda semana, após o quê ocorreu acúmulo continuado de colágeno e proliferação de fibroblastos, com desaparecimento, em grande parte, do infiltrado leucocitário, edema e aumento da vascularização. Para Cotran et al. (2000), a liberação de citocinas, prostaglandinas e componentes do complemento, provocariam a dilatação dos vasos e a penetração dos neutrófilos e proteínas plasmáticas no local da ferida, além do recolhimento dos restos celulares e das bactérias.

Ao final do primeiro mês a cicatriz se resumia em um tecido conjuntivo celular sem infiltrado inflamatório, fato que pôde ser observado também nos animais do grupo controle desse estudo. Os fibroblastos observados na fase inicial do processo cicatricial possuíam características diferentes, possivelmente com maior capacidade de sintetizar proteínas, promovendo a colagenização.

As células gigantes, associadas com a presença de material não fagocitável circundando os implantes, têm sido demonstradas nos estudos de biocompatibilidade de materiais (DEN BRABER et al., 1997; TANG; EATON, 1995; KAFEJIAN et al., 1997; PARKER et al., 2002). De fato, as células gigantes foram evidenciadas em nosso estudo, tanto

---

na superfície do tecido peri-implantado como mais internamente ao tecido de granulação, comprovando a reação de corpo estranho desencadeada pelo organismo.

Segundo a metodologia proposta, foi possível evidenciar, ainda, ao sétimo dia após a implantação do silicone, resposta inflamatória crônica e, nos tempos de quinze e trinta dias, um decréscimo no número dessas células e um aumento de fibroblastos, sem desenvolvimento de infecção, necrose, calcificação distrófica e/ou seqüestros, caracterizando, dessa forma, baixa toxicidade. Nas áreas em contato com o material, observamos uma reação tecidual com infiltrado inflamatório crônico constituído de linfócitos e plasmócitos. A presença de fibroblastos, macrófagos, pequenos vasos neoformados, eosinófilos, assim como células gigantes tipo corpo estranho com englobamento de partículas do material, o que consideramos como reação ao material implantado. Essas observações não são endossadas por Andrews (1966) e Lodovici et al. (1972), que consideram as reações tissulares registradas como próprias do processo de cicatrização da ferida cirúrgica.

A observação clínica de nossos animais permitiu verificar que o silicone é uma substância que não induz reação inflamatória aguda. Além disso, não extravasou nem extruiu do local de implantação, tornando possível o estudo morfométrico, que mostrou em quantificações diferentes para cada material, a manutenção do processo reparacional por tempo mais prolongado do que se a reparação fosse sem implante.

Os resultados obtidos nesse estudo mostraram que todos os materiais implantados iniciaram uma resposta inflamatória tecidual aceitável, cujo resultado foi uma cápsula fibrosa contornando o material que foi reconhecido pelo organismo como corpo estranho. Na opinião de Ustundag et al., 2005, a barreira formada pela cápsula fibrosa ao redor do implante, isolando o mesmo do organismo, é um importante fator que mantém o implante por longo período no hospedeiro sem ser reabsorvido.

No maior tempo pós-operatório observado, com trinta dias, o exame dos espécimes revelou decréscimo no número de vários tipos celulares, especialmente linfócitos e plasmócitos, os macrófagos foram vistos em poucos cortes histológicos bem como as células gigantes de corpo estranho. Todos os materiais estavam envolvidos por uma cápsula fibrosa reativa constituída de fibrócitos, colágeno e vasos sangüíneos, mais espessa nos grupos do silicone Silastic 732 RTV. Esse fato demonstrou que todos os materiais utilizados não causaram agressão importante aos tecidos onde foram implantados, sinalizando a boa tolerância do material pelo tecido hospedeiro. Esses achados permitem inferir que o grupo do silicone MDX 4-4210 apresenta menor reação inflamatória e, portanto, é menos irritante nesse estágio do que os outros produtos testados. Essa baixa resposta tissular desencadeada pela presença dos materiais implantados e também pela fibrose que os circundam, são fatores que credenciam a aplicabilidade em reconstruções bucomaxilofaciais como substitutos de partes faciais perdidas por trauma, deformidade congênita ou seqüelas do tratamento de câncer.

A ausência de reações dos demais achados histológicos influenciou diretamente na aceitação da hipótese de igualdade entre os materiais. Porém, apesar da inexistência de diferenças demonstráveis quanto às reações tissulares entre os materiais estudados, cada um possui características físicas próprias que devem ser consideradas quando de sua indicação.

Assim, considerando a literatura pertinente e os resultados obtidos nesse trabalho, acreditamos que os materiais avaliados mereçam estudos adicionais, para que o emprego dos mesmos em humanos seja feito com bases biológicas mais seguras e confiáveis.

## **1.7 CONCLUSÃO**



1. Os materiais estudados no presente trabalho podem ser considerados biocompatíveis e de eleição para implantes no campo médico-odontológico;
2. A indicação protética dos materiais testados deve levar em consideração as características físicas próprias de cada material;
3. O silicone em sua forma sólida é de fácil adaptação e não sofre modificações aparentes no interior dos tecidos.

## 1.8 REFERÊNCIAS

ABDELNABI, M. M.; MOORE, D. J.; SAKAMURA, J. S. In vitro comparison study of MDX 4-4210 and polydimethylsiloxane silicone materials. **J. Prosthet. Dent.**, v. 51, n. 4, p. 523-526, Apr. 1984.

ANDREWS, J. M. **Inclusões de silicone (dimetilpolisiloxane): estudo experimental e clínico.** 1966. 145f. Tese-Livre Docência-Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

ANTELL, D. E.; SMITH, J. W. Implantation materials. In: SMITH, J.W. & ASTON, S. **Grabb and Smith's Plastic Surgery.** 4. ed. Boston: Ed. Little Brown Co., 1991. p.107-125.

BAKKER, C.; VAN BLITTERSWIJK, C. A.; DAEMS, W.; GROTE, J. J. Biocompatibility of six elastomers in vitro. **J. Biom. Mater. Res.**, v. 22, n. 5, p. 423-439, May 1988.

BANTIJI, R. K.; HUTCHISON, J. L.; DAHIYA, R.; LAM, S. L.; WILLIAMS, E. F. Tissue response to expanded polytetrafluoroethylene and silicone implants in a rabbit model. **Arch. Facial Plast. Surg.**, v. 4, n. 2, p.111-113, Apr./June 2002.

BARNHART, G. W. A new material and technic in the art of somato-prosthesis. **J. Dent. Res.**, v. 39, p. 836-844, July/Aug. 1960.

BELLAMY, K.; LIMBERT, G.; WATERS, M. G.; MIDDLETON, J. An elastomeric for facial prostheses: synthesis, experimental and numerical testing aspects. **Biomaterials**, v. 24, n. 27, p. 5061-5066, Dec. 2003.

BERNABÉ, P. F. E. **Estudo histológico da reação do tecido conjuntivo subcutâneo do rato ao implante de alguns materiais utilizados nas obturações retrógradas dos canais radiculares.** 1977. 95f. Dissertação (Mestrado)- Área de concentração: Clínicas Odontológicas. Faculdade de Odontologia de São Paulo, São Paulo.

BESSETTE, R. W.; COWPER, T.; NATIELLA, J.; MEENAGHAN, M.; SHATKIN, S.;

SCHAAF, N. Histological evaluation of pore size and shape in silicone implants in rhesus monkeys. **Ann. Plast. Surg.**, v. 7, n. 6, p. 447-452, Dec. 1981.

BROWN, B. L.; NELL, B. H.; KERN, E. B. Implants of Supramid, Proplast, Plast-pore e Silastic. **Arch. Otorinol.**, v. 105, p. 605-609, 1979.

BULBULIAN, A. H. Maxillofacial prosthetics: Evolution and practical application in patient rehabilitation. **J. Prosthet. Dent.**, v. 15, n. 3, p.554-569, May/June 1965.

CABALLERO, M.; BERNAL-SPREKELSEN, M.; CALVO, C.; FARRE, X.; QUINTO, L.; ALOS, L. Polydimethylsiloxane versus polytetrafluoroethylene for vocal fold medialization: histologic evaluation in a rabbit model. **J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.**, v. 67, n. 1, p. 666-674, Oct. 2003.

CHALIAN, V. A.; PHILLIPS, R. W. Materials in maxillofacial prosthetics. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 8, n. 4, p. 349-363, 1974.

CHAUVEL-LEBRET, D. J.; PELLEN-MUSSI, P.; AUROY, P.; BONNAURE-MALLET, M. Evaluation of the in vitro biocompatibility of various elastomers. **Biomaterials**, v. 20, n. 3, p. 291-299, Feb. 1999.

CONSELHO NACIONAL DE SAUDE - Resolução CNS 196/96 **Bioética**, v. 4, p.15-25,1997.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins - Patologia estrutural e funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1251 p.

DEN BRABER, E. T.; RUIJTER, J. E.; JANSEN, J. A. The effect of a subcutaneous silicone rubber implant with shallow surface microgrooves on the surrounding tissues in rabbits. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 37, n. 4, p. 539-547, Dec. 1997.

DOVER, M. S.; WORROLLO, S. Prosthetic rehabilitation of the facial area. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 10, n. 2, p. 129-133, Apr. 2002.

ELTZE, E.; BETTENDORF, O.; RODY, A.; JACKISCH, C.; HERCHENRODER, F.; BOCKER, W.; PFLEIDERER, B. Influence of local complications on capsule formation around model implants in a rat model. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 64, n. 1, p.12-19, Jan. 2003.

EPPLEY, B. L. Alloplastic implantation. **Plast. Reconst. Surg.**, v. 104, n. 6, p. 1761-1785, Nov. 1999.

FLINT, P. W.; CORIO, R. L.; CUMMINGS, C. W. Comparison of soft tissue response in rabbits following laryngeal implantation with hydroxylapatite, silicone rubber, and Teflon. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v. 106, n. 5, p. 399-407, May 1997.

GILBERT, D. L.; LYMAN, D. J. In vitro and in vivo characterization of synthetic polymer/polymer composites. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 21, p. 643-655, 1987.

GOURLAY, S. J.; RICE, R. M.; HEGYELI, A. F.; WADE, C. W. R.; DILLON, J. G.; JAFFE, H.; KULKARNI, R. K. Biocompatibility testing of polymers: In vivo implantation studies. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 12, p. 219-232, Mar. 1978.

HADDAD FILHO, D.; MARQUES, A.; KAFEJIAN- HADDAD, A. P.; ZVEIBEL, D. K. Estudo comparativo das reações teciduais ao implante de pericárdio bovino e a inclusão de politetrafluoroetileno expandido em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v.19, n. 2, p. 131-135, mar./abr. 2004.

HEGGERS, J. P.; KOSOVSKY, N.; PARSONS, R. W.; ROBSON, M. C.; PELLEY, R. P.; RAINE, T. J. Biocompatibility of silicone implants. **Ann. Plast. Surg.**, v. 11, n. 1, p. 38-45, July 1983.

HENSTEN-PETTERSEN, A; HULTERSTRÖM, A. Assessment of in vitro cytotoxicity of four RTV-silicone elastomers used for maxillofacial prostheses. **Acta Odontol. Scand.**, v. 38, n. 3, p. 163-167, 1980.

KAFEJIAN, A. P.; HADDAD-FILHO, D.; GUIDUGLI-NETO, J.; GOLDENBERG, S. Estudo comparativo das reações teciduais à implantação de silicone e politetrafluoroetileno expandido no dorso de ratos. **Acta Cir. Bras.**, v.12, n. 3, p. 182-188, set. 1997.

KANTER, J. C. The use of RTV silicones in maxillofacial prosthetics. **J. Prosthet. Dent.**, v. 24, n. 6, p. 646-653, Dec. 1970.

KARAYAZGAN, B.; GUNAY, Y.; EVLIOGLU, G. Improved edge strength in a facial prosthesis by incorporation of tulle: a clinical report. **J. Prosthet. Dent.**, v. 90, n. 6, p. 526-529, Dec. 2003.

LODOVICI, O.; CAMARGO, J. L. F.; SPINA, V.; TSUZUKI, S.; FREITAS, A. G.; BEHMER, O. A. Silicone para inclusão cirúrgica: estudo comparativo de reações tissulares a matéria-prima de duas procedências. **Rev. Ass. Med. Bras.**, v. 18, n. 1, p. 29-34, 1972.

LUCAS, M. S.; MOORE, D. J. Tissue culture and histologic study of a new elastomer. **J. Prosthet. Dent.**, v. 42, n. 4, p. 447-451, Oct. 1979.

MELO, L. G. N. **Avaliação do processo de reparo ósseo em cavidades cirúrgicas preenchidas com partículas de vidro bioativo associados ou não à barreira de sulfato de cálcio. Estudo histomorfométrico em tíbias de rato.** 2003. 165f. Dissertação (Mestrado). Área de concentração: Periodontia-Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP.

NAIDU, S. H.; BEREDJIKLIAN, P.; ADLER, L.; BORA, F. W.; BAKER, D. G. In vivo inflammatory response to silicone elastomer particulate debris. **J. Hand. Surg. Am.**, v. 21, n. 3, p. 496-500, 1996.

OKAMOTO, T.; CARVALHO, A. C. P.; MILANEZI, L. A.; HOLLAND, R.; RUSSO, M.

C. Implante de poliuretano em alvéolos dentais. Estudo histológico em ratos. **Rev. Fac. Odont. Araçatuba**, v. 2, p. 19-25, 1973.

OKAMOTO, T.; CASTRO, A. L.; SANTOS PINTO, R.; MORONI, P. Implante de silicone em tecido conjuntivo subcutâneo. Estudo histológico em ratos. **Rev. Fac. Odont. Araçatuba**, v. 4, n. 1, p. 91-97, 1975.

PARKER, J. A. T. C.; WALBOOMERS, X. F.; VON DEN HOFF, J. W.; MALTHA, J. C.; JANSEN, J. A. Soft-tissue response to silicone and poly-l-lactic acid implants with a periodic or random surface micropattern. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 61, n. 1, p.91-98, July 2002.

PAULA E SILVA, E. **Reações tissulares aos materiais usados para reconstrução em traumatologia maxilofacial. Silicone e tela de polipropileno: Estudo comparativo em cães.** 2000. 89f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)- Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília-UNB.

PICHA, G. J.; DRAKE, R. F. Pillared-surface microstructure and soft-tissue implants: effect of implant site and fixation. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 30, n. 3, p. 305-312, Mar. 1996.

PICHA, G. J.; GOLDSTEIN, J. A.; 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.**, v. 85, n. 6, p. 903-916, June 1990.

POLYZOIS, G. L.; HENSTEN-PETTERSEN, A. Physicalmechanical and cytotoxic properties of room temperature vulcanizing silicone prosthetic elastomers. **Acta Odontol. Scand.**, v. 56, n. 4, p. 245-248, Aug.1998.

RAVAL, P.; SCHAAF, N. G. Custom fabricated silicone rubber implants for tissue augmentation- A review. **J. Prosthet. Dent.**, v. 45, n. 4, p. 432-434, Apr. 1981.

REY DE CARVALHO, D. **Implante de matriz óssea humana desmineralizada em forma de gel (Grafton<sup>®</sup> DBM Gel) em cavidades ósseas e tecido subcutâneo. Estudo histológico em ratos.** 2000.155f. Dissertação (Mestrado) em Cirurgia e Traumatologia BucoMaxiloFacial – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP.

REZENDE, J. R.; MARINGONI FILHO, N. Novo material para prótese facial. **Quintessencia**, v. 6, n. 5, p.73-78, maio 1979.

RIBEIRO JÚNIOR, P. D. **Avaliação comparativa das reações teciduais a soluções anestésicas: Análise histológica em subcutâneo de ratos.** 2001. 149f. Dissertação (Mestrado)- Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial. Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP.

RISING, D. W.; GOLDMAN, M.; BRAYTON, S. M. Histologic appraisal of three experimental root canal filling materials. **J. Endodont.**, v. 1, n. 5, p. 172-177, May 1975.

ROSSA, R. **Polietileno poroso: Avaliação das reações teciduais nas inclusões subcutâneas.** 1999. 90f. Tese (Doutorado)- Área de concentração: Materiais Dentários.

Faculdade de Odontologia de São Paulo, SP.

SABOYA, A. C. L., GENARI, M. G., BRITO E DIAS, R., REZENDE, J. R. Prótese nasal. **Rev. Odont. Santo Amaro**, v. 3, n. 3, p. 13-16, 1988.

SABOYA, A.C.L. **Estudo comparativo da liberação de ácido acético em três marcas comerciais de silicone de fabricação nacional com vistas ao uso em somato-próteses.** São Paulo, 1990. 82f. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Odontologia de São Paulo - USP.

SANCHES, M. G. **Implante de silicone em alvéolos dentais: Estudo histológico em ratos.** 1980. 37f. Dissertação (Mestrado)- Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial. Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP.

SANK, A.; CHALABIAN-BALIOZIAN, J.; ERTL, D.; SHERMAN, R.; NIMNI, M.; TUAN, T. L. Cellular responses to silicone and polyurethane prosthetic surfaces. **J. Surg. Res.**, v. 54, n. 1, p.12-20, Jan. 1993.

SANTOS PINTO, R.; OKAMOTO, T.; CASTRO, A. L.; CALLESTINI, E. A. Implants of polyvinyl alcohol sponge (Ivalon) following tooth extractions. **Oral. Surg.**, v. 28, p. 36-41, 1969.

SCALES, J. Tissue reaction to synthetic materials. **Proc. R. Soc. Med.**, v. 46, p. 647-652, 1953.

SCLAFANI, A. P.; THOMAS, J. R.; COX, A. J.; COOPER, M. H. Clinical and histologic response of subcutaneous expanded polytetrafluoroethylene (GORE-TEX) and porous high-density polyethylene (MEDPOR) implants to acute and early infection. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 123, n. 3, p. 328-336, Mar. 1997.

SENYUVA, C.; YUCEL, A.; ERDAMAR, S.; CETINKALE, O.; SERADJMIR, M.; OZDEMIR, C. The fate of alloplastic materials placed under a burn scar: na experimental study. **Burns**, v. 23, n. 6, p. 484-489, Sept.1997.

SILVA, C. M. F.; MAIA, F. A. S.; DIAS, R. B.; ROSSA, R. Estudo comparativo entre silicona e silicona revestida com hidroxiapatita com fins de inclusão. **Rev. Odontol. Univ. São Paulo**, v. 12, n. 3, p. 293-297, jul./set. 1998.

SILVER, F. H.; MASS, C. S. Biology of synthetic facial implant materials. **Facial Plast. Surg. Clin. North Am.**, v. 2, p. 241-253, 1994.

SOUZA, V. **Reação do tecido conjuntivo subcutâneo do rato ao implante de tubos de dentina, com aberturas de diferentes diâmetros, preenchidos com algumas pastas à base de hidróxido de cálcio: Estudo histológico.** 1976. 115f. Tese de Livre Docência - Faculdade de Odontologia Câmpus de Araçatuba – UNESP.

SWANSON, A. B.; NALBANDIAN, R. M.; ZMUGG, T. J.; WILLIAMS, D.; JAEGER, S.; MAUPIN, B. K.; SWANSON, G. D. Silicone implants in dogs. A ten-year histopathologic

study. **Clin. Orthop. Relat. Res.**, v. 184, p. 293-301, Apr. 1984.

TANG, L.; EATON, J. W. Inflammatory responses to biomaterials. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 103, n. 4, p. 466-471, Apr. 1995.

TRUMPY, I. G.; ROALD, B.; LYBERG, T. Soft tissue response to polytetrafluoroethylene and silicone rubber in humans: morphological and immunohistochemical observations. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg.**, v. 31, n. 4, p. 295-301, Dec. 1997.

USTUNDAG, E.; BOYACI, Z.; KESKIN, G.; KAUR, A.; OZKARAKAS, H. Soft Tissue Response of the Larynx to Silicone, Gore-Tex, and Irradiated Cartilage Implants. **Laryngoscope**, v. 115, n. 6, p. 1009-1014, June 2005.

VAN KOOTEN, T. G.; WHITESIDES, J. F.; VON RECUM, A. F. Influence of silicone (PDMS) surface texture on human skin fibroblast proliferation as determined by cell cycle analysis. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 43, n. 1, p. 1-14, 1998.

VISTNES, M. L.; KSANDER, G. A.; KOSEK, J. Study of encapsulation of silicone rubber implants in animals. A foreign-body reaction. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 62, n. 4, p. 580-588, Oct. 1978.

VON RECUM, A. F.; OPTIZ, H.; WU, E. Collagen types I and III at the implant/ tissue interface. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 27, n. 6, p. 757-761, June 1993.

WALBOOMERS, X. F.; JANSEN, J. A. Microgrooved silicone subcutaneous implants in guinea pigs. **Biomaterials**, v. 21, n. 6, p. 629-636, Mar. 2000.

WANG, X. Y.; BABA, A.; TANIGUCHI, K.; HAGIO, M.; MIYAZAKI, K. Study on rat subcutaneous reaction to experimental polyurethane elastomers. **Dent. Mater. J.**, v. 23, n. 4, p. 512-516, Dec. 2004.

WOLFAARDT, J. F.; CLEATON-JONES, P.; LOWNIE, J.; ACKERMANN, G. Biocompatibility testing of a silicone maxillofacial prosthetic elastomer: soft tissue study in primates. **J. Prosthet. Dent.**, v. 68, n. 2, p. 331-338, Aug. 1992.

*CAPÍTULO 2 – Implante de silicone gel e de seu revestimento  
em subcutâneo de ratos. Estudo histológico e histomorfométrico.*



## 2.1 INTRODUÇÃO

Os implantes de silicone gel para aumento e reconstrução dos seios e de outras áreas corporais foram introduzidos nos Estados Unidos desde 1962. Porém, as perguntas sobre a segurança desses dispositivos médicos ainda permanecem, apesar de sua popularidade e disponibilidade (BROWN et al., 1997; YOSHIDA et al., 1995). Em 1992, a FDA restringiu a disponibilidade dos implantes de seio de silicone gel às mulheres que requeriam reconstrução após câncer de seio ou para outras indicações médicas. Os implantes infláveis salinos permaneceram disponíveis para a reconstrução ou para o aumento cosmético (BROWN, 2002; IANNELLO; BELFIORE, 1998; WOLFRAM et al., 2004; YOSHIDA et al., 1995).

O polisiloxano tem uma unidade repetida de monômero consistindo de um grupo de dimetilsiloxano que é referido como polidimetilsiloxano (PDMS). Esse material tem sido extensivamente usado na área médica, numa variedade de produtos como implantes de seio, lentes de contato, lubrificantes, selantes, tubos e válvulas artificiais cardíacas, catéteres uretral e sangüíneo, membranas para oxigenação do sangue, tubos de diálise, aplicações ortopédicas e em reconstruções faciais (MUZAFFAR; ROHRICH, 2002; SHASTRI, 2002; WILLIAMS, 2003).

Conforme já descrito por Sclafani et al. em 1997, o material ideal a ser utilizado para devolver volume para os tecidos moles deve ter características como possuir textura, distensibilidade e cor semelhante aos tecidos vizinhos, ser inerte, persistir no local de implantação, não transmitir ou causar doenças e se integrar com o hospedeiro. A resposta do tecido conjuntivo à implantação de um biomaterial é uma reação inflamatória de corpo estranho, o que determina a necessidade do implante não ser tóxico nem antigênico, poroso, e ser de tamanho e forma apropriados e ser implantado na forma correta para resistir à



fragmentação. Todos esses fatores ajudam a diminuir a resposta natural do hospedeiro a um corpo estranho e, conseqüentemente melhoram a biocompatibilidade (BELANGER; MAROIS, 2001; MOREHEAD; HOLD, 1994; PARKER et al., 2002; ROGERO et al., 2003).

Por muitos anos, o silicone foi considerado biologicamente inerte, entretanto, há controvérsias com relação a esse fato, questionando-se se ele é verdadeiramente inerte ou se pode causar inflamação crônica e doenças sistêmicas, incluindo desordens malignas nos seios e doenças do tecido conjuntivo (BROWN et al., 1997).

Os implantes de seio com silicone gel usado há quase 50 anos consistem de um silicone elástico envolvido por um revestimento de elastômero de silicone com 200-300 micrômetros de espessura (ELTZE et al., 2003). Tem sido relatado na literatura, que esse material pode migrar através desse revestimento intacto, resultando na observação clínica de sangramento do gel na superfície do implante. Embora as concentrações de silicone, nos tecidos capsulares de mulheres com essas próteses, têm sido mensurados com análises dos elementos silicões específicos, nenhuma investigação específica para o silicone desses tecidos foi apresentada ainda (FLASSBECK et al., 2003).

Pensando nisso, propusemos o presente trabalho, com o objetivo de verificar histológica e histometricamente, através do tecido formado ao redor do silicone gel e de seu revestimento (invólucro), a biocompatibilidade do material com vistas à segurança de indicação de seu uso, enfocando se o gel liberado após sua ruptura é biologicamente inerte.

## ***2.2 REVISÃO DE LITERATURA***

Sabe-se que a formação da cápsula fibrosa ao redor do implante é geralmente um fenômeno natural, resultado inevitável do mecanismo de defesa do organismo chamado de reação de corpo estranho. Investigações têm sido feitas sobre essa reação em animais,

constatando-se que ela consiste de uma série de processos inter-relacionados cujo resultado final pode variar, dependendo da suscetibilidade do material estranho à fagocitose, incorporação por células gigantes, inflamação ou isolamento pela fibrose, cujo processo de formação da cápsula é similar nos modelos de animais e em humanos, sendo ainda desconhecida a etiologia do endurecimento anormal ao redor dos implantes humanos de seio (ELTZE et al. 2003; RIGDON; DRICKS, 1975; VITNES et al. 1978).

Jenny e Smahel (1981), num levantamento de 2000 pacientes que se submeteram a mamoplastia de aumento com diferentes tipos de próteses, observaram que a espessura da cápsula em torno dos implantes de silicone gel foi maior do que aquela cápsula em torno dos implantes infláveis. Além disso, verificaram também a deposição do silicone líquido no interior da cápsula assim como no tecido adjacente do seio e migração para o interior dos capilares concluindo que implantes de gel de silicone não devem ser usados.

Picha e Goldstein (1991) e Nicolai et al. (1992) avaliaram os revestimentos do silicone extraídos de seus componentes de baixo peso molecular, silicone-livre, óleo de silicone, partículas de silicone, e extrato do silicone implantado subcutaneamente em ratos, observando que todas as substâncias testadas induziram uma resposta inflamatória inespecífica, com menor intensidade da resposta celular e capsular para o óleo de silicone.

Siddiqui et al. (1994) avaliaram o potencial dos efeitos adversos dos implantes de seio com silicone na reprodução e desenvolvimento fetal em ratos e coelhos, observando performance reprodutiva normal dos animais e ausência de toxicidade ou teratogenicidade.

Noone (1997) e Faucher et al. (2000), fazendo uma revisão de 88 trabalhos da literatura e analisando a evolução de 187 mulheres com reconstrução mamária e próteses (205 implantes de silicone gel), respectivamente, não observaram associação entre implantes de seio com silicone gel e doenças sistêmicas.

Brandon et al. (2001), estudando as diferentes propriedades mecânicas e químicas dos materiais de silicone gel usados nos implantes de seio (Silastic I e Silastic II) assim como força de tensão, alongamento, resistência ao rasgo e densidade, observaram variações significantes entre eles, porém os resultados excederam as especificações tanto da Sociedade Americana para testes de materiais quanto dos fabricantes.

Segundo Stock e Wolf (1986) e Siggelkow et al. (2003), através de estudos clínicos e histológicos respectivamente, concluíram que a contratura capsular depende do tempo da implantação, do tipo de aumento, das características da superfície do implante, idade do paciente bem como de outros fatores como hematoma, reação de corpo estranho e infecções subclínicas.

Tavazzani et al. (2005), analisando histologicamente o tecido ao redor de implantes de seio observaram inflamação crônica com as gotas do gel de silicone cercadas por células gigantes ou englobadas por macrófagos, área de fibrose e necrose.

### **2.3 PROPOSIÇÃO**

É proposta deste trabalho a observação histológica e histomorfométrica do tecido celular subcutâneo de ratos, após a implantação de silicone gel de uso médico, o Silimed, separando-se o revestimento do conteúdo interno com vistas à biocompatibilidade dos tecidos ao material.

### **2.4 MATERIAL E MÉTODO**

Os experimentos relativos a esta pesquisa foram aprovados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal da Faculdade de Odontologia do Câmpus de Araçatuba – UNESP, e foram desenvolvidos com a utilização de trinta ratos albinos *Wistar*, com idade

média de 90 dias e peso inicialmente em torno de 250 gramas, clinicamente livres de qualquer entidade patológica, aleatoriamente divididos em seis grupos de cinco animais.

Para os procedimentos experimentais, os animais foram anestesiados por via intraperitoneal, com solução de cloridrato de Ketamina a 5% associado a um relaxante muscular, analgésico e sedativo, Xilazina na dosagem de 0,050 ml de anestésico e 0,050 ml do relaxante, para cada 100 gramas de peso do animal. Após tricotomia da região dorsal média superior bilateral, numa área de 10 cm<sup>2</sup>, realizou-se antissepsia do campo operatório com solução de PVPI (solução aquosa de polivinilpirrolidona a 10%).

Duas incisões longitudinais de 2 cm foram realizadas com lâmina de bisturi intercambiável n.º 15 acoplada em cabo Bard-Parker n.º 3, sendo uma delas de cada lado do dorso do animal e paralelas entre si, distantes 2 cm uma da outra, para evitar manipulação da região intermediária objetivando assim diminuir a interferência sobre a resposta inflamatória. A divulsão da pele foi realizada bilateralmente no espaço subcutâneo com tesoura reta de ponta romba, de modo que fosse obtido um túnel para alojar os implantes desse estudo, à distância aproximado de 1,5 cm da incisão. Os implantes utilizados consistiram de fragmentos com aproximadamente 1 x 1 x 0,5 cm previamente autoclavados a 136°C por 20 minutos. Nos grupos 1, 2 e 3, o silicone gel (*Silimed*) foi introduzido do lado esquerdo e o lado direito serviu como controle. O mesmo procedimento foi feito nos grupos 4, 5 e 6, com exceção do material implantado que nesse caso foi o revestimento do implante de silicone gel do lado esquerdo ficando o direito como controle da análise. Após a implantação, ambas as feridas cirúrgicas foram suturadas com fio de nylon 4.0.

Decorridos os tempos operatórios de sete, quinze e trinta dias, os animais foram sacrificados por inalação excessiva de éter sulfúrico e os implantes com os tecidos adjacentes (margem de 0,5 cm de cada lado) foram retirados. Cada espécime, após a análise macroscópica, foi distendido sobre uma placa de cera de 3x3x1cm, com auxílio de alfinetes,

no intuito de evitar dobras no tecido durante o processamento de fixação e orientar os cortes seriados. Após fixação do material por 48 horas em formalina a 10%, procedeu-se à secção ao meio de cada um dos espécimes, para retirar o material implantado e obter áreas mais uniformes para análise microscópica, bem como facilitar a microtomia. Após isso, os espécimes foram lavados, desidratados, diafanizados e incluídos em parafina com posterior confecção dos blocos para cortes de seis micrômetros de espessura, posteriormente corados com hematoxilina e eosina para estudo microscópico. A análise qualitativa foi realizada em microscópio óptico binocular LEICA onde foi observado o tecido neoformado ao redor da área onde foram implantados os materiais.

Os critérios de análise histológica foram determinação do grau de irritação dos tecidos analisados em função da espessura da cápsula ao redor do implante, do número de células presentes na cápsula fibrosa, da intensidade e tipo do infiltrado inflamatório e da proliferação celular. A análise quantitativa foi executada com o sistema de análise de imagem auxiliada por computador utilizando o *software* LEICA QWin, da Leica Imaging Systems Ltda, Cambridge, Inglaterra. Para a captura e padronização da análise dos cortes histológicos, foram considerados critérios como seleção de oito áreas de cada animal e o tamanho da área para essa captura. Devido às variâncias nas espessuras do tecido de granulação formado ao redor dos diversos materiais, foi estabelecida em 60,11 mm<sup>2</sup> o tamanho da área para análise, realizada usando objetiva de imersão de 100 vezes.

Após a captura das imagens e transmissão para o monitor, procedeu-se ao armazenamento das mesmas no computador para posterior contagem. Os parâmetros analisados na contagem foram o número de células mesenquimais, inflamatórias mononucleares, eosinófilos e células gigantes de corpo estranho, com base em suas características morfológicas (Fig.18). A contagem foi realizada nas oito áreas pré-selecionadas de cada espécime, por um único investigador previamente calibrado por um

profissional especialista em Patologia, repetindo-se o procedimento de contagem duas vezes, com intervalo de três dias. Os resultados foram tratados estatisticamente pela análise de variância e teste de Tukey.

## **2.5 RESULTADO**

Os resultados obtidos foram descritos em função dos tempos pós-operatórios de sacrifício dos animais e das ocorrências histomorfológicas e histomorfométricas observadas nos diferentes grupos. Os períodos pós-operatórios objetivaram a análise dos fenômenos a curto, médio e longo prazos, estabelecendo uma coincidência com os períodos de acompanhamento da cronologia do reparo das feridas cutâneas em ratos normais.

Na análise histológica qualitativa, foram observados os seguintes resultados nos diferentes tempos pós-operatórios:

### **7 DIAS – GRUPO CONTROLE**

Nos animais do grupo controle, pela ausência do implante de material exógeno, a análise microscópica foi realizada desde a área da incisão, analisando a regeneração epitelial e a reparação do tecido conjuntivo subjacente até a porção onde foi introduzida a tesoura de ponta romba.

Aos sete dias pós-operatórios se observou completa regeneração epitelial na área da incisão, notando-se maior número de camadas celulares e granulações de eleidina nas camadas superficiais. A região subjacente mostrou discreta área de tecido de granulação com predomínio de células mononucleares. Na porção mais profunda, entre os feixes musculares, estreita faixa de tecido de granulação disposta no sentido horizontal e de espessura variável (Fig.1).

### **7 DIAS – GRUPO SILICONE GEL**

O tecido neoformado ao redor do implante de silicone gel se apresentou como um tecido de granulação onde a faixa mais próxima da área do implante exibia intensa celularidade, caracterizada por células mesenquimais, células inflamatórias mononucleares, algumas células multinucleadas e raros eosinófilos, além de numerosos pequenos vasos sanguíneos. A porção mais periférica mostrou um tecido de granulação com grau de maturação mais avançado e início de deposição de colágeno (Fig.10).

### **7 DIAS – GRUPO REVESTIMENTO DO SILICONE GEL**

A faixa de tecido neoformado ao redor do material implantado se mostrou extremamente celularizada, apresentando uma mistura desordenada de células mononucleares e células mesenquimais, as quais se dispunham ora de forma mais tripolar, ora mais alongada. Notava-se, ainda, pequenos vasos sanguíneos e alguns eosinófilos dispersos (Fig.11).

### **15 DIAS – GRUPO CONTROLE**

A regeneração epitelial se mostrou completa. No conjuntivo subjacente, presença de estreita faixa perpendicular de colágeno exibindo ainda discreto infiltrado inflamatório mononuclear. Na porção mais profunda, estreita faixa de tecido de granulação com grau de maturação mais avançado em relação ao tempo anterior.

### **15 DIAS – GRUPO SILICONE GEL**

Nesse tempo pós-operatório, o tecido de granulação que envolvia o gel implantado se encontrava com características mais maduras. As células mesenquimais se apresentavam mais fusiformes, menor número de vasos sanguíneos comparados ao tempo

anterior, porém, ainda com uma quantidade moderada de células inflamatórias mononucleares (Fig.16).

### **15 DIAS – GRUPO REVESTIMENTO DO SILICONE GEL**

Nesse período, o tecido neoformado se dispunha como uma faixa estreita e contínua de tecido de granulação com presença de alguns eosinófilos. As células fibroblásticas se apresentavam mais basofílicas, alongadas e mais distantes uma das outras, evidenciando a deposição de colágeno na forma fibrilar (Fig.17). Raramente se observavam células gigantes próximas à luz do material implantado.

### **30 DIAS – GRUPO CONTROLE**

Aos trinta dias pós-operatórios, o epitélio na área da incisão se encontrava totalmente regenerado e o conjuntivo subjacente ainda exibindo alguns fibroblastos jovens e poucas células inflamatórias mononucleares. A estreita faixa horizontal localizada na porção mais profunda apresentava um número acentuado de pequenos vasos sanguíneos e raras células inflamatórias.

### **30 DIAS – GRUPO SILICONE GEL**

O tecido neoformado que circunscrevia o material implantado era constituído por células fibroblásticas fusiformes dispersas em uma matriz colagenizada, contendo algumas células mononucleares (Fig.23). A porção mais periférica da cápsula conjuntiva apresentava alguns mastócitos esparsos, bem como algumas células multinucleadas próximas a estruturas hialinas circunscritas, birrefringentes, arredondadas, as quais consideramos partículas do gel de silicone implantado. Áreas focais onde esses fragmentos de silicone se depositaram, observou-se um infiltrado inflamatório mononuclear mais intenso.



### 30 DIAS – GRUPO REVESTIMENTO DO SILICONE GEL

A faixa estreita de tecido neoformado se apresentava constituída de tecido conjuntivo com quantidade moderada de células mononucleares, sendo que em áreas focais, os linfócitos se apresentavam mais concentrados que ao longo de toda a superfície tecidual. Os vasos neoformados de calibres variados e de pequenos diâmetros ainda se encontravam nos cortes analisados (Fig.24).

Os resultados da análise histológica quantitativa foram obtidos através das médias das contagens realizadas em cada grupo e tempo estudados (Tab. 1).

Tabela 1 – Médias das contagens das células nos tempos pós-operatórios (GR grupo; T – tempo; CE – células; ME – mesenquimais; IN – inflamatórias; EO – eosinófilos; CG – células gigantes)

GR	Controle			Silicone gel			Revestimento			
	T	7 dias	15 dias	30 dias	7 dias	15 dias	30 dias	7 dias	15 dias	30 dias
CE										
ME		30,13	13,29	11,33	22,90	18,40	8,80	18,65	15,65	10,95
IN		6,39	3,03	2,00	7,88	6,09	2,84	6,10	3,53	2,33
EO		0,41	0,29	0,21	0,85	0,08	0,08	0,48	0,40	0,19
CG *		0	0	0	0	0	0	0	0	0

A análise de variância em relação às células mesenquimais, comparando os grupos, os dias e, grupos e dias, revelou que houve diferença significativa ao nível de 1% (Tab. 2). As células gigantes, devido resultado nulo, não foram submetidas à análise estatística.\*

Tabela 2 – Análise de variância: Células mesenquimais

Fonte de variação	GL	Soma de quadrados	Quadrado médio	F	P
Grupos	2	75,081880	37,540940	9,34	0,0005 *
Dias	2	1388,720440	694,360220	172,79	<.0001 *
Grupos x Dias	4	345,345800	86,336450	21,48	<.0001 *
Resíduo	36	144,666560	4,018516		
Total	44	1953,814680			

\* significativa ao nível de 1%

O teste de Tukey aplicado aos resultados observados nos três grupos estudados nos três tempos pós-operatórios demonstrou que o grupo controle e o de revestimento

apresentaram diferenças significativas entre si (Tab. 3), enquanto que o grupo do silicone gel não foi significativamente diferente dos outros dois grupos.

Tabela 3 – Teste de Tukey: Células mesenquimais

Grupo	Amostragem	Média
Controle	15	18,2480
Silicone gel	15	16,6700
Revestimento	15	15,0840

As médias das células identificadas nos respectivos tempos operatórios, bem como os valores do desvio (DP) e erro padrão (EP), estão representados na tabela 4. Nos gráficos 1, 2 e 3 estão representadas as médias e erro padrão de cada célula analisada.

Tabela 4 – Média das células, DP e EP

Grupos	Tempo	Células	Média	DP	EP	
Controle	7 dias	mesenquimais	30,12	3,14	1,40	
		inflamatórias	6,38	1,5	0,67	
		eosinófilos	0,41	0,19	0,08	
	15 dias	mesenquimais	13,28	0,51	0,23	
		inflamatórias	3,03	0,6	0,27	
		eosinófilos	0,29	0,11	0,05	
	30 dias	mesenquimais	11,32	0,89	0,40	
		inflamatórias	2	0,64	0,29	
		eosinófilos	0,21	0,21	0,21	
	Silicone Gel	7 dias	mesenquimais	22,85	0,96	0,43
			inflamatórias	7,87	1,64	0,73
			eosinófilos	0,85	0,57	0,25
15 dias		mesenquimais	18,36	2,82	1,26	
		inflamatórias	6,09	2,9	1,30	
		eosinófilos	0,07	0,11	0,05	
30 dias		mesenquimais	8,79	0,93	0,42	
		inflamatórias	2,84	1,37	0,61	
		eosinófilos	0,07	0,07	0,03	
Revestimento do Silicone Gel		7 dias	mesenquimais	18,65	1,64	0,73
			inflamatórias	6,1	2,48	1,11
			eosinófilos	0,47	0,27	0,12
	15 dias	mesenquimais	15,65	2,58	1,15	
		inflamatórias	3,52	0,83	0,37	
		eosinófilos	0,40	0,45	0,20	
	30 dias	mesenquimais	10,95	2,46	1,10	
		inflamatórias	2,32	0,74	0,33	
		eosinófilos	0,15	0,18	0,08	

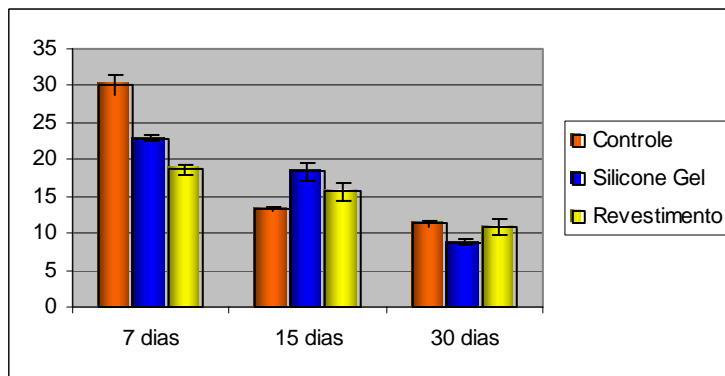


Gráfico 1 – Médias e erro padrão: Células mesenquimais

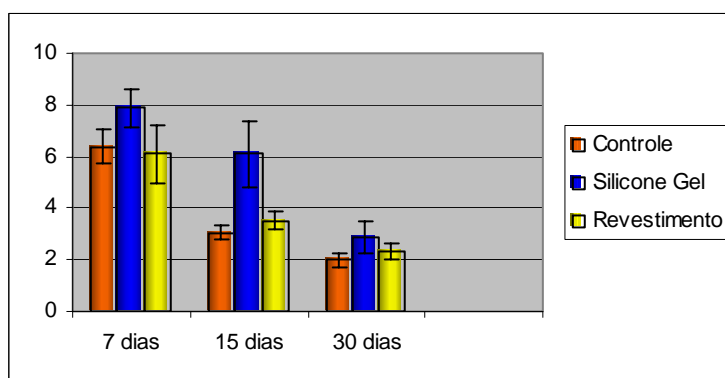


Gráfico 2 – Médias e erro padrão: Células inflamatórias

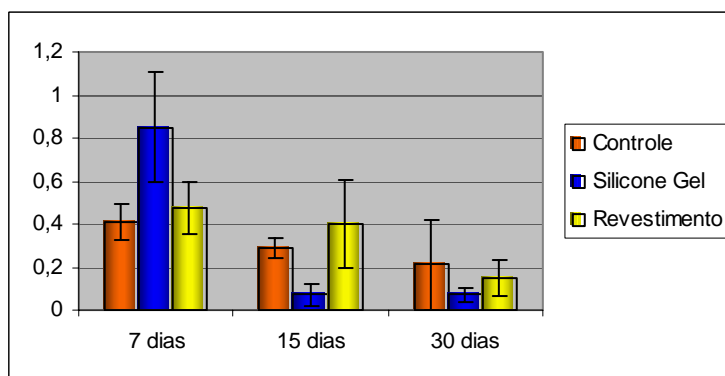


Gráfico 3 – Médias e erro padrão: Eosinófilos

Com relação às células mesenquimais, no tempo de sete dias, os materiais testados apresentaram diferenças significativas ao nível de 5%, quando comparados ao grupo controle e entre si (Tab. 5).

Tabela 5 – Interação dos grupos nos diferentes tempos: Células mesenquimais

Tempo	Grupo	Silicone Gel	Revestimento
7 dias	Controle	<.0001*	<.0001*
	Silicone gel	-	0,0021*
15 dias	Controle	0,0003*	0,0704
	Silicone gel	-	0,0393*
30 dias	Controle	0,0534	0,7673
	Silicone gel	-	0,0980

\* significativo ao nível de 5%

Com relação às células inflamatórias e eosinófilos, não houve diferenças significativas na interação dos grupos X tempos operatórios. Porém, nos resultados da análise de variância para as células inflamatórias, houve diferença significativa ao nível de 1% tanto na comparação entre os grupos, como na comparação entre os dias (Tab. 6).

Tabela 6 – Análise de variância: Células inflamatórias

Fonte de variação	GL	Soma de quadrados	quadrado médio	F	P
Grupos	2	29,3892844	14,6946422	5,62	0.0075 *
Dias	2	146,5157644	73,2578822	28,01	<.0001 *
GruposX Dias	4	8,4579822	2,1144956	0,81	0,5280
Resíduo	36	94,1472800	2,6152022		
Total	44	278,5103111			

\* significativo ao nível de 5%

O teste de Tukey nos tempos pós-operatórios demonstrou que apenas o Silicone gel apresentou diferenças significativas em relação aos grupos controle e revestimento (Tab. 7).

Tabela 7 – Teste de Tukey: Células inflamatórias

Grupo	Média	Amostragem
Controle	3,8060	15
Revestimento	3,9847	15
Silicone gel	5,6027	15

Em relação aos eosinófilos, os resultados da análise de variância só demonstraram diferença significativa ao nível de 1% nas comparações entre os tempos pós-operatórios (Tab. 8).

Tabela 8 – Análise de variância: Eosinófilos

Fonte de variação	GL	Soma de quadrados	quadrado médio	F	P
Grupos	2	0,00054914	0,00027457	0,35	0,7104
Dias	2	0,01544937	0,00772469	9,71	0,0004*
GruposX Dias	4	0,00531524	0,00132881	1,67	0,1781
Resíduo	36	0,02862975	0,00079527		
Total	44	0,04994350			

\*significativa ao nível de 5%

Utilizando o teste de Tukey, para comparar os três grupos estudados, nos três tempos pós-operatórios, os resultados confirmaram a análise de variância, onde os grupos não apresentaram diferenças significativas entre si (Tab. 9).

Tabela 9 – Teste de Tukey: Eosinófilos

Grupo	Média	Amostragem
Controle	0,05032	15
Revestimento	0,04784	15
Silicone gel	0,04199	15

## 2.6 DISCUSSÃO

Conforme considerados por autores como Antell e Smith (1991), Haddad Filho et al. (2004) e Silver e Mass (1994), a segurança e efetividade dos materiais incluem o conhecimento histopatológico da interface implante/tecido e a possibilidade de ocorrer inflamação crônica e resposta granulomatosa a partir de estudos experimentais, visando-se obter menor reação possível no hospedeiro, bem como a restauração dos tecidos.

No presente estudo, o grupo controle, pela ausência do implante de material exógeno, apresentou aos sete dias completa reparação epitelial na área da incisão, mostrando discreta área de tecido de granulação com predomínio de células inflamatórias mononucleares. Nesse mesmo tempo, ao observarmos o tecido neoformado ao redor dos implantes de silicone gel e de seu revestimento, verificamos um tecido de granulação onde a

faixa mais próxima da área do implante exibia intensa celularidade, caracterizada por células mesenquimais, células inflamatórias mononucleares, algumas células multinucleadas e raros eosinófilos.

No período de quinze dias, a regeneração epitelial se mostrou completa no grupo controle e também nos grupos tratados, onde o colágeno ainda apresentava discreto infiltrado inflamatório mononuclear e o conjuntivo subjacente com alguns fibroblastos jovens e poucas células inflamatórias mononucleares.

Pôde-se observar também um infiltrado crônico no tempo inicial que foi desaparecendo nos outros tempos pós-operatórios, sendo que a inclusão de silicone formou uma cápsula fibrosa composta por fibroblastos que se tornaram mais maduros a partir de quinze dias em substituição ao tecido de granulação, com permanência de pouquíssimas células inflamatórias. Essa cápsula, cuja causa ainda não está clara, poderia ser hipoteticamente explicada pela pobre adesão da superfície do implante com os tecidos, eventualmente contraindo e impedindo a função do implante, conforme sugerido pelos estudos de Van Kooten et al. (1998).

Conforme considerado por Iannello e Belfiore (1988), o desenvolvimento de doença relacionada a implantes de silicone depende de fatores genéticos, de modo que somente algumas mulheres têm potencial de risco. Nos seres humanos implantados com as próteses de seio com silicone gel, uma resposta suave de corpo estranho resulta na formação de uma cápsula colagenosa em torno da prótese. O gel do silicone, uma vez que sai do implante, não é biologicamente inerte e em algumas pessoas pode iniciar respostas patológicas profundas (TEUBER et al., 1999).

No presente estudo, observou-se aos quinze dias nos animais implantados com silicone gel e com o seu revestimento, um tecido mais maduro, menos celularizado, porém com moderada quantidade de células inflamatórias mononucleares, linfócitos e plasmócitos,

em processo de reparo mais retardado que o controle. Raramente se observaram células gigantes próximas à luz do material implantado, o que sugere a boa aceitação do material pelos tecidos implantados.

Aos trinta dias, nos grupos tratados, o tecido neoformado que circunscrevia o material implantado era constituído por abundantes células fibroblásticas fusiformes dispersas em uma matriz colagenizada, contendo algumas células mononucleares. Áreas focais que apresentavam depósito de fragmentos de silicone mostravam um infiltrado inflamatório mononuclear mais intenso, assemelhando-se a uma reativação do processo inflamatório.

A observação clínica dos animais nos permitiu verificar que o silicone é uma substância que não induz reação inflamatória aguda, além disso, não extravasou nem se deslocou do local de implantação, tornando possível o estudo morfométrico, que mostrou em quantificações diferentes para cada material, a manutenção do processo reparacional por tempo mais prolongado do que se a reparação fosse sem implante.

Com relação às células inflamatórias e eosinófilos, não houve diferenças significativas nos grupos analisados. Após análise dos quatro parâmetros concluímos que o silicone gel desencadeou um processo inflamatório ligeiramente maior em relação aos outros grupos, porém em níveis aceitáveis de biocompatibilidade, confirmada pela rara presença de células gigantes do tipo corpo estranho.

Aos trinta dias, o exame dos espécimes revelou decréscimo no número de vários tipos celulares, especialmente linfócitos e plasmócitos, os macrófagos foram vistos em poucos cortes histológicos bem como as células gigantes de corpo estranho. Todos os materiais estavam envolvidos por uma estreita cápsula fibrosa reativa constituída de fibrócitos, colágeno e vasos sangüíneos. Estudos experimentais em roedores têm definido importantes aspectos da resposta inflamatória de vários tipos de implantes. Aspectos histológicos e funcionais do tecido de granulação formado ao redor dos corpos estranhos é

resultado da interação entre as propriedades dos implantes e a capacidade do tecido de reagir ao estímulo. A geometria da forma, o estado físico, o tipo de superfície e a composição química do corpo estranho são fatores importantes que definem a quantidade e o tipo celular envolvido no processo. A forma geométrica serve como uma orientação espacial do posicionamento das células e da deposição do colágeno. O estado físico e a superfície do material (rugosa ou lisa) têm um importante papel na indução dos tipos celulares envolvidos na reação inflamatória. O tecido capsular formado ao redor de superfícies rugosas reduz a força contrátil dessa cápsula. Os vários tecidos parecem reagir ao mesmo corpo estranho com diferentes intensidades. A interação de todos esses fatores determinará o nível de resposta do tecido ao material implantado (CARPANEDA, 1997).

Atualmente, está aumentando o número das mulheres que recebe implantes de seio com silicone gel para aumento ou reconstrução da mama. Esses implantes de silicone podem causar complicações locais ou sintomas gerais. Uma reação imune adversa com sinais e sintomas de desordens reumatóides é também possível, embora uma frequência aumentada de doença sistêmica auto-imune verdadeira do tecido conjuntivo seja controversa. Também não há evidências entre implante de silicone gel e câncer, doenças imunológicas, doenças sistêmicas, ou mesmo a interferência desses implantes com a lactação ou nascimento de bebês. Apesar de tudo, a proibição da FDA permanece em vigor (MUZAFFAR; ROHRICH, 2002).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado não haver conexão entre implantes de seio e doenças sabidas do tecido conjuntivo ou carcinoma de seio. Os implantes rompidos ou pré-rompidos tinham mais de sete anos e a frequência do escapamento tende a aumentar agudamente após dez anos, conforme comprovado por Holmich et al. (2003), que medindo a incidência do implante rompido pela imagem de ressonância magnética (MRI) entre mulheres



com os implantes de seio do silicone, num período de dois anos, concluíram que o risco da ruptura do implante aumenta com a idade do implante.

## 2.7 CONCLUSÃO

1. O silicone gel desencadeou um processo inflamatório ligeiramente maior em relação aos outros grupos;
2. Em todos os grupos se observaram níveis aceitáveis de biocompatibilidade, confirmada pela rara presença de células gigantes do tipo corpo estranho;
3. Tanto o silicone como seu revestimento apresentaram reação inflamatória crônica aceitável, que não os diferenciaram significativamente do grupo controle;
4. O implante de silicone gel, quando rompido, desencadeia nos tecidos, uma reação do tipo corpo estranho que tem como resultado final uma cápsula fibrosa ao redor do material, funcionando como barreira biológica e o separando do organismo.

## 2.8 REFERÊNCIAS

ANTELL, D. E.; SMITH, J. W. Implantation materials. In: SMITH, J.W. & ASTON, S. **Grabb and Smith's Plastic Surgery**. 4. ed. Boston: Ed. Little Brown Co., 1991. p.107-125.

BELANGER, M. C.; MAROIS, Y. Hemocompatibility, biocompatibility, inflammatory and in vivo studies of primary reference materials low-density polyethylene and polydimethylsiloxane: a review. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 58, n. 5, p. 467- 477, 2001.

BRANDON, H. J.; YOUNG, V. L.; JERINA, K. L.; WOLF, C. J. Variability in the properties of silicone gel breast implants. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 108, n. 3, p. 647-655, Sept. 2001.

BROWN, S. L. Epidemiology of silicone-gel breast implants. **Epidemiology**, v. 13, n. 3, p. 34-39, May 2002.

BROWN, S. L.; SILVERMAN, B. G.; BERG, W. A. Rupture of silicone- gel breast implants: causes, sequelae and diagnosis. **Lancet**, v. 350, n. 9090, p. 1531-1537, Nov. 1997.

CARPANEDA, C. A. Inflammatory reaction and capsular contracture around smooth silicone implants. **Aesthetic Plast. Surg.**, v. 21, n. 2, p. 110-114, Mar./Apr. 1997.

ELTZE, E.; BETTENDORF, O.; RODY, A.; JACKISCH, C.; HERCHENRODER, F.; BOCKER, W.; PFLEIDERER, B. Influence of local complications on capsule formation around model implants in a rat model. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 64, n. 1, p.12-19, Jan. 2003.

FAUCHER, A.; BARREAU, B.; DILHUYDY, M. H. Contribution to the study of the future of silicon gel breast implants in mammary reconstruction after cancer: concerning 205 implants. **Ann. Chir. Plast. Esthet.**, v. 45, n. 2, p. 97-101, Apr. 2000.

FLASSBECK, D.; PFLEIDERER, B.; KLEMENS, P.; HEUMANN, K.G.; ELTZE, E.; HIRNER, A.V. Determination of siloxanes, silicon and platinum in tissues of women with silicone gel-filled implants. **Anal. Bioanal. Chem.**, v. 375, n. 3, p. 356-362, Feb. 2003.

HADDAD FILHO, D.; MARQUES, A.; KAFEJIAN- HADDAD, A. P.; ZVEIBEL, D. K. Estudo comparativo das reações teciduais ao implante de pericárdio bovino e a inclusão de politetrafluoroetileno expandido em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v.19, n. 2, p. 131-135, mar./abr. 2004.

HOLMICH, L. R.; FRIIS, S.; FRYZEK, J. P.; VEJBORG, I. M.; CONRAD, C.; SLETTING, S.; KJOLLER, K.; MCLAUGHLIN, J. K.; OLSEN, J. H. Incidence of silicone breast implant rupture. **Arch. Surg.**, v. 138, n. 7, p. 801-806, July 2003.

IANNELLO, S.; BELFIORE, F. Silicone breast prosthesis and rheumatoid arthritis: a new systemic disease: siliconosis. A case report and a critical review of the literature. **Minerva Med.**, v. 89, n. 4, p. 117-130, Apr. 1998.

JENNY, H.; SMAHEL, J. Clinicopathologic correlations in pseudocapsule formation after breast augmentation. **Aesthetic Plast. Surg.**, v. 5, n. 1, p. 63-68, 1981.

MOREHEAD, J. M.; HOLT, G. R. Soft-tissue response to synthetic biomaterials. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, v. 27, n. 1, p. 195-201, Feb.1994.

MUZAFFAR, A. R.; ROHRICH, R. J. The silicone gel-filled breast implants controversy: An update. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.109, n. 2, p. 742-748, Feb. 2002.

NICOLAI, U.; ECKARDT, C.; KOHLHOFF, M.; WOTTEGE, H. U. Biocompatibility of silicone oil and high-density liquids. An immunologic study. **Ger. J. Ophthalmol.**, v. 1, n. 3-4, p. 180-187, 1992.

NOONE, R. B. A review of the possible health implications of silicone breast implants. **Cancer**, v. 79, n. 9, p. 1747-1756, May 1997.

PARKER, J. A. T. C.; WALBOOMERS, X. F.; VON DEN HOFF, J. W.; MALTHA, J. C.; JANSEN, J. A. Soft-tissue response to silicone and poly-l-lactic acid implants with a periodic or random surface micropattern. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 61, n. 1, p.91-98, July 2002.

- PICHA, G. J.; GOLDSTEIN, J.A. Analysis of the soft-tissue response to components used in the manufacture of breast implants: rat animal model. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 87, n. 3, p. 490-500, Mar. 1991.
- RIGDON, R. H.; DRICKS, A. Reaction associated with a silicone rubber gel: an experimental study. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 9, n. 6, p. 645-659, Nov. 1975.
- ROGERO, S. O.; MALMONGE, S. M.; LUGÃO, A. B.; IKEDA, T. I.; MYIAMARU, L.; CRUZ, A. S. Biocompatibility study of polymeric biomaterials. **Artif. Organs**, v. 27, n. 5, p. 424-427, 2003.
- SCHAEFER, C. J.; WOOLEY, P. H. The influence of silicone implantation on murine lupus in MRL lpr/lpr mice. **J. Rheumatol.**, v. 26, n. 10, p. 2215-2221, Oct. 1999.
- SCLAFANI, A. P.; THOMAS, J. R.; COX, A. J.; COOPER, M. H. Clinical and histologic response of subcutaneous expanded polytetrafluoroethylene (GORE-TEX) and porous high-density polyethylene (MEDPOR) implants to acute and early infection. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 123, n. 3, p. 328-336, Mar. 1997.
- SHASTRI, P. V. Toxicology of polymers for implant contraceptives for women. **Contraception**, v. 65, n. 1, p. 9-13, Jan. 2002.
- SIDDIQUI, W. H.; SCHARDEIN, J. L.; CASSIDY, S. L.; MEEKS, R. G. Reproductive and developmental toxicity studies of silicone elastomer Q7-2423/Q7-2551 in rats and rabbits. **Fundam. Appl. Toxicol.**, v. 23, n. 3, p. 377-381, Oct. 1994.
- SIGGELKOW, W.; FARIDI, A.; SPIRITUS, K.; KLINGE, U.; RATH, W.; KLOSTERHALFEN, B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. **Biomaterials**, v. 24, n. 6, p. 1101-1109, Mar. 2003.
- SILVER, F. H.; MASS, C. S. Biology of synthetic facial implant materials. **Facial Plast. Surg. Clin. North Am.**, v. 2, p. 241-253, 1994.
- SMITH, H. R. Do silicone breast implants cause autoimmune rheumatic diseases? **J. Biomater. Sci. Polym. Ed.**, v. 7, n. 2, p. 115-121, 1995.
- STOCK, W.; WOLF, K. Capsule fibrosis in silicone implants. **Langenbecks Arch. Chir.**, v. 369, p.303-308, 1986.
- TAVAZZANI, F.; XING, S.; WADDEL, J. E.; SMITH, D.; BOYNTON, E. L. In vitro interaction between silicone gel and human monocyte-macrophages. **J. Biomed. Mater. Res. A.**, v. 72, n. 2, p. 161-167, Feb. 2005.
- TEUBER, S. S.; REILLY, D. A.; HOWELL, L.; OIDE, C.; GERSHWIN, M. E. Severe migratory granulomatous reactions to silicone gel in 3 patients. **J. Rheumatol.**, v. 26, n. 3, p. 699-704, Mar. 1999.
- VAN KOOTEN, T. G.; WHITESIDES, J. F.; VON RECUM, A. F. Influence of silicone

(PDMS) surface texture on human skin fibroblast proliferation as determined by cell cycle analysis. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 43, n. 1, p. 1-14, 1998.

VITNES, L. M.; KSANDER, G.A.; KOSEK, J. Study of encapsulation of silicone rubber implants in animals. A foreign-body reaction. **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 62, n. 4, p. 580-588, Oct. 1978.

WILLIAMS, D. F. Biomaterials and tissue engineering in reconstructive surgery. **Sādhanā**, v. 28, n. 3 e 4, p. 563-574, June/Aug. 2003.

WOLFRAM, D.; RAINER, C.; NIEDEREGGER, H.; PIZA, H.; WICK, G. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. **J. Autoimmun.**, v. 23, n. 1, p. 81-91, Aug. 2004.

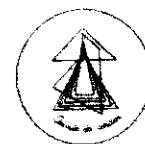
YOSHIDA, S. H.; SWAN, S.; TEUBER, S. S.; GERSHWIN, M. R. Silicone breast implants: Immunotoxic and epidemiologic issues. **Life Sciences**, v. 56, n. 16, p.1299-1310, 1995.

*Anexos*





UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Araçatuba



**COMISSÃO DE ÉTICA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL  
(CEEA)**

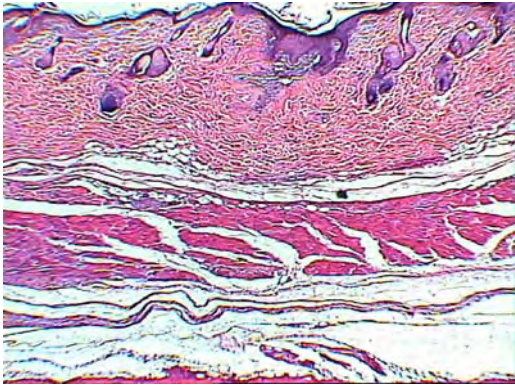
**C E R T I F I C A D O**

Certificamos que o Projeto "**Implante subcutâneo de silicone: Estudo histológico em ratos**" sob responsabilidade de **ALVIMAR LIMA DE CASTRO, ANA MARIA PIRES SOUBHIA e DIURIANNE CAROLINE CAMPOS FRANÇA** está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela CEEA em reunião de 01/04/2004, de acordo com o protocolo nº13/04.

Araçatuba, 02 de abril de 2004.

**Prof.<sup>a</sup> Ass. Dr.<sup>a</sup> Adelina Maria da Silva**  
Presidente





HE 40X.

Figura 1 – Vista panorâmica grupo controle 7 dias

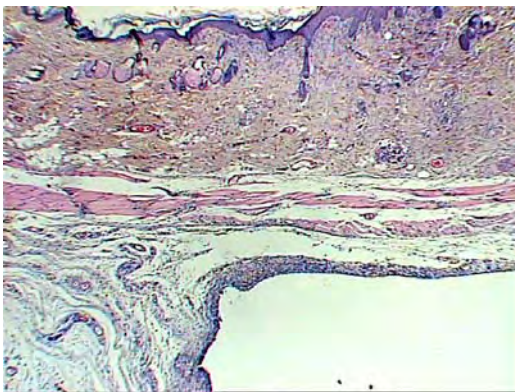
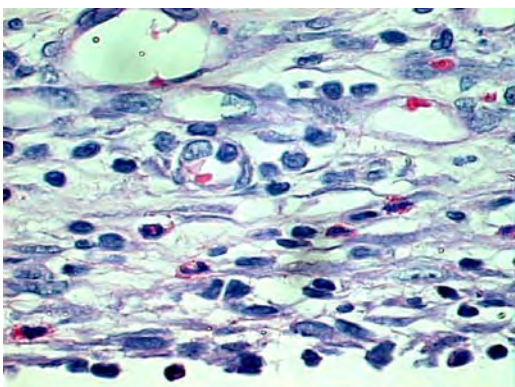
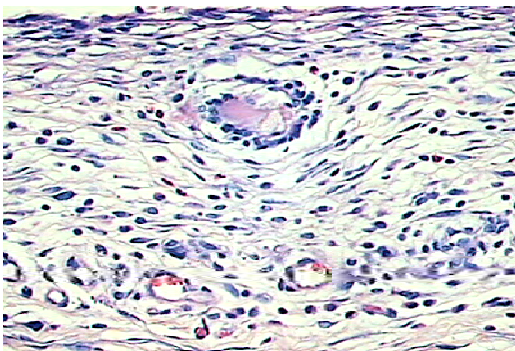


Figura 2 – Vista panorâmica MDX – 7 dias. HE 40X.



HE 1000X.

Figura 3 – Eosinófilos no material Silastic – 15 dias.



HE 400X.

Figura 4 – Células gigantes no Silicone Gel – 7 dias.

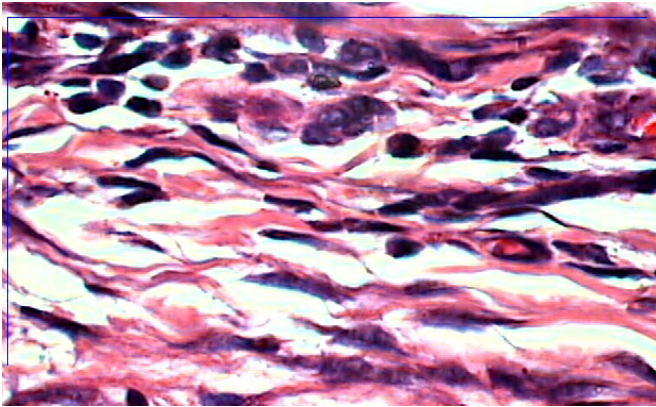


Figura 5 – Grupo Controle 7 dias. HE

1000X.

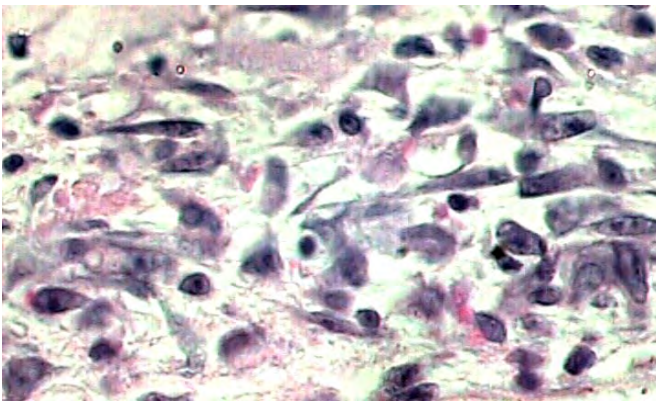


Figura 6 – Grupo LIM 7 dias. HE 1000X.

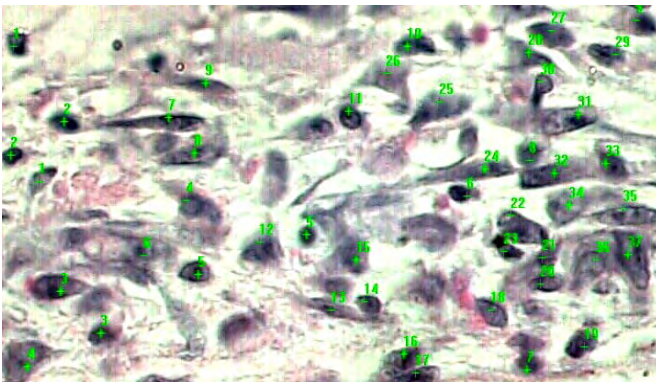


Figura 7 – Grupo LIM (contagem). HE

1000X.

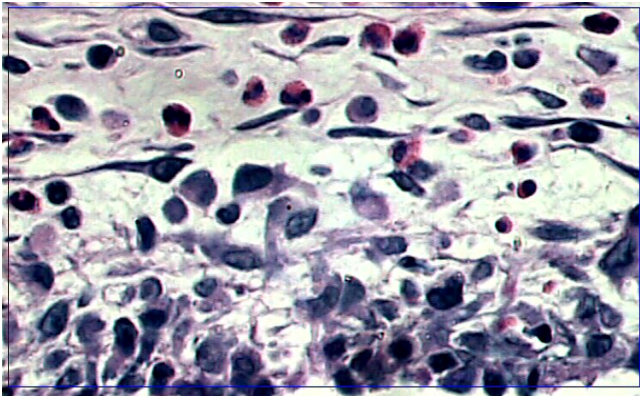


Figura 8 – Grupo Silastic 7 dias. HE

1000X.



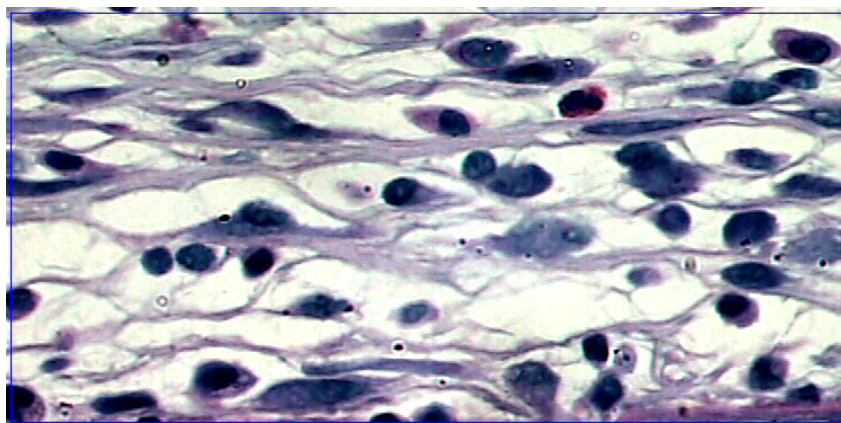


Figura 9 – Grupo MDX – 7 dias. HE 1000X.

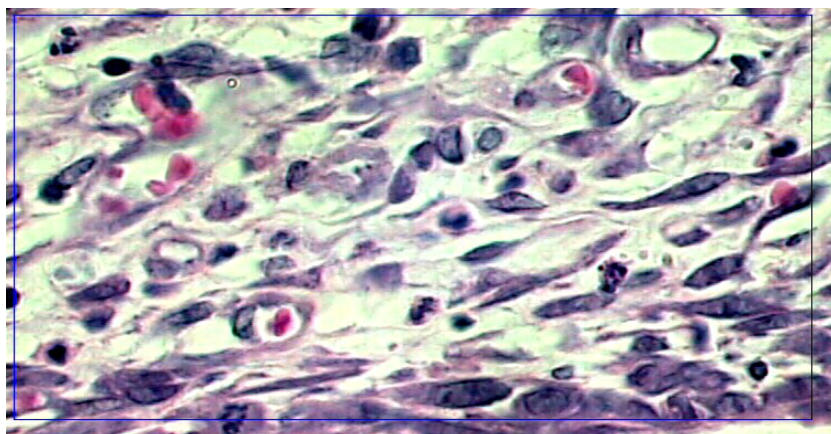


Figura 10 – Grupo Silicone gel – 7 dias. HE 1000X.

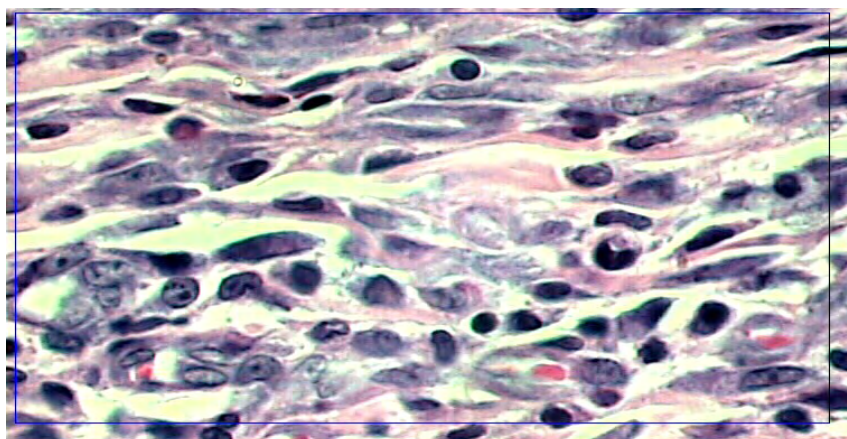
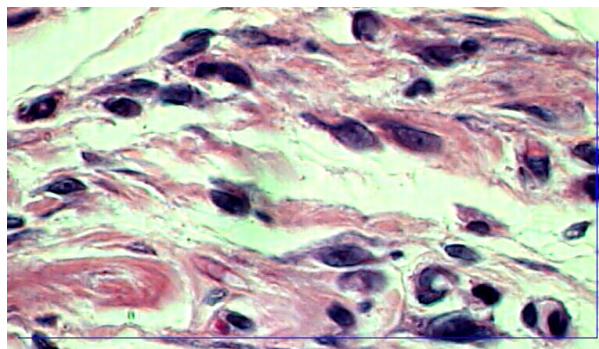


Figura 11 – Grupo Silicone revestimento – 7 dias. HE 1000X.



1000X.

Figura 12 – Grupo Controle – 15 dias. HE

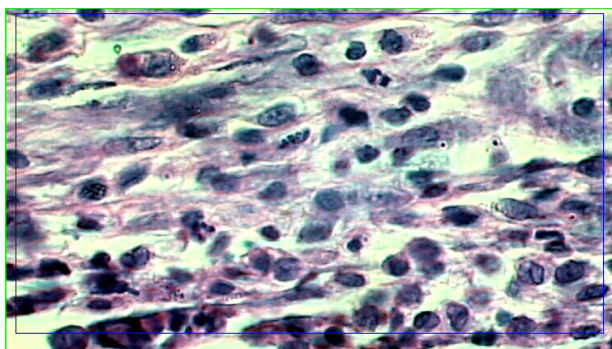
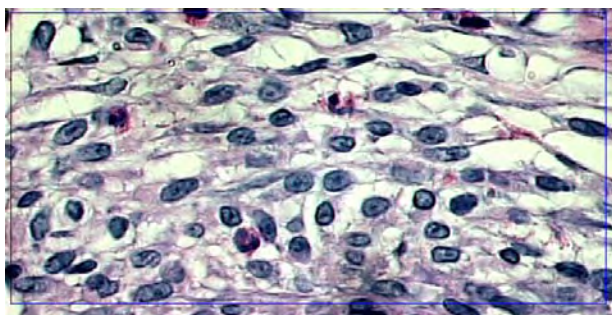
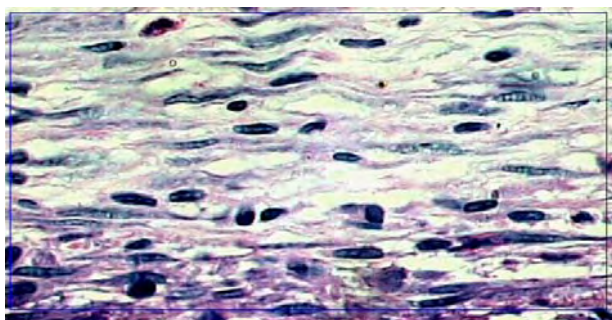


Figura 13 – Grupo LIM – 15 dias. HE 1000X.



1000X.

Figura 14 – Grupo Silastic – 15 dias. HE



1000X.

Figura 15 – Grupo MDX – 15 dias. HE

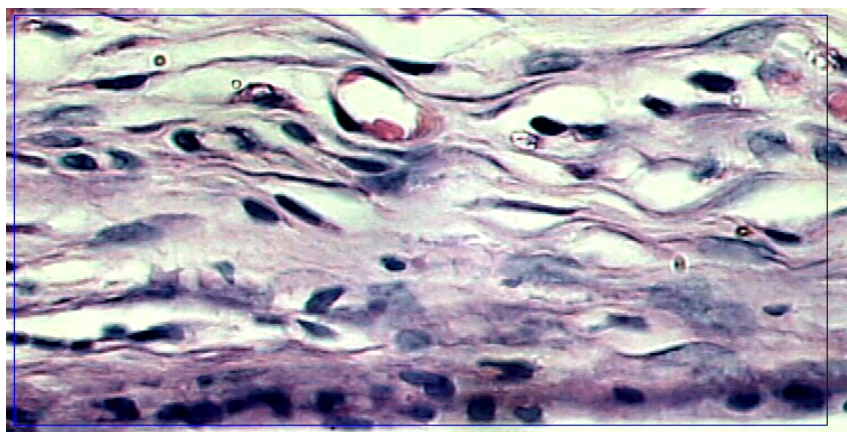


Figura 16 – Grupo Silicone gel – 15 dias. HE 1000X.

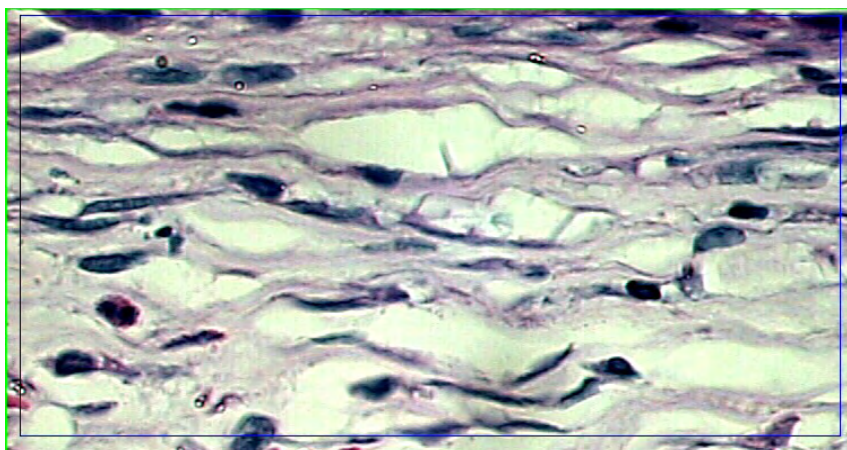


Figura 17 – Grupo Silicone revestimento – 15 dias. HE 1000X.

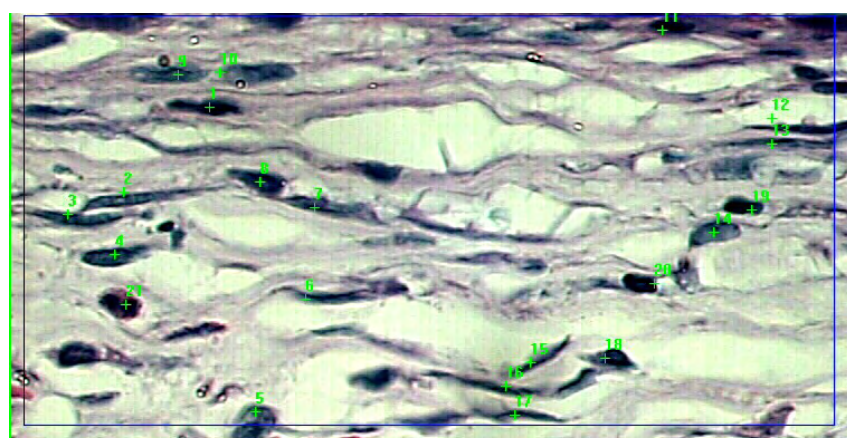


Figura 18 – Grupo Silicone revestimento (contagem) – 15 dias. HE 1000X.

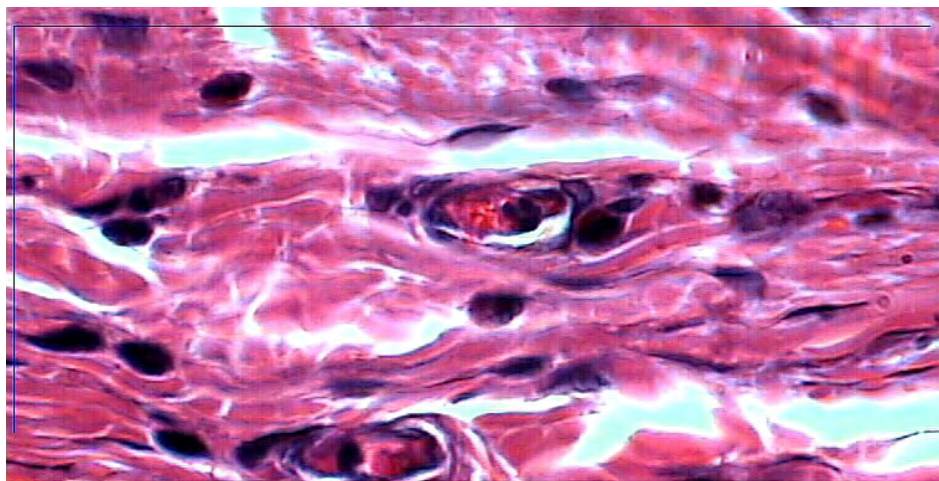


Figura 19 – Grupo Controle – 30 dias. HE 1000X

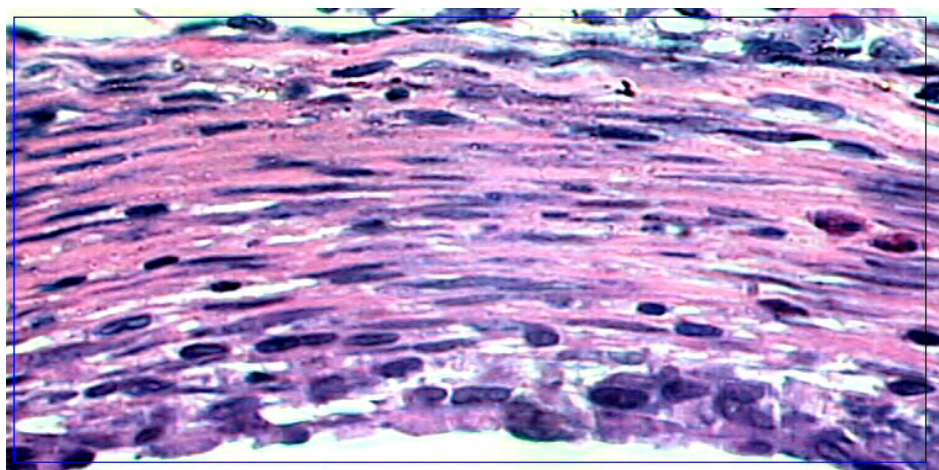


Figura 20 – Grupo LIM – 30 dias. HE 1000X

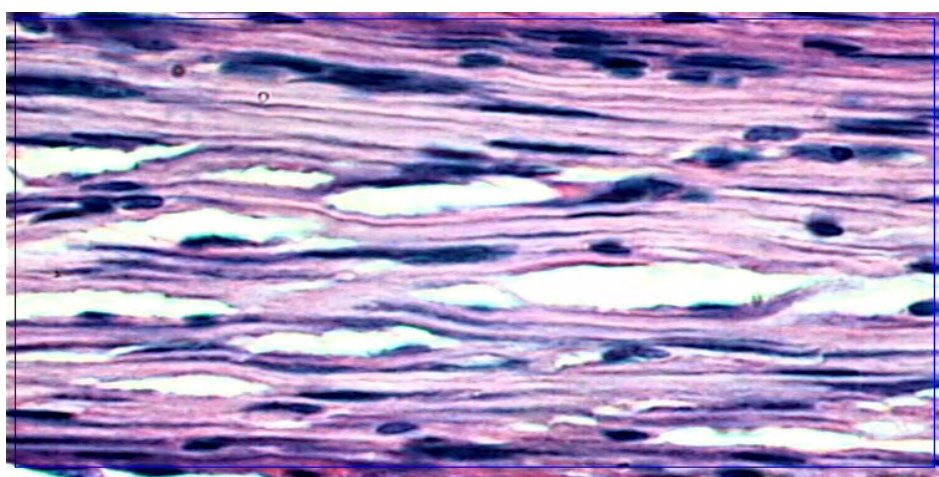


Figura 21 – Grupo Silastic – 30 dias. HE 1000X

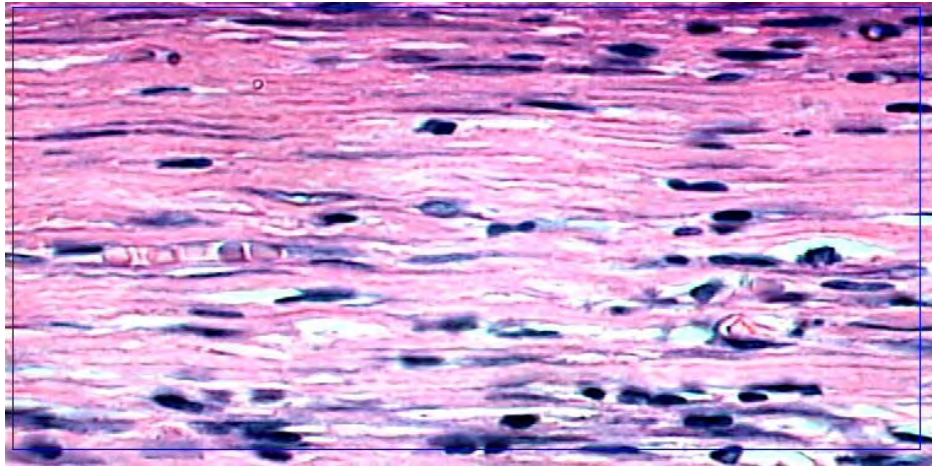


Figura 22 – Grupo MDX – 30 dias. HE 1000X

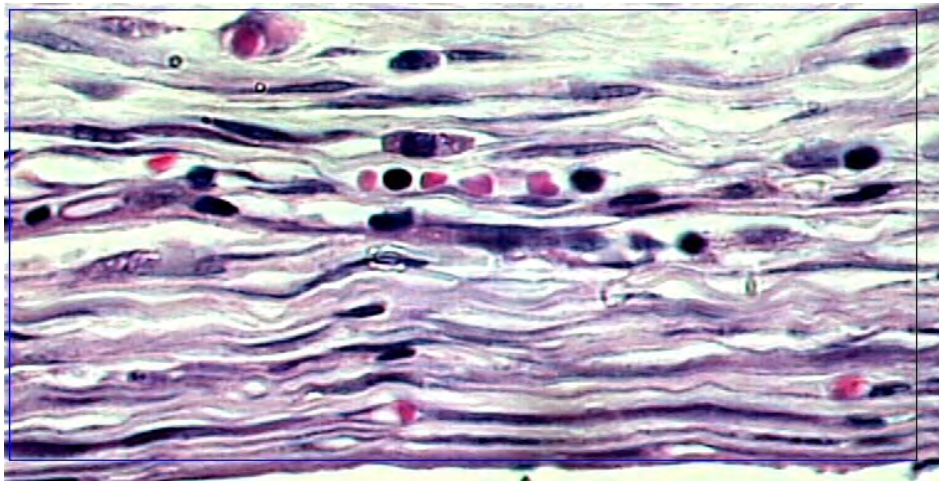


Figura 23 – Grupo Silicone Gel – 30 dias. HE 1000X

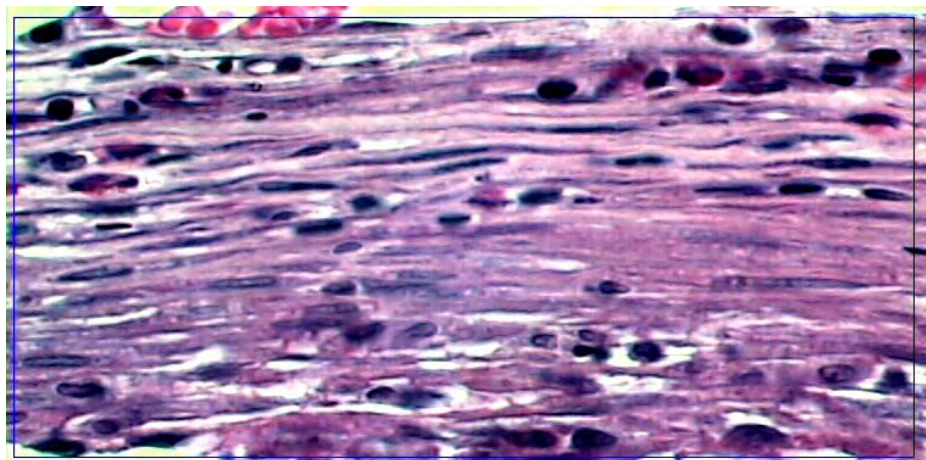


Figura 24 – Grupo Silicone revestimento – 30 dias. HE 1000X

Autorizo a reprodução deste trabalho.

Araçatuba, 22 de agosto de 2005.

DIURIANNE CAROLINE CAMPOS FRANÇA