

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**“IMPLANTE DE CIMENTO DE ALFA-FOSFATO TRICÁLCICO
DE DUPLA PEGA MUNIDO DE CANAIS DE INTERCONEXÃO
EM ÓRBITA DE COELHOS”**

Deusdete Conceição Gomes Junior

Médico Veterinário

2012

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**“IMPLANTE DE CIMENTO DE ALFA-FOSFATO TRICÁLCICO
DE DUPLA PEGA MUNIDO DE CANAIS DE INTERCONEXÃO
EM ÓRBITA DE COELHOS”**

Deusdete Conceição Gomes Junior

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Daleck

Coorientador: Prof. Dr. João Moreira da Costa Neto

Profa. Dra. Arianne Pontes Oriá

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Cirurgia Veterinária).

2012

G663i Gomes Junior, Deusdete Conceição
Implante de cimento de alfa-fosfato tricálcico de dupla pega
munido de canais de interconexão em órbita de coelhos /
Deusdete Conceição Gomes Junior. – – Jaboticabal, 2012
xii, 47 f. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2012
Orientador: Carlos Roberto Daleck
Banca examinadora: João Moreira da Costa Neto, Andrigo
Barboza De Nardi, Duvaldo Eurides
Bibliografia

1. Cirurgia. 2. Hidroxiapatita. 3. Prótese ocular. I. Título. II.
Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:617.7:636.92

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da
Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de
Jaboticabal. e-mail: deusvet@yahoo.com.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE JABOTICABAL
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS DE JABOTICABAL

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: IMPLANTE DE CIMENTO DE ALFA-FÓSFATO TRICÁLCICO DE DUPLA
PEGA MUNDO DE CANAIS DE INTERCONEXÃO EM ÓRBITA DE COE-
LHOS

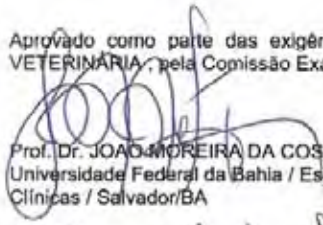
AUTOR: DEUSDETE CONCEIÇÃO GOMES JUNIOR

ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS ROBERTO DALECK

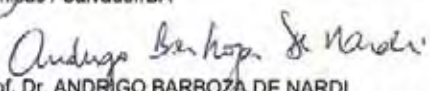
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. JOAO MOREIRA DA COSTA NETO

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. ARIANNE PONTES ORÍ

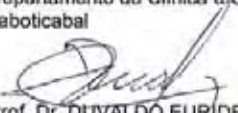
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE EM CIRURGIA
VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. JOAO MOREIRA DA COSTA NETO

Universidade Federal da Bahia / Escola de Medicina Veterinária / Departamento de Patologia e
Clínicas / Salvador/BA


Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de
Jaboticabal


Prof. Dr. DUVALDO EURIDES

Universidade Federal de Uberlândia / Faculdade de Medicina Veterinária / Uberlândia/MG

Data da realização: 18 de dezembro de 2012.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

DEUSDETE CONCEIÇÃO GOMES JUNIOR - nascido em 21 de agosto de 1986. Graduiu-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Bahia (UFBA - Bahia - Brasil) em fevereiro de 2011. Durante a graduação realizou estágios no Setor de Cirurgia do Hospital da Escola de Medicina Veterinária da UFBA, onde foi convidado para iniciação científica e monitoria da disciplina Técnica Cirúrgica Veterinária. Em março de 2011 ingressou no curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária na Faculdade de ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, campus de Jaboticabal (UNESP - São Paulo - Brasil).

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, Senhor do Bonfim, todo poderoso, que me deu força e serenidade para concluir a dissertação, juntamente com minha Nossa Senhora Aparecida, meu São Jorge, meu São Jerônimo e meu São Miguel Arcanjo, que proporcionaram saúde e alegria de conviver com todos os que me cercam.

Aos meus pais, Nilma e Deusdete, pela educação, apoio emocional e financeiro para que continuasse a trilhar meu caminho.

A minha esposa Nete, que me aturou ao longo destes anos, sendo por diversas vezes trocada por horas estudo, ainda na esperança de um dia poder ter um pouco mais de mim. Estamos quase lá, te amo.

Aos meus irmãos: Douglas, Iane, Nil, Dete, Nade, Lene, Jane e Sú e sobrinhos: Adriele, Diego, João, Tici e Larissa pelos sorrisos e energia para que continuar seguindo meu sonho.

Ao João, a Arianne e ao Daleck, muito mais que orientadores, grandes mestres que extravasam inspiração, dedicação e competência. Serei dedicado e farei um tudo para merecer a honra de ter sido orientado por vocês.

A Arianne, ao Francisco, a Miucha e a Renata pelos esclarecimentos em relação a clínica e oftalmologia veterinária.

Ao Hospital de Medicina Veterinária, na figura do Prof. Carlos Humberto e residentes por propiciar minha qualificação profissional.

A Estrela, Humbertinho e o pessoal da Patologia da UFBA, pela amizade, o auxílio na confecção das lâminas e leitura histopatológica.

Ao prof. Luis Alberto, por disponibilizar os implantes utilizados no experimento e pelos esclarecimentos durante a execução dos trabalhos.

A todos os professores da pós graduação, sobretudo o Aramis, o Camacho, o Daleck e a Silvana pelas excelentes aulas ministradas.

A Emanuel e Rodrigo por terem compartilhado os momentos tristes e felizes nesta cidade, e pelos diversos auxílios para a conclusão deste trabalho.

Aos pirobinhos: Diana, Vini e Joelma pela presença em quase todos os momentos.

A KOI, Rosa e tantos outros amigos, pela recepção, carinho e atenção.

A todo pessoal da Cardiologia e Oftalmologia da UNESP pela agradável recepção.

Aos animais utilizados neste experimento.

Ao CNPq e a sociedade brasileira por financiar os meus estudos. Terá valido quando o implante for amplamente utilizado nos serviços de saúde do país.

SUMÁRIO

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	viii
TITULO - RESUMO.....	ix
TITLE - ABSTRACT.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	13
3.1 Primeira etapa.....	13
3.1.1 Confeção dos implantes do α -TCP-i.....	13
3.1.2 Avaliação macroscópica dos implantes e por microscopia eletrônica de varredura.....	14
3.2 Segunda etapa.....	16
3.2.1 Implantes em animais.....	16
3.2.2 Considerações éticas.....	17
3.2.3 Procedimentos cirúrgicos.....	17
3.2.3.1 Anestesia.....	17
3.2.3.2 Enucleação e inserção do implante em órbita	18
3.2.4 Cuidados pós-operatórios.....	19
3.2.5 Protocolos de avaliação.....	20
3.2.5.1 Avaliação clínica.....	20
3.2.5.2 Coleta das amostras.....	20
3.2.5.3 Análise morfológica.....	21
4. RESULTADOS.....	22
4.1 Avaliação dos implantes de α -TCP-i.....	22
4.2 Avaliação do procedimento cirúrgico.....	25
4.3 Avaliação clínica pós operatória.....	25
4.4 Coleta e avaliação das amostras.....	25
5. DISCUSSÃO.....	34
6. CONCLUSÕES.....	37
7. REFERÊNCIAS.....	38



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



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 013737/11 do trabalho de pesquisa intitulado "Biocompatibilidade e comportamento do cimento de α -fosfato tricálcico de dupla pega munido de canais de interconexão como implante em órbita de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*)", sob a responsabilidade do Prof. Dr. Carlos Roberto Daleck está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 07 de julho de 2011.

Jaboticabal, 11 de julho de 2011.


Prof. Dr. Jeffrey Frederico Lui
Presidente - CEUA

“IMPLANTE DE CIMENTO DE α -FOSFATO TRICÁLCICO DE DUPLA PEGA MUNIDO DE CANAIS DE INTERCONEXÃO EM ÓRBITA DE COELHOS”

RESUMO - Os implantes oculares são empregados após a remoção do bulbo do olho ou seu conteúdo, visando a manutenção do volume orbitário e a posterior colocação de prótese ocular. Estes são classificados como integráveis ou não integráveis, quando permitem ou não a infiltração de tecido fibrovascular do hospedeiro, respectivamente. Considerando a cirurgia protética como procedimento de relevância na oftalmologia veterinária e humana, buscou-se com a pesquisa avaliar macroscopicamente e por microscopia eletrônica de varredura as esferas do cimento de α -fosfato tricálcico de dupla pega munido de canais de interconexão, assim como a integração do implante com o tecido orbital de coelhos, por meio de análise macroscópica e histopatológica. Doze animais compuseram o grupo experimental, sendo submetidos a enucleação do olho esquerdo e inserção do implante. Os períodos de avaliação foram 15, 45, 90 e 180 dias de pós-operatório, com exenteração da órbita de três animais, por período, para análise histopatológica. A microarquitetura das esferas caracterizou-se pela formação de colunas de cristais hexagonais e microporos medindo de 1,3-5,5 μm e 0,5-5,6 μm , respectivamente. Na avaliação histopatológica observou-se presença de fina cápsula ao redor do implante, de onde surgiram projeções fibrovasculares que o penetraram através dos canais de interconexão. Inicialmente foi constatada intensa reação inflamatória, com predomínio linfo-histiocitário, que diminuiu gradativamente ao longo do período de avaliação e foi ausente aos 180 dias. O implante mostrou-se biocompatível e integrável uma vez que os orifícios permitiram a penetração de tecido fibrovascular.

Palavras-chave: cirurgia, hidroxiapatita, prótese ocular

"IMPLANT OF DOUBLE-SETTING α -TRICALCIUM PHOSPHATE CEMENT WITH INTERCONNECTION CHANNELS IN ORBIT OF RABBIT"

ABSTRACT - Ocular implants are employed after the removal of the eye or its internal content, aiming at maintaining the volume of orbit and the subsequent placing of ocular prosthesis. These are classified as integrable or not integrable, when enable or not the tissue infiltration fibrovascular stroma of the host, respectively. Considering the prosthetic surgery procedure of veterinary and human relevance in ophthalmology, sought with the research evaluate macroscopically and by scanning electron microscopy spheres of double-setting α -tricalcium phosphate cement provided with interconnection channels, as well as the integration of the implant to the tissue orbital of rabbits, through macroscopic and histopathological analysis. Twelve animals composed the experimental group, being subjected to enucleation of the left eye and implant insertion. The evaluation periods are 15, 45, 90 and 180 days postoperatively, orbital exenteration with three animals, per period, for histopathological analysis. The microarchitecture of the spheres characterized by the formation of columns of hexagonal crystals and micropores measuring 1,3-5,5 μm and 0,5-5,6 μm , respectively. The histopathological evaluation revealed the presence of thin capsule around the implant, where arose the beams penetrated through the channels of interconnection. Intense inflammatory reaction initially was established, with a predominance lymphohistiocytic which decreased gradually over the period of evaluation and was out to 180 days. The implant proved to be biocompatible and integrable since the holes allowed the tissue penetration fibrovascular stroma.

Keywords: surgery, hydroxyapatite, ocular prosthesis

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Desenho técnico da esfera do α -TCP-i e dos orifícios. Primeira perfuração (seta horizontal). Segunda perfuração (seta vertical). Terceira perfuração (esfera central).....	14
Figura 2. Imagem fotográfica da realização do teste do beliscamento	15
Figura 3. Imagem fotográfica da tentativa de penetrar a esfera com agulha hipodérmica.....	15
Figura 4. Procedimento Cirúrgico. Cantotomia lateral (A); Dissecção da conjuntiva bulbar (B); Secção dos músculos extraoculares (C); Pinçamento do músculo retrator do bulbo do olho, nervo óptico e plexo arteriovenoso (D); Remoção da membrana nictitante e sua glândula (E) e das margens distais das pálpebras (F); Inserção do implante em órbita (G); Síntese dos músculos extraoculares remanescentes (H); Dermorrafia (I)	19
Figura 5. Imagem fotográfica da superfície externa da esfera do α -TCP-i. Notar as três perfurações e o aspecto sólido, liso e compacto, com poros dispersos.....	22
Figura 6. Imagem fotográfica da superfície interna da esfera do α -TCP-i após fragmentação. Notar canais e intersecção central, além do aspecto sólido, liso e compacto, com poros dispersos.....	23
Figura 7. Superfície externa do implante de α -TCP-i. (Aumento de 1500X). Notar em preto os microporos e os cristais branco-acinzentados.....	24
Figura 8. Superfície interna do implante de α -TCP-i. (Aumento de 750X). Notar em preto os microporos e as estrutura dos cristais branco-acinzentados.	24
Figura 9. Imagem fotográfica do implante do α -TCP-i em órbita de coelho após 15 dias de pós-operatório. Notar fina cápsula recobrindo o implante (seta verde), projeção tecidual penetrando os canais de interconexão (seta preta) e absorção pontual do implante (seta vermelha).....	26
Figura 10. Fotomicrografia da cápsula conjuntival ao redor do implante do α -TCP-i aos 15 dias de pós-operatório. Notar projeção fibrovascular (A - seta - Ampliação ao microscópio de 40X) (HE) associada a intenso infiltrado inflamatório misto difuso, predominantemente linfo-histiocitário (B e C -	

- Ampliação ao microscópio de 400X; macrófago - seta laranja, plasmócito - seta azul, linfócito - seta amarela, neutrófilo - seta rosa) (HE) acompanhado por células gigantes do tipo corpo estranho (D - seta - Ampliação ao microscópio de 400X) (HE)..... 27
- Figura 11.** Imagem fotográfica do implante do α -TCP-i após 45 dias de pós-operatório. Notar irregularidade na superfície da esfera, projeções fibrovasculares (seta vermelha) e a presença de tecido em poro oriundo da absorção do cimento (seta preta)..... 28
- Figura 12.** Fotomicrografia da cápsula conjuntival ao redor do implante do α -TCP-i aos 45 dias de pós-operatório. Notar projeção fibrovascular (A - seta - Ampliação ao microscópio de 100X) (HE) associada a moderado infiltrado inflamatório misto difuso, predominantemente linfo-histiocitário (B - Ampliação ao microscópio de 400X; macrófago - seta laranja, plasmócito - seta azul, linfócito - seta amarela, neutrófilo - seta rosa) (HE)..... 29
- Figura 13.** Imagem fotográfica do implante do α -TCP-i após 90 dias de pós-operatório. Notar inúmeros pontos de absorção da esfera, deposição de tecido fibrovascular, e projeção fibrovascular penetrando o canal de interconexão (seta)..... 30
- Figura 14.** Fotomicrografia da cápsula conjuntival ao redor do implante do α -TCP-i aos 90 dias de pós-operatório. Notar hipertrofia focal de células secretoras (seta vermelha) e infiltrado inflamatório misto focal (seta preta) (A - Ampliação ao microscópio de 40 X) (HE), predominantemente linfoplasmocitário associada à eosinófilos (B e C - Ampliação ao microscópio de 400X; macrófago - seta laranja, plasmócito - seta azul, linfócito - seta amarela, eosinófilo - seta verde) (HE)..... 31
- Figura 15.** Imagem fotográfica do implante do α -TCP-i após 180 dias de pós-operatório. Notar aspecto liso da superfície da esfera, e projeção tecidual penetrando os canais de interconexão (seta)..... 32
- Figura 16.** Fotomicrografia da cápsula conjuntival ao redor do implante do α -TCP-i após 180 dias de pós-operatório. Notar congestão de estruturas vasculares da lâmina própria (seta) e ausência de reação inflamatória (Ampliação ao microscópio de 100X) (HE)..... 33

1. INTRODUÇÃO

Quando o conteúdo ocular ou orbital é removido, devido a procedimentos cirúrgicos como a evisceração, a enucleação ou a exenteração, tem-se a formação da cavidade anoftálmica, que é tida como esteticamente desagradável devido a notável depressão orbitária (NASISSE et al., 1988). Compostos biocompatíveis podem ser utilizados para correção da depressão tectônica gerada pela anoftalmia (KOCH, 1981; CUI; LI, 2007; HEDLUND, 2008) e são denominados genericamente como implantes oftálmicos ou oculares, sendo intraoculares, quando dentro do bulbo do olho ou intraorbitais quando dentro da cavidade orbital. A prótese ocular pode ser adaptada ou acoplada aos implantes para melhoria do aspecto estético por mimetizar o olho normal.

Os implantes oftálmicos podem ser classificados como integráveis ou não. Os integráveis permitem a penetração de tecido fibrovascular do hospedeiro para o seu interior (YOON et al., 2008), enquanto os não integráveis não possibilitam tal manobra (NAVARRO, 2002). Com a integração tecidual, tem-se diminuído os riscos de infecção e extrusão dos implantes e, conseqüentemente, o paciente apresentará menores complicações pós-operatórias (KARCIOGLU et al., 1998).

Em Medicina Humana e Veterinária, dentre os implantes não integráveis, o mais empregado é o polimetilmetacrilato, quer seja pelo seu baixo custo ou por preferência do cirurgião (NASISSE et al., 1988; LI et al., 2001; SPIESS, 2007; YOON et al., 2008). Em Medicina Veterinária, as esferas de silicone são rotineiramente utilizadas (BRIGHTMAN et al., 1977; YI et al., 2009). Quanto aos implantes integráveis, os de hidroxiapatita e de polietileno poroso, são bastante utilizados em Medicina Humana (CUSTER, 2000; JORDAN et al., 2002; YOON et al., 2008).

Mesmo com uma ampla miríade de biomateriais que podem ser utilizados para compor os implantes oftálmicos, ainda, não se definiu qual o ideal, uma vez que na atualidade, não existe um implante biocompatível, pouco oneroso e que permita a integração tecidual e o acoplamento do sistema de pega e prótese ocular.

Oriá et al. (2006) estudaram o cimento de α -fosfato tricálcico de dupla pega como implante intraocular em coelhos submetidos à evisceração. Os autores

observaram tratar-se de material promissor para uso na oftalmologia, por ser biocompatível, compacto, resistente e apresentar baixo custo de produção.

Considerando-se a cirurgia protética como procedimento relevante em oftalmologia, buscou-se avaliar os aspectos macroscópicos e por microscopia eletrônica de varredura das esferas do cimento de α -fosfato tricálcico de dupla pega munido de canais de interconexão e a integração do implante ao tecido orbital de coelhos, por meio de análise macroscópica e histopatológica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Compostos biologicamente inertes podem ser utilizados para preencher a cavidade orbitária e preservar o contorno facial, com consequente melhoria da aparência estética do paciente submetido a evisceração, enucleação ou exenteração (KOCH, 1981; NASISSE et al., 1988; COOK; PEIFFER, 1996; LLOYD et al., 2001; CUSTER et al., 2003; JORDAN et al., 2003; CUI; LI, 2007; SPIESS, 2007; HEDLUND, 2008).

A evisceração consiste na remoção cirúrgica de todo o conteúdo intraocular (STADES et al., 1999; SPIESS, 2007): o cristalino, a úvea, o humor vítreo, a retina, e em alguns casos a córnea, deixando apenas a esclera e a anatomia orbitária extraocular intacta (McLAUGHLIN et al., 1995; TIMOTHY et al., 2003). Indica-se este procedimento em caso de olho cego doloroso (MIGLIORI, 2002; GUILLINTA et al., 2003; PARK et al., 2010; PHAN et al., 2012) suscitado por diabetes, trauma ou em estágio final do glaucoma (CHEN; CUI, 2006; YOON et al., 2008). Contudo, em presença de neoplasias intraoculares (MIGLIORI, 2002; PHAN et al., 2012) e nos casos de endoftalmite, panoftalmite (SPIESS, 2007) e olhos buftálmicos com ceratite de exposição (HAMOR et al., 1994) esta cirurgia não é indicada devido à possibilidade de recidivas e pelo favorecimento da rejeição do implante (McLAUGHLIN et al., 1995). Entretanto, Park et al. (2010) e Phan et al. (2012) afirmaram ser possível a evisceração com inserção de implantes porosos em pacientes com endoftalmite.

A enucleação é recomendada para casos de olho cego doloroso (McLAUGHLIN et al., 1995; CHRISTMAS et al., 1998; JORDAN; BAWAZEER, 2001; MIGLIORI, 2002; GUILLINTA et al., 2003; PHAN et al., 2012) em estágio final de glaucoma ou diabetes e nos casos de endoftalmite ou trauma ocular severo (MOLTENO et al., 1973; STADES et al., 1999; CUSTER et al., 2003; CHEN; CUI, 2006; CUI; LI, 2007; HEWES et al., 2007; HEDLUND, 2008; YOON et al., 2008; PHAN et al., 2012). Tal procedimento é também empregado no tratamento de tumores intraoculares (JORDAN; BAWAZEER, 2001; CUSTER et al., 2003; HEDLUND, 2008; YOON et al., 2008; PHAN et al., 2012) não passíveis de outras

formas de terapia cirúrgica ou medicamentosa (HAMOR et al., 1993; STADES et al., 1999; MOSHFEGHI et al., 2000; MIGLIORI, 2002; CUI; LI, 2007; SPIESS, 2007). Trata-se, portanto, da remoção cirúrgica do bulbo do olho, da membrana nictitante e sua glândula, de parte da conjuntiva, e da porção distal da pálpebra superior e inferior, deixando o máximo possível de tecidos moles orbitais para minimizar a depressão orbital (HEDLUND, 2008). É a cirurgia orbitária mais comumente realizada em animais (SPIESS, 2007).

A exenteração consiste na remoção do bulbo do olho, conteúdo orbital e porções das pálpebras e está indicada para pacientes com neoplasia ocular ou orbital (STADES et al., 1999; SPIESS, 2007; HEDLUND, 2008) ou infecção intraocular na qual houve disseminação para os tecidos extraoculares (MILLER, 2008).

De acordo com Christmas et al. (1998) o implante oftálmico ideal deve fornecer excelente resultado estético e ocasionar poucas complicações. Deve ainda resistir a infecções (LI et al., 2001), não provocar reações inflamatórias, não induzir carcinogênese, apresentar baixo custo (SCHELLINI et al., 2000), ser leve, corrigir o deficit anoftálmico (LI et al., 2001), ser passível de esterelização (RAHAL et al., 2000), estável ao longo do tempo, fácil de implantar e possibilitar o acoplamento da prótese ocular (JORDAN et al., 2002).

Em adição, o êxito da intervenção cirúrgica depende da aplicação de rígidos princípios de assepsia, do correto posicionamento anatômico das estruturas oculares e perioculares (MOLTENO et al. 1973), do fio cirúrgico utilizado e do tamanho da esfera implantada (BLÁZQUEZ et al., 1995; CHRISTMAS et al., 1998; CHEN e CUI, 2006). O tamanho do implante deve ser apropriado para que a ferida se oclua sem tensão (NAVARRO, 2002) e depende do espaço a ser preenchido (SPIESS, 2007).

Diferentes tipos de materiais podem ser utilizados para a confecção de implantes oftálmicos, dentre eles o vidro, a cartilagem, o osso, o marfim, o polimetilmetacrilato, o silicone, o biovidro, a biocerâmica, o polietileno poroso e a hidroxiapatita (COOK; PEIFFER, 1996; CHRISTMAS et al., 1998; MOSHFEGHI et al., 2000; AMATO et al., 2003; SU; YEN, 2004; SPIESS, 2007; YI et al., 2009; BRANDÃO et al., 2012). Contudo, não há consenso quanto ao tipo preferencial a ser adotado.

Mesmo com as inúmeras vantagens reportadas sobre os implantes porosos, que possuem microporos de 200 a 500 μm e dessa maneira podem favorecer a proliferação vascular, aumentar a mobilidade e diminuir os índices de infecção, migração e extrusão (MALET et al., 2003), alguns cirurgiões têm advogado empregar esferas acrílicas e de silicone em vista dos baixos índices de complicações (CUSTER; REISTAD, 2000; SU; YEN, 2004; YI et al., 2009).

Viswanathan et al. (2007) realizaram, através de formulários, um levantamento de enucleações e eviscerações com colocação de implantes em humanos na Inglaterra. Dos cento e cinquenta e três profissionais que haviam realizado os procedimentos cirúrgicos, 93% não utilizaram o sistema de pega, ou seja, os pacientes não vislumbravam a utilização de prótese ocular que permitisse excelente motilidade, e, dentre os implantes adotados, a modalidade porosa foi a mais consignada. Em ordem decrescente, os mais utilizados foram os implantes acrílicos, seguido do polietileno poroso, hidroxiapatita e vidro.

Reportam-se como complicações da colocação dos implantes oculares: a migração, a exposição (JORDAN; BAWAZEER, 2001; HICKS et al., 2006; CHEN; CUI, 2007; CUI; LI, 2007; YOON et al., 2008), a extrusão (JORDAN; BAWAZEER, 2001; HICKS et al., 2006; CHEN; CUI, 2007; CUI; LI, 2007; YOON et al., 2008; HINTSCHICH, 2010) e a infecção (JORDAN; BAWAZEER, 2001; CUSTER et al., 2003; JORDAN et al., 2004a; HICKS et al., 2006; CHEN; CUI, 2007; CUI; LI, 2007; YOON et al., 2008). Shields et al. (1994) relataram, também, a hemorragia orbital, enquanto Rahal et al. (2000) e Gupta et al. (2002) citaram a deiscência dos pontos como importante fator para a exposição do implante. Schellini et al. (2000) concluíram que a deiscência dos pontos geralmente é consequente de falha do cirurgião na execução dos padrões de sutura. Christmas et al. (1998) e Jordan e Bawazeer (2001) enumeraram, ainda, a secreção ocular (HICKS et al., 2006; SCHELLINI et al., 2007; YOON et al., 2008), o adelgaçamento conjuntival e a dor persistente ou desconforto como possibilidades de falhas. Particularmente nos implantes de polietileno poroso, existem relatos da formação de hidrocistomas (MOURA; VIEIRA, 2007), os quais são tumores císticos benignos (VERMA, 2010).

Custer et al. (2003) descreveram que os implantes não porosos expostos cronicamente, ou extrusam ou necessitam de remoção, enquanto os de material

poroso dificilmente são expulsos porquanto há penetração de tecido fibrovascular, que ajuda na fixação e manutenção do implante na cavidade orbitária. Estes autores informaram, ainda, que a exposição do implante poroso não necessariamente implica em sua remoção, e que pequenas exposições podem curar-se espontaneamente.

Chen e Cui (2007) avaliaram oito pacientes humanos que sofreram exposição de implantes porosos (hidroxiapatita e polietileno poroso). Inicialmente os indivíduos foram tratados com antibióticos tópicos a base de levofloxacina. Tratamento cirúrgico foi indicado para os casos não solucionados, valendo-se de membrana amniótica inserida entre a cápsula de Tenon e o defeito conjuntival. Houve sucesso em todos os casos, não ocorrendo migração, extrusão ou remoção dos implantes, adelgaçamento conjuntival, retração palpebral ou deformações na margem palpebral. No entanto dois pacientes, portadores de esferas de polietileno poroso, apresentaram granuloma não piogênico após três meses da cirurgia, sendo um tratado com injeção tópica de corticosteróide e o outro através de excisão cirúrgica. De acordo com os autores se faz indicado a utilização de membrana amniótica quando outras tentativas de recobrimento do implante falharem.

Os implantes oculares não integráveis são colocados sob a conjuntiva, recobertos pelos músculos extraoculares e suturados. Nesta modalidade de implante não ocorre penetração fibrovascular, desta forma, não há integração com o tecido hospedeiro (NAVARRO, 2002). O acrílico, o vidro e o silicone são exemplos que desencadeiam pouca reação inflamatória, entretanto impedem o acoplamento posterior de uma prótese com adequada motilidade. O implante de silicone preto ou o de acrílico, como o polimetilmetacrilato, possibilitam resultado estético excelente nos casos em que não se vislumbra a colocação secundária de uma prótese ocular, optando-se apenas pela eliminação da depressão orbitária (CUSTER, 2000).

Nasisse et al. (1988) referiram que de setenta e três esferas de polimetilmetacrilato implantadas em órbita de cães, apenas em três decorreram complicações, sendo elas o deslocamento do implante por briga, a extrusão espontânea e a inflamação crônica. Neste mesmo estudo, dos cinco gatos que receberam implantes de polimetilmetacrilato, três apresentaram acúmulo de fluido orbital como principal indutor de insucesso.

Para Yoon et al. (2008) os implantes oculares de polimetilmetacrilato, assim como os de silicone apresentam alta taxa de migração. Schellini et al. (2007) através de estudo retrospectivo descreveram que de vinte e seis extrusões em pacientes humanos, cujos implantes foram identificados, a maioria delas (11) foi decorrente do polimetilmetacrilato.

Li et al. (2001) avaliando diversos tipos de implantes intraorbitais, notaram que dos quarenta pacientes que receberam esferas de polimetilmetacrilato, não houve exposição em nenhum dos casos. Contudo, Moura e Vieira (2007), em estudo prospectivo, descreveram que doze dos dezenove pacientes submetidos à inserção secundária de implante, eram portadores de esfera de polimetilmetacrilato.

Lin et al. (2007) avaliaram os resultados cirúrgicos e complicações oculares de quinze cães (20 olhos), com glaucoma em estágio final, submetidos à evisceração com inserção de implante de silicone. Alterações como edema corneal (19/20) e pigmentação (15/20) e complicações como úlcera corneal (6/20), infecção (descarga purulenta) (3/20) e ceratoconjuntivite seca (CCS) (2/20) foram notadas e controladas. Segundo os autores, todos os proprietários mostraram-se satisfeitos com o resultado estético e não foi necessária a instituição de terapia medicamentosa ao longo do período avaliado (média de 312 dias), exceto em casos de CCS que, de acordo com os autores, ainda não havia sido relatada como complicação da evisceração, e foi instituída a utilização de ciclosporina tópica.

A penetração fibrovascular é a capacidade de tecidos moles orbitais crescerem no implante, desta forma é observada a integração tecidual. Com a integração tecidual tem-se reduzida a taxa de migração, extrusão, exposição e infecção secundária (KARCIOGLU et al., 1998). O implante integrável possibilita a incorporação dos músculos extraoculares e proporciona adequada motilidade ocular e posterior acomplamento da prótese (YOON et al., 2008), além de possuir excelente biocompatibilidade (CUI; LI, 2007). Em adição, a depender do implante, o cirurgião pode alterar seu contorno antes ou após sua inserção na cavidade anoftálmica (CUSTER et al., 2003).

Os implantes porosos são fabricados a partir de uma ampla variedade de materiais, incluindo o óxido de alumínio, o polietileno poroso e a hidroxiapatita. São comumente empregadas após enucleação, evisceração ou como implante orbitário

secundário (CUSTER, 2000). São bastante utilizados por serem compatíveis com o tecido, facilitando a integração com o hospedeiro por permitir a infiltração de tecido fibroso e a vascularização do implante, tornando-o menos propenso a migração e extrusão quando comparada aos implantes não integráveis (CUSTER, 2000; JORDAN et al., 2002; KUNDU et al., 2002).

Custer et al. (1999), Kundu et al. (2002) e Yoon et al. (2008) afirmaram que os implantes de hidroxiapatita podem promover excelente motilidade protética, contudo, necessitam ser recobertos para possibilitar a fixação dos músculos extraoculares e permitir adequada movimentação (SHIELDS et al., 1994; NAVARRO, 2002; YOON et al., 2008). Diferentes materiais tem sido utilizados para esta finalidade, dentre eles a poliglactina ou malha ácido poliglicólica, pericárdio bovino, esclera autóloga ou homóloga, derme, dura máter, fásia lata, temporalis fascia, músculo auricular posterior, cartilagem auricular, bainha do músculo reto abdominal, colágeno suíno, músculos orbiculares, cápsula de Tenon ou conjuntiva (KAWAI et al., 2000; GAYRE et al., 2001; GUPTA, 2002; NAVARRO, 2002; CUSTER et al., 2003; MOURA; VIEIRA, 2007; VISWANATHAN et al., 2007).

Jordan et al. (2000a) avaliaram a hidroxiapatita sintética fabricada no Brasil em coelhos submetidos a enucleação. Os autores descreveram que as esferas eram compostas de 75% de hidroxiapatita e 25% de fosfato de cálcio. Concluíram que o biomaterial é uma alternativa de menor custo, mas que não oferece vantagens adicionais (teórica ou clínica) quando comparado aos implantes de hidroxiapatita disponíveis para uso.

Os implantes de óxido de alumínio (alumina – Al_2O_3) podem ser obtidos em formas esféricas ou oval (STRIKER, 2012). É duro, inerte e biocompatível, com poros uniformes com cerca de 500 μm (HICKS et al., 2006). De acordo com Jordan et al. (2000b) a esfera Al_2O_3 é de fácil manufatura e manuseio, estruturalmente resistente, livre de contaminantes, possui extenso sistema de poros interconectados de distribuição uniforme e é menos custoso comparativamente a hidroxiapatita sintética (FCI_3) e a hidroxiapatita derivada de coral marinho (Bio-Eye).

Os problemas e complicações associados ao uso do implante ocular da FCI_3 foram avaliados por Jordan e Bawazeer (2001) em cento e vinte humanos. 28% dos pacientes apresentaram alterações como: descarga ocular, exposição do implante,

adelgaçamento conjuntival e fratura do implante. Os autores a colocam como uma alternativa ao Bio-Eye, com problemas e complicações similares, com a vantagem de menor incidência de exposição do implante.

O Byo-Eye é leve, muito semelhante ao osso esponjoso humano, biocompatível, quebradiço e de superfície áspera, com cerca de 500 µm de diâmetro dos poros (HICKS et al., 2006). Jordan et al. (2004b) relataram que este implante ocular permite crescimento fibrovascular para o seu interior, contudo é mais caro que os demais disponíveis comercialmente, apresentando complicações semelhantes.

Yoon et al. (2008), ao realizarem estudo retrospectivo de oitocentos e cinquenta e três pacientes humanos submetidos à inserção de implantes de hidroxiapatita, descreveram que a probabilidade de exposição que necessite a remoção do implante é muito pequena, mas, ressaltaram a necessidade de estudos que detalhem a satisfação do paciente relativamente à estética e a motilidade protética.

O ácido poliláctico foi avaliado por Jordan et al. (2002) em coelhos submetidos a enucleação. O material não foi substituído por tecido nativo, sendo sugerido pelos autores a descontinuação do seu uso.

Os implantes de polietileno poroso podem ser obtidos em formas esféricas ou oval (STRIKER, 2012), e apresentam poros com cerca de 500 µm, não sendo tão duro como a hidroxiapatita. Chen e Cui (2006) realizaram estudo com trezentos e dois pacientes humanos, portadores de cavidade anoftálmica, que receberam implante de polietileno poroso. Destes, apenas cinco (1,66%) apresentaram complicações pós-operatórias, dentre elas um caso de infecção por *Staphylococcus aureus*, um de ptose, e três de exposição do implante. O paciente que apresentou infecção teve o implante removido. Os demais foram submetidos a correções cirúrgicas e permaneceram com a esfera. De acordo com os autores o implante ocular de polietileno poroso é ideal para o preenchimento de cavidade anoftálmica em pacientes submetidos a evisceração ou enucleação uma vez que o material é bem tolerado pelo organismo, não antigênico e com baixo índice de infecção e extrusão. Acrescentam a vantagem de não ser necessário o recobrimento do implante para possibilitar a síntese aos músculos extraoculares, os quais podem ser diretamente suturados, eliminando a possibilidade de transmissão de doenças

infecciosas, já que não são utilizados envoltórios biológicos, contudo, existe a dificuldade de direcionar a passagem da agulha (HICKS et al., 2006).

Ferraz et al. (2006) experimentaram o polietileno poroso de fabricação nacional em coelhos submetidos a enucleação, na forma de esferas (Grupo I) e em gel (Grupo II). Ocorreu extrusão das esferas em cinco dos dezoito animais do Grupo I, 30 dias após a aplicação dos implantes, com deiscência conjuntival prévia em dois deles. Um animal do Grupo I foi excluído devido a infecção sistêmica, que segundo os autores, não foi relacionada ao procedimento cirúrgico. No Grupo II houve a extrusão de dezessete dos dezoito conteúdos implantados ao longo do período de observação (90 dias). De acordo com os pesquisadores a elevada taxa de extrusão com o polietileno na forma de gel ocorreu devido as esferas terem sofrido hidratação, passando de 12 mm para cerca de 20 mm. Em suma, houve penetração fibrovascular no Grupo I, no entanto o mesmo não ocorreu com o Grupo II.

Moura e Vieira (2007) realizaram estudo prospectivo de sessenta pacientes humanos (sessenta e um olhos) submetidos a evisceração ou enucleação com inserção de polietileno poroso. Hidrocistomas sobre o implante ocorreu em quatro pacientes, e, em dois outros, exposição tardia das esferas após dois anos da implantação, sendo ambos submetidos a correções cirúrgicas posteriores.

Para Real et al. (2003) os cimentos de fosfato de cálcio consistem da mistura de um pó contendo um ou mais compostos sólidos de cálcio, sais de fósforo ou ambos e um líquido (água ou solução aquosa). Azevedo et al. (2007) descreveram que existem diversas cerâmicas de fosfato de cálcio consideradas biocompatíveis, sendo a maioria absorvíveis. Segundo os autores os fosfatos de cálcio são compostos naturalmente presentes em ossos e dentes. De acordo com Bertol et al. (2010) os compostos de fosfatos de cálcio induzem mínima reação inflamatória, são bem tolerados, inertes e bioativos.

Santos (2002) elaborou um cimento de α -fosfato tricálcico (α -TCP) de dupla pega, diferenciado das outras cerâmicas por possuir um sistema de polimerização composto por monômeros acrílicos hidrossolúveis, com base na acrilamida. Dupla pega, em virtude da resistência mecânica inicial dar-se por polimerização do sistema de monômeros acrílicos hidrossolúveis com formação de hidrogel, e a final resultante da transformação do α -TCP em hidroxiapatita deficiente em cálcio ($3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 +$

$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$) através de reação hidráulica. O sistema é isento de efeito citotóxico por possuir pH neutro (6,5-8) e produto similar à hidroxiapatita biológica. O composto apresenta resistência de 55 Mpa, próxima a do polimetilmetacrilato (70Mpa).

De acordo com Carrodeguas et al. (1999) e Bertol et al. (2010) os cimentos de fosfato de cálcio vem sendo utilizado em diversas especialidades clínicas, como a ortopedia, ortodontia e cirurgia plástica em geral (NAKADATE et al., 2008; MARUKAWA et al., 2010), no entanto, sua utilização na oftalmologia ainda é bastante incipiente.

Oriá et al., em 2006, avaliaram o comportamento do α -TCP de dupla pega, como implante intraocular em coelhos submetidos à evisceração. Descreveram que o material é compacto e altamente resistente, inerte e não integrável. Em seu trabalho não houve deiscência da ferida, sinais de infecção ou extrusão do implante. O exame histológico revelou a formação de tecido fibrovascular ao redor dos implantes, havendo sinais de integração mínima a superfície.

Nakadate et al. (2008) utilizaram o α -TCP de dupla pega concomitantemente ao implante dental em 60 ratos Wistar. Concluíram que esta combinação é ideal em procedimentos reconstrutivos na implantodontia dental.

Rahal et al. (2000) e Migliori (2002) sugeriram a criação de orifícios comunicantes internos no implante ocular para possibilitar a penetração de tecido fibrovascular e consequentemente evitar a migração e extrusão, contudo não detalharam como poderiam ser realizadas. Em implantes porosos o crescimento vascular através dos canalículos pode ser observado seis meses após a cirurgia por ressonância magnética com contraste ou tomografia computadorizada (CUSTER et al., 1999; NAVARRO, 2002). Segundo Ferraz et al. (2006) a ultrassonografia também pode ser utilizada para acompanhamento da vascularização do implante de polietileno poroso, onde, através da mesma, observa-se refletividade dentro da esfera.

Exceto os implantes cônicos de hidroxiapatita sintética, onde foram criados dois orifícios para possibilitar a sutura dos músculos extraoculares (KUNDU et al., 2005), não há citações na literatura nacional ou mesmo internacional quanto a

utilização de implantes oculares na forma de esferas munidas de canais de interconexão com intuito de permitir a penetração de tecido fibrovascular hospedeiro.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi conduzido em duas etapas. Na primeira foram elaborados os implantes do α -TCP de dupla pega, confeccionados os canais de interconexão (α -TCP-i) e realizada avaliação macroscópica e a microscopia eletrônica de varredura. Na segunda, realizou-se estudo em animais através da aplicação dos implantes após enucleação.

3.1 Primeira etapa

3.1.1 Confeção dos implantes do α -TCP-i

Confeccionou-se as esferas a partir da cerâmica de fosfato de cálcio desenvolvida por Santos (2002), composta por pó do α -TCP e por solução aquosa de Na_2HPO_4 (fosfato dissódico). Um sistema de polimerização *in situ*, baseado em monômeros acrílicos hidrossolúveis, com base na acrilamida e poliacrilato de amônio como redutor do líquido foi adicionado ao α -TCP, a fim de torná-lo mais resistente (cimento de fosfato tricálcico de dupla pega). Ao fim da homogeneização, o α -TCP converteu-se em hidroxiapatita deficiente em cálcio e precipitou-se na forma de um emaranhado de cristais, os quais ensejaram o seu endurecimento. Os tempos de pega foram de cinco minutos e vinte e quatro horas. Imediatamente à homogeneização, o conteúdo foi acondicionado em moldes de silicone para a confecção de esferas de 12 mm. As esferas foram extraídas dos moldes após vinte e quatro horas, sendo realizados três orifícios de 1,2 mm de diâmetro, por meio de perfuratriz munida de broca. Tais orifícios transfixaram o implante com intersecção central de forma a originar seis canais (Figura 1). Ato contínuo, os implantes foram embalados individualmente e esterilizados por autoclavagem, a 132 °C durante vinte minutos.

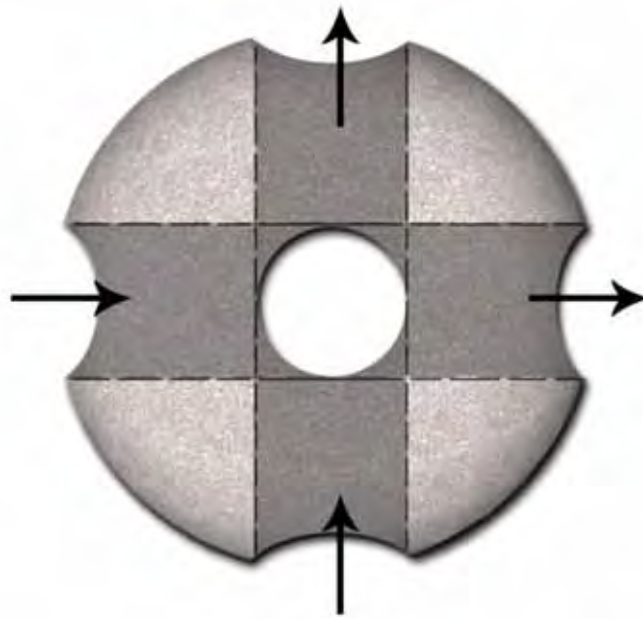


Figura 1. Desenho técnico da esfera do α -TCP com canais de interconexão e dos orifícios. Primeira perfuração (seta horizontal). Segunda perfuração (seta vertical). Terceira perfuração (esfera central).

3.1.2 Avaliação macroscópica dos implantes e por microscopia eletrônica de varredura

As esferas do α -TCP com canais de interconexão (α -TCP-i) foram pesadas e as suas superfícies externas analisadas. Realizou-se teste do beliscamento (tentativa de se quebrar os implantes entre o polegar e o dedo indicador) (Figura 2). Adicionalmente, uma agulha hipodérmica foi utilizada para verificar a facilidade com a qual penetraria as esferas (Figura 3). Os implantes foram seccionados para o estudo da superfície interna (JORDAN et al., 2000a; JORDAN et al., 2000b).



Figura 2. Imagem fotográfica da realização do teste do beliscamento.



Figura 3. Imagem fotográfica da tentativa de penetrar a esfera com agulha hipodérmica.

A avaliação microscópica da superfície externa e interna do implante do α -TCP-i foi realizada no Laboratório de Microscopia Eletrônica da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista (FCAV-UNESP) - Câmpus de Jaboticabal. As amostras foram fixadas em porta-espécimes metálicos, de curvatura cilíndrica, com 10 mm de diâmetro por 10 mm de altura, utilizando-se fita condutiva de cobre. Seguiu-se para um metalizador¹ para recobrimento com fina camada de ouro paládio de 35 nm de espessura. Eletromicrografias foram obtidas através de microscópio eletrônico de varredura². Avaliou-se a porosidade da superfície externa e interna do implante, com 15 KV e magnificação de 50, 750 e 1500 vezes. Para mensuração do tamanho dos microporos e dos cristais foi utilizado um compasso. Os valores obtidos, em milímetros, foram convertidos a valores proporcionais em micrometros, de acordo com a medida da barra de mensuração determinada no momento de captura da foto pelo microscópio eletrônico (JORDAN et al., 2000a).

3.2 Segunda etapa

3.2.1 Implantes em animais

Empregou-se 12 animais da espécie leporina (*Oryctolagus cuniculus*; Lilljeborg, 1874), da raça Nova Zelândia, adultos, machos, com peso corpóreo variando entre 2,5 e 3,4 kg. Os animais foram avaliados previamente à inclusão na pesquisa, objetivando utilizar indivíduos em condições de higiene padronizadas. Para tanto, seguiu-se a semiotécnica clínica e oftálmica rotineira (WEICHSLER, 2008) notadamente aos testes convencionais, que compreenderam o estudo do reflexo pupilar direto e consensual, o teste de produção lacrimal de Schirmer³, a tonometria por técnica de aplanção⁴, a oftalmoscopia binocular indireta⁵ e a prova

1 DESK II Denton Vacuum

2 JSM- 5410 Jeol

3 Teste de Schirmer® - Ophthalmos Fórmulas Oficinas Ltda

4 Tono-pen XL® - Reichert Technologies

5 PanOptic® - WelchAllyn

da fluoresceína⁶. Os coelhos sadios foram identificados e mantidos em gaiolas individuais com dimensão de 60 cm de comprimento, 60 cm de largura e 40 cm de altura, com água potável e ração apropriada⁷a vontade.

3.2.2 Considerações éticas

Os protocolos da pesquisa foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da FCAV - UNESP - Câmpus de Jaboticabal, sob protocolo nº 013737/11, estando de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentações (COBEA) (SBCAL, 2012). Ainda, seguiram orientações bioéticas preconizados pela Association for Research in Vision and Ophthalmology sobre o uso de animais em pesquisa (ARVO, 2012).

3.2.3 Procedimentos cirúrgicos

3.2.3.1 Anestesia

Os doze animais receberam como medicação pré-anestésica o cloridrato de cetamina⁸, na dose de 45 mg/kg e a acepromazina⁹, na dose de 0,5 mg/kg, por via intramuscular. Ato contínuo procedeu-se colocação do monitor multiparamétrico¹⁰ (oximetria, eletrocardiograma, pressão não invasiva, respiração e temperatura) e pressão arterial invasiva. Seguiu-se indução e manutenção anestésica com isoflurano¹¹ diluído em oxigênio, em sistema aberto com o uso de máscara (Figura 5).

6 Fluoresceína Strips® - Ophthalmos Fórmulas Oficinas Ltda

7 Ração para coelhos - Nestlé Purina®

8 Vetanarcol® - König do Brasil Ltda

9 Acepran 0,2%® - Vetecia Laboratórios de Produtos Veterinários Ltda

10 Monitor DX 2021 portátil® - Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda.

11 Isoflurane® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda

3.2.3.2 Enucleação e inserção do implante em órbita

Foi utilizado o olho esquerdo de cada animal para a enucleação. A região periorbital foi tricotomizada com máquina de tosa munida de lâmina nº 40. Na sequência realizou-se antissepsia dos fórnices conjuntivais e de toda a superfície ocular com solução aquosa de polivinilpirrolidona iodo (PVP-I) a 10%¹², diluída em solução fisiológica a 0,9%¹³ (0,5%) com auxílio de uma seringa de 5 ml e cotonetes¹⁴. Continuou-se o preparo da superfície cutânea periocular com PVP-I a 10% com compressas de gaze estéril, sendo então colocado o campo operatório.

A fim de facilitar as manobras cirúrgicas foi realizada cantotomia lateral (Figura 4-A). Ato contínuo conduziu-se a enucleação do bulbo do olho esquerdo pela técnica subconjuntival lateral, onde inicialmente foi dissecada a conjuntiva peribulbar (Figura 4-B). Encontrado os músculos extraoculares retos e oblíquos, estes foram seccionados (Figura 4-C). Seguiu-se para o pinçamento do músculo retrator do bulbo do olho, juntamente com o nervo óptico e o plexo arteriovenoso, sendo então realizada a sua ressecção e ligadura com fio de poliglactina 910¹⁵ (Figura 4-D). A membrana nictitante, sua glândula e as margens distais das pálpebras foram removidas (Figura 4-E e F). Após hemostasia compressiva com gaze estéril, a esfera do α -TCP-i foi introduzida manualmente na cavidade orbitária (Figura 4-G) e fixada mediante aposição dos músculos extraoculares remanescentes (Figura 4-H), seguida da fáscia orbitária, com fio de poliglactina 910¹⁶, em padrão de sutura contínuo simples. Concluiu-se o procedimento com a realização da dermorrafia com fio de poliamida¹⁷ através de pontos simples separados (Figura 4-I).

12 Pvpí tópico (10%) - KOP do Brasil Indústrias Farmacêuticas Ltda

13 Cloreto de Sódio 0,9% - Farmace Industria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda

14 Cotonetes® - Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda

15 Vicryl 3-0® - Ethicon Johnson & Johnson Produtos Profissionais Ltda

16 Vicryl 4-0® - Ethicon Johnson & Johnson Produtos Profissionais Ltda

17 Nylon 4-0® - Polysuture indústria e comércio Ltda

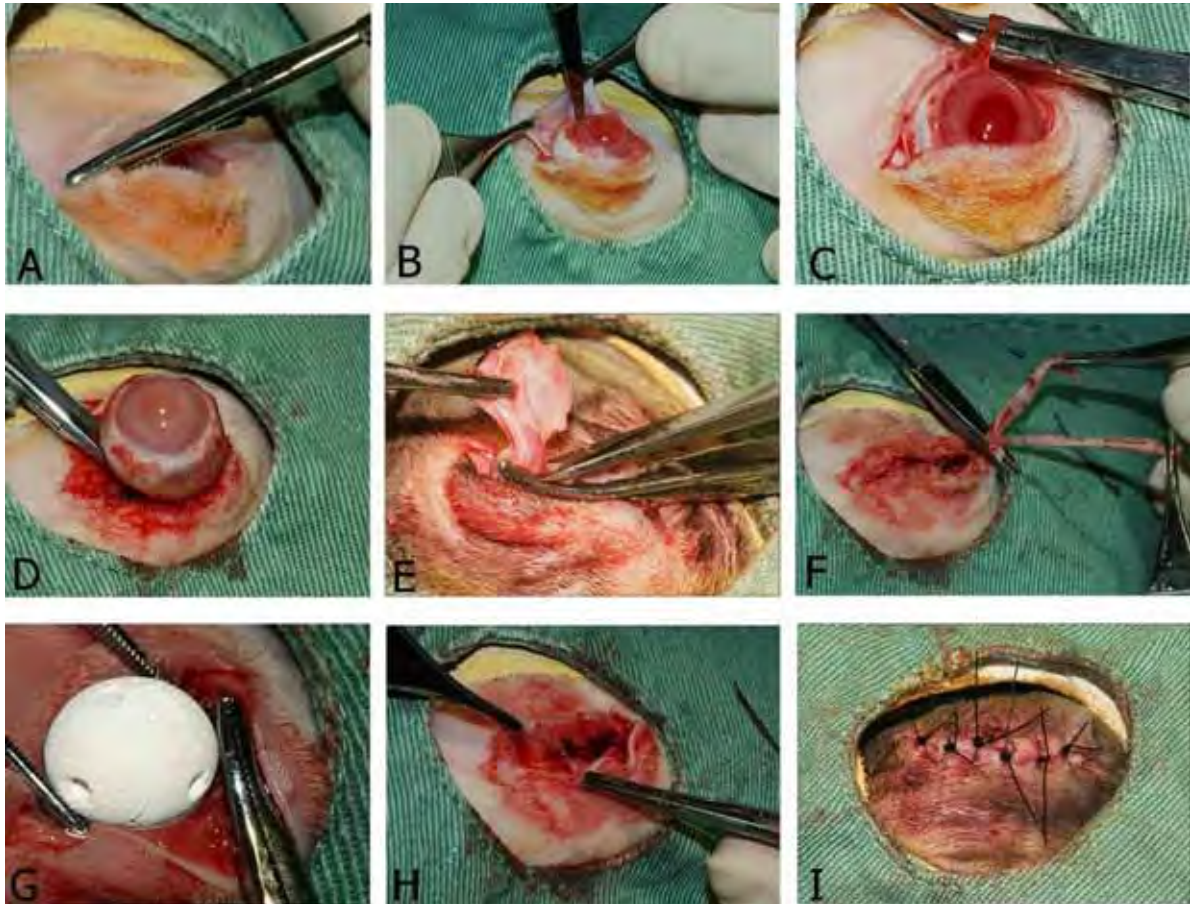


Figura 4. Procedimento Cirúrgico. Cantotomia lateral (A); Dissecção da conjuntiva bulbar (B); Secção dos músculos extraoculares (C); Pinçamento do músculo retrator do bulbo do olho, nervo óptico e plexo arteriovenoso (D); Remoção da membrana nictitante e sua glândula (E) e das margens distais das pálpebras (F); Inserção do implante na órbita (G); Síntese dos músculos extraoculares remanescentes (H); Dermorrafia (I).

3.2.4 Cuidados pós-operatórios

Os coelhos receberam cetoprofeno¹⁸, na dose de 1mg/kg de peso corpóreo, por via subcutânea, durante os três primeiros dias e enrofloxacina¹⁹, 10 mg/kg de peso corpóreo, por via intramuscular, durante os dois primeiros dias, ambas repetidas a intervalos regulares de vinte e quatro horas. Visando proporcionar conforto no pós-operatório, cada paciente recebeu cloridrato de buprenorfina²⁰, na dose de 0,05 mg/kg, por via subcutânea, a intervalos regulares de seis horas,

¹⁸ Ketofen® - Merial Saúde Animal Ltda

¹⁹ Duotril 2,5%® - Laboratórios Duprat Ltda

²⁰ Tengesic® - Ind. Química e Farmacêutica SheringPlough S/A

durante os cinco primeiros dias após a cirurgia. A higienização diária da ferida cirúrgica foi realizada com solução salina a 0,9 %, a cada 12 horas, durante sete dias consecutivos.

3.2.5 Protocolos de avaliação

3.2.5.1 Avaliação clínica

Os estudos clínicos se iniciaram ao término das intervenções cirúrgicas e continuaram até as primeiras 12 horas de pós-operatório e depois a intervalos regulares de 24 horas, durante os 15 primeiros dias e, posteriormente, a cada 15 dias, até o final dos períodos de avaliação, que variaram para cada animal, de 15, 45, 90 e 180 dias. Manifestações relativas à evolução pós-operatória foram investigadas.

3.2.5.2 Coleta das amostras

Ao final de cada período experimental (15, 45, 90 e 180 dias) três animais de cada grupo foram eutanasiados com sobredose de barbitúrico de consoante com as recomendações do *Guide to the Care and Use of Laboratory Animals* (GROSSBLATT, 1996). Para tanto, foi realizada sedação com o cloridrato de cetamina²¹, na dose de 45 mg/kg, e a acepromazina²², na dose de 0,5 mg/kg, por via intramuscular. Seguiu-se a colocação do monitor multiparamétrico²³, venóclise auricular lateral e aplicação de sobredose de barbitúrico²⁴. Constatado o óbito, mediante a verificação de imobilidade, insensibilidade, aneflexia, parada cardiorrespiratória e relaxamento esfintérico, realizou-se a exenteração. O material

21 Vetanarcol® - König do Brasil Ltda

22 Acepran 0,2%® - Vetecia Laboratórios de Produtos Veterinários Ltda

23 Monitor DX 2021 portátil® - Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda.

24 Thiopentax® - CristáliaProdutos Químicos Farmacêuticos Ltda

exenterado foi limpo em solução fisiológica 0,9% e imerso em solução fixadora de formol tamponado a 10%.

3.2.5.3 Análise morfológica

As amostras permaneceram imersas em solução fixadora de formol neutro e tamponado com fosfato a 10% por pelo menos 48 horas. Avaliou-se macroscopicamente a cápsula que envolvia o implante e a integração tecidual. A análise histopatológica foi realizada no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia. Fragmentos teciduais foram processados pela técnica rotineira de inclusão em parafina. Secções histológicas foram cortadas a 4 µm e coradas pela técnica da hematoxilina-eosina (HE) para avaliação morfológica e análise da integração do implante.

4. RESULTADOS

4.1 Avaliação dos implantes de α -TCP-i

O implante de α -TCP-i mostrou-se de simples fabricação, estruturalmente forte e fácil manuseio. O peso médio das esferas foi de 0,91 gramas.

Na avaliação macroscópica observou-se que a superfície externa do implante era compacta, sólida, lisa, com alguns poros dispersos, e que apresentava três perfurações (Figura 5). A superfície interna era compacta, sólida e lisa com alguns poros dispersos e apresentava seis canais que se interconectavam na região central da esfera (Figura 6).



Figura 5. Imagem fotográfica da superfície externa da esfera do α -TCP-i. Notar as três perfurações e o aspecto sólido, liso e compacto, com poros dispersos.



Figura 6. Imagem fotográfica da superfície interna da esfera do α -TCP-i após fragmentação. Notar canais e intersecção central, além do aspecto sólido, liso e compacto, com poros dispersos.

O teste do beliscamento foi negativo, onde não foi possível esmagar o implante entre o polegar e o dedo indicador. A penetração com agulha hipodérmica também não foi possível. O implante pôde apenas ser esmagado quando colocado em um torno, não sendo determinada a pressão necessária para a sua fragmentação devido à ausência de equipamento apropriado.

A microscopia eletrônica de varredura notou-se que a superfície interna do implante se assemelhava a superfície externa. A microarquitetura foi caracterizada pela formação de colunas de cristais hexagonais e microporos, medindo 1,3-5,5 μm e 0,5-5,6 μm , respectivamente (Figuras 7 e 8).

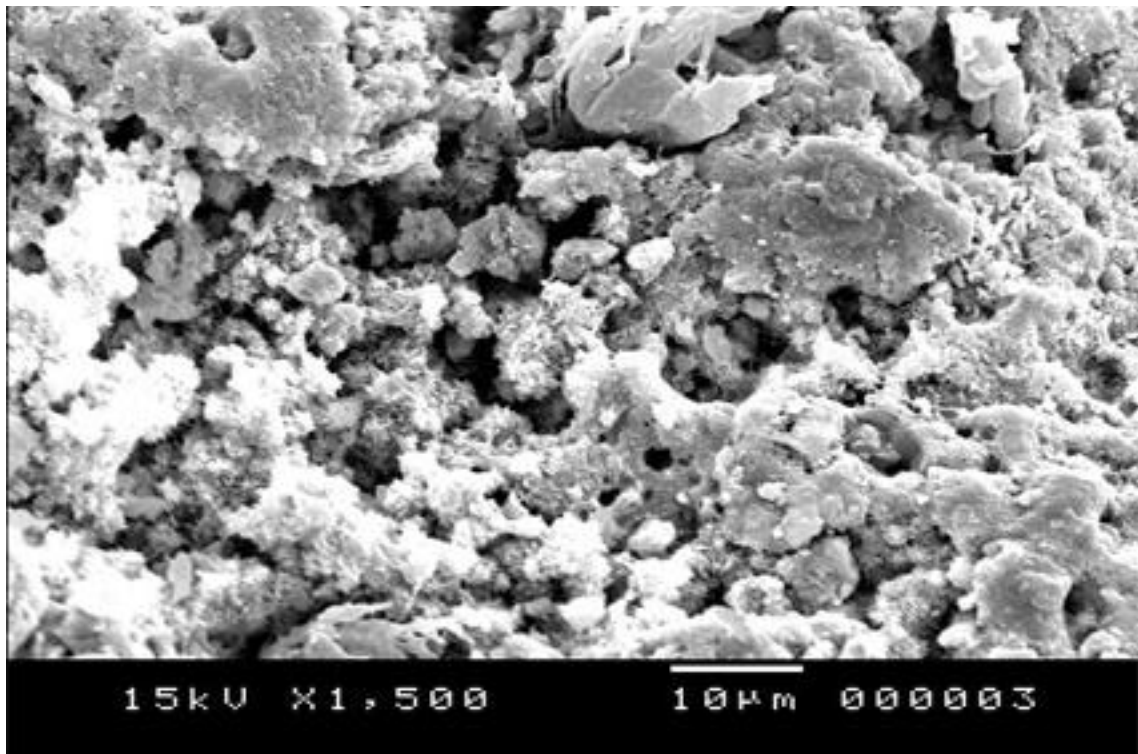


Figura 7. Superfície externa do implante de α -TCP-i. (Aumento de 1500X).
Notar em preto os microporos e os cristais branco-acinzentados.

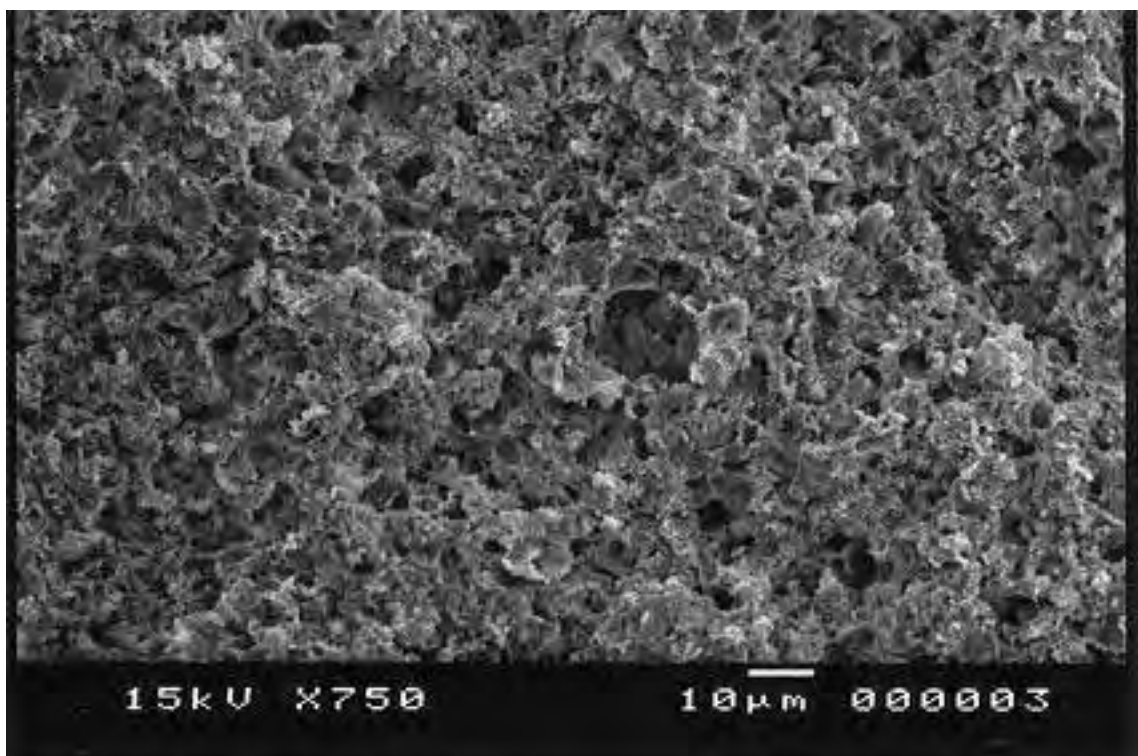


Figura 8. Superfície interna do implante de α -TCP-i. (Aumento de 750X).
Notar em preto os microporos e as estrutura dos cristais branco-acinzentados.

4.2 Avaliação do procedimento cirúrgico

Notou-se que a remoção da glândula da membrana nictitante deve ser realizada com cautela, uma vez que sua exérese um pouco mais proximal que o necessário ocasiona hemorragia profusa, contudo controlável. Optou-se pela ligadura do plexo arteriovenoso juntamente ao nervo óptico e o músculo retrator do bulbo do olho devido à ocorrência de hemorragia no trans-operatório do primeiro animal. A hemorragia foi controlada pelo pinçamento do pedículo e ligadura. O implante com 12 mm de diâmetro foi facilmente inserido na órbita. A realização do nó simples interrompido (primeiro sepultamento) seguido do padrão de sutura intradérmico (segundo sepultamento) foi suficiente para manutenção do implante em órbita.

4.3 Avaliação clínica pós-operatória

No pós-operatório imediato observou-se blefaroedema (+++) em todos os animais, que desapareceu ao longo de cinco dias. Deiscência dos pontos, secreção na ferida cirúrgica, dor ocular, infecção, exposição, extrusão, alterações comportamentais ou morte dos animais, não ocorreram ao longo do período de avaliação.

4.4 Coleta e avaliação das amostras

Aos 15 dias, macroscopicamente, notou-se que a esfera sofreu absorções pontuais. Havia ainda uma fina cápsula conjuntival ao redor do implante, de onde surgiram projeções teciduais que penetravam através dos canais de interconexão (Figura 9), e puderam ser retiradas facilmente após tração. A análise histopatológica foi realizada de acordo com o período experimental (15, 45, 90, 180 dias). Na avaliação histopatológica observou-se a presença de projeções fibrovasculares

insipientes associadas a intenso infiltrado inflamatório misto difuso, predominantemente linfo-histiocitário, acompanhado por células gigantes do tipo corpo estranho, na superfície da cápsula conjuntival em contato com o implante (Figura 10).

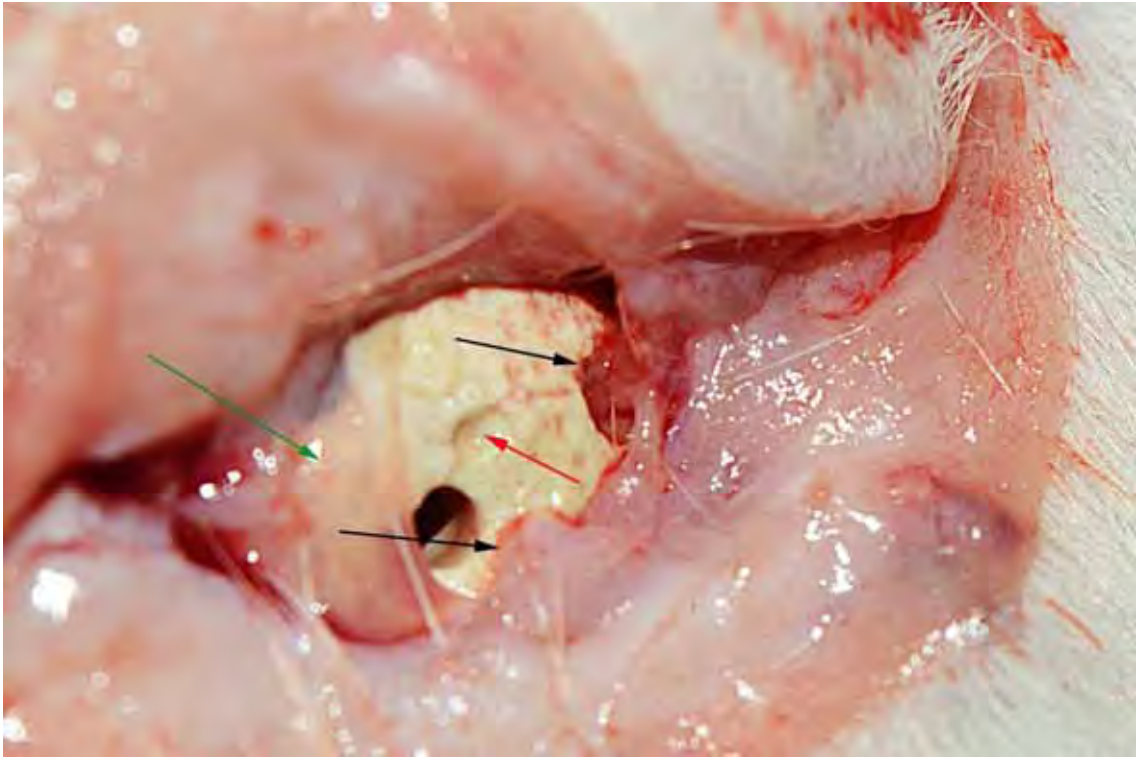


Figura 9. Imagem fotográfica do implante do α -TCP-i em órbita de coelho após 15 dias de pós-operatório. Notar fina cápsula recobrindo o implante (seta verde), projeção tecidual penetrando os canais de interconexão (seta preta) e absorção pontual do implante (seta vermelha).

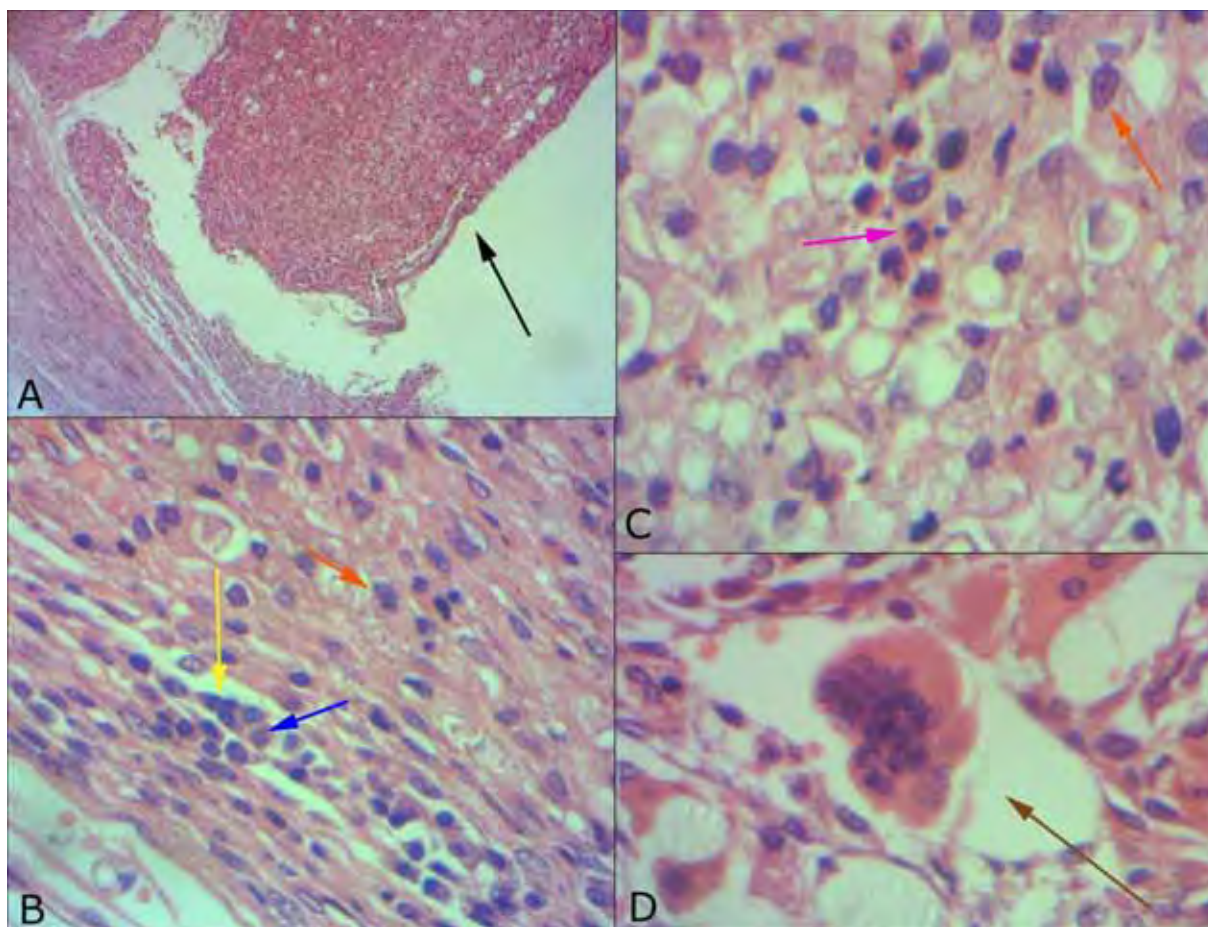


Figura 10. Fotomicrografia da cápsula conjuntiva ao redor do implante do α -TCP-i aos 15 dias de pós-operatório. Notar projeção fibrovascular (A - seta - Ampliação ao microscópio de 40X) (HE) associada a intenso infiltrado inflamatório misto difuso, predominantemente linfo-histiocitário (B e C - Ampliação ao microscópio de 400X; macrófago - seta laranja, plasmócito - seta azul, linfócito - seta amarela, neutrófilo - seta rosa) (HE) acompanhado por células gigantes do tipo corpo estranho (D - seta - Ampliação ao microscópio de 400X) (HE).

Aos 45 dias, macroscopicamente, notou-se irregularidade na superfície da esfera, existindo ainda deposição de tecido fibrovascular em região previamente absorvida. Havia ainda fina cápsula ao redor do implante, de onde surgiram projeções teciduais que penetravam através dos canais de interconexão (Figura 11), e puderam ser retiradas após tração, o que ocasionou o rompimento da união entre elas, na região central da esfera. Notou-se que as projeções teciduais apresentavam-se mais delgadas quando comparada as de 15 dias. Histopatologicamente observou-se na superfície da cápsula conjuntiva em contato com o implante, presença de projeções constituídas por tecido de

granulação associadas a moderado infiltrado inflamatório misto difuso, predominantemente linfo-histiocitário acompanhado por células gigantes do tipo corpo estranho (Figura 12).



Figura 11. Imagem fotográfica do implante do α -TCP-i após 45 dias de pós-operatório. Notar irregularidade na superfície da esfera, projeções fibrovasculares (seta vermelha) e a presença de tecido em poro oriundo da absorção do cimento (seta preta).

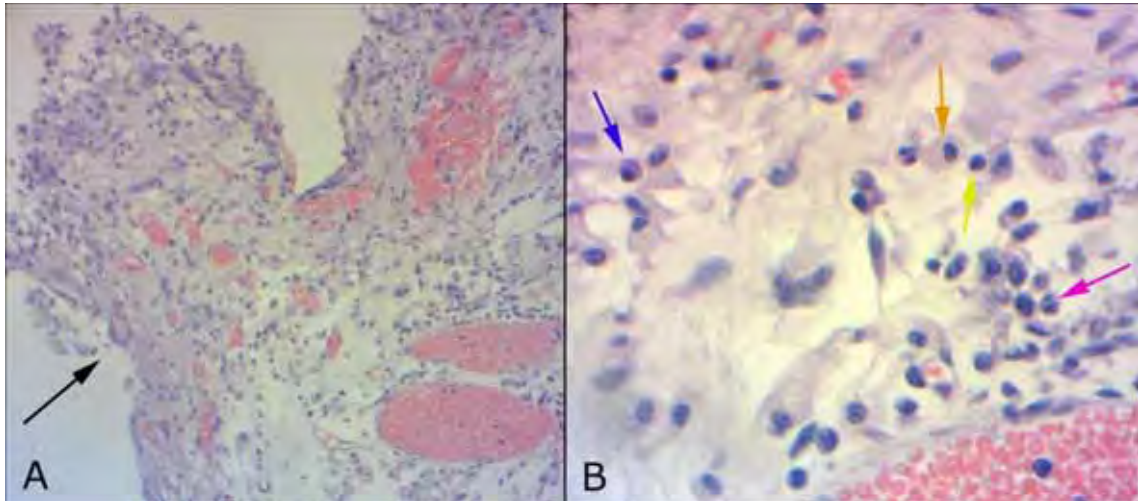


Figura 12. Fotomicrografia da cápsula conjuntiva ao redor do implante do α -TCP-i aos 45 dias de pós-operatório. Notar projeção fibrovascular (A - seta - Ampliação ao microscópio de 100X) (HE) associada a moderado infiltrado inflamatório misto difuso, predominantemente linfo-histiocitário (B - Ampliação ao microscópio de 400X; macrófago - seta laranja, plasmócito - seta azul, linfócito - seta amarela, neutrófilo - seta rosa) (HE).

Aos 90 dias, macroscopicamente, notou-se inúmeros pontos de absorção da esfera com preenchimento de tecido fibrovascular. Havia ainda fina cápsula ao redor do implante, de onde surgiram projeções teciduais que penetravam através dos canais de interconexão (Figura 13), e puderam ser retiradas, com dificuldade, após tração, o que ocasionou o rompimento da união entre elas. Notou-se que as projeções teciduais apresentavam-se mais delgadas quando comparada as de 45 dias. Na avaliação histopatológica observou-se involução das projeções fibrovasculares, persistindo o infiltrado inflamatório misto focal, predominantemente linfoplasmocitário associada à eosinófilos. Notou-se ainda a presença de congestão e hipertrofia focal de células secretoras associado a infiltrado linfocítico na lâmina própria (Figura 14).



Figura 13. Imagem fotográfica do implante do α -TCP-i após 90 dias de pós-operatório. Notar inúmeros pontos de absorção da esfera, deposição de tecido fibrovascular, e projeção fibrovascular penetrando o canal de interconexão (seta).

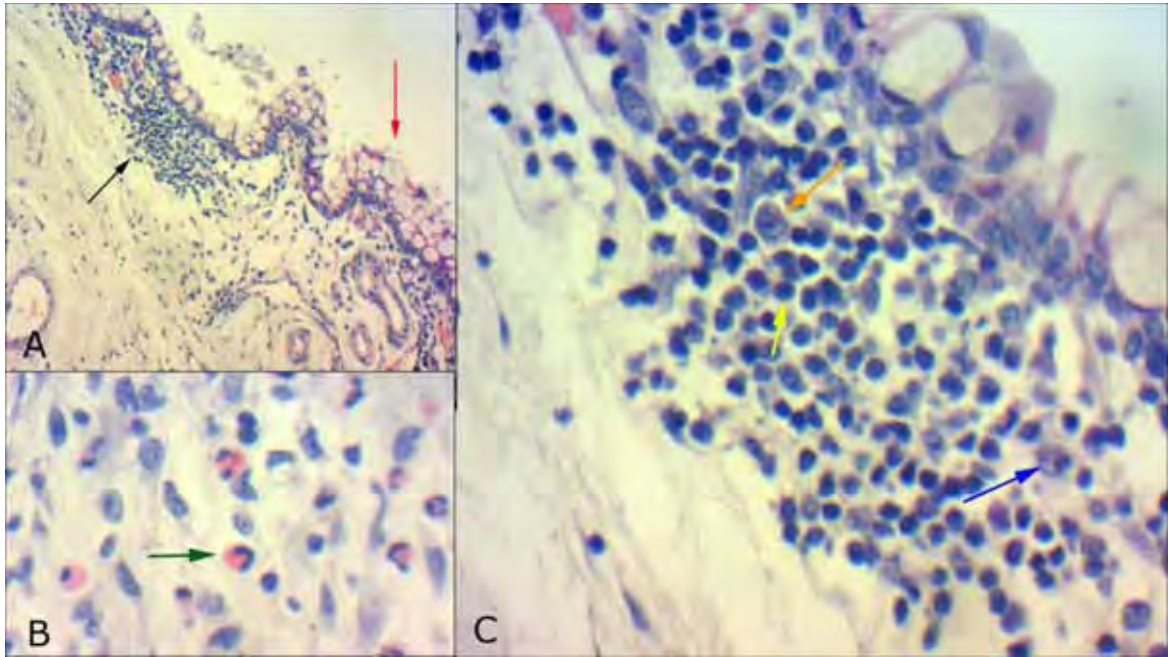


Figura 14. Fotomicrografia da cápsula conjuntival ao redor do implante do α -TCP-i aos 90 dias de pós-operatório. Notar hipertrofia focal de células secretoras (seta vermelha) e infiltrado inflamatório misto focal (seta preta) (A - Ampliação ao microscópio de 40 X) (HE), predominantemente linfoplasmocitário associada à eosinófilos (B e C - Ampliação ao microscópio de 400X; eosinófilo - seta verde, macrófago - seta laranja, plasmócito - seta azul, linfócito - seta amarela) (HE).

Aos 180 dias, macroscopicamente, notou-se diversos pontos de preenchimento por tecido fibrovascular, dando aspecto liso a esfera. Havia ainda fina cápsula ao redor do implante, de onde surgiram projeções teciduais que penetravam através dos canais de interconexão (Figura 15), e puderam ser retiradas, com dificuldade, após tração, o que ocasionou o rompimento da união entre elas. Notou-se que as projeções teciduais apresentavam-se mais delgadas quando comparada as de 90 dias. Microscopicamente observou-se apenas congestão de estruturas vasculares da lâmina própria e ausência de reação inflamatória (Figura 16).



Figura 15. Imagem fotográfica do implante do α -TCP-i após 180 dias de pós-operatório. Notar aspecto liso da superfície da esfera, e projeção tecidual penetrando os canais de interconexão (seta).

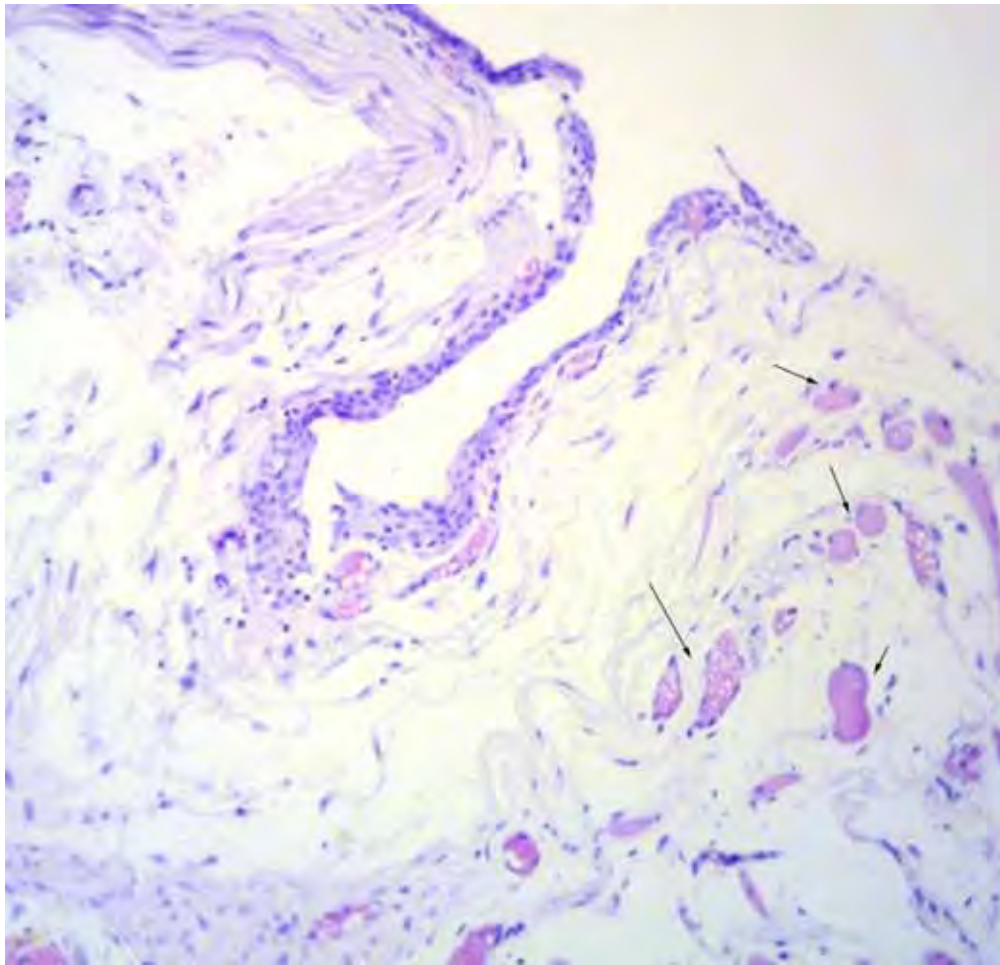


Figura 16. Fotomicrografia da cápsula conjuntival ao redor do implante do α -TCP-i após 180 dias de pós-operatório. Notar congestão de estruturas vasculares da lâmina própria (setas) e ausência de reação inflamatória (Ampliação ao microscópio de 100X) (HE).

5. DISCUSSÃO

As esferas foram padronizadas em 12 mm de diâmetro para a implantação em coelhos, conforme Jordan et al. (2000a), Jordan et al. (2000b), Jordan et al. (2002) e Oriá et al. (2006). Segundo Navarro (2002) o tamanho do implante deve ser apropriado para que a ferida se oclua sem tensão. O implante com 12 mm possibilitou fácil inserção em órbita e sutura sem tensão.

Quanto à utilização do α -TCP em oftalmologia, para objetivo proposto, apenas Oriá et al. (2006) avaliaram os implantes. No entanto, as esferas não possuíam canais de interconexão e foram aplicadas em coelhos submetidos a evisceração. Exceto os implantes cônicos de hidroxiapatita sintética descrito por Kundu et al. (2005), os quais foram perfurados para permitir a sutura dos músculos extraoculares, não há citações na literatura sobre a utilização de implantes, na forma de esferas em cavidade orbitária, munidas de canais de interconexão, com o objetivo de permitir a infiltração de tecido fibrovascular.

Neste estudo, a esfera do α -TCP-i apresentou-se sólida, lisa e compacta, com poros dispersos, resistente ao teste do beliscamento, da penetração com agulha hipodérmica e só pôde ser quebrada com auxílio de torno. Assim como a utilizada por Oriá et al. (2006) e diferente dos demais implantes disponíveis, os quais são rugosos, frágeis e porosos (JORDAN et al., 2000a; JORDAN et al., 2000b; JORDAN et al., 2002).

Nota-se que o peso do implante varia de acordo com o biomaterial utilizado sendo que os mais leves tendem a ser facilmente penetrados por agulha hipodérmica, como a bio-eye (0,79 g), a FCl₃ (0,62 g), o alumina (0,3 g), a Molteno m-sphere (0,31 g) e o ácido polilático (0,06 g), enquanto os mais pesados como a hidroxiapatita nacional (1,18 g) dificultam tal manobra (JORDAN et al., 2000a; JORDAN et al., 2000b; JORDAN et al., 2002), conforme observado com o implante do α -TCP-i (0,91 g).

Em relação a estrutura e produção, a esfera do α -TCP-i mostrou-se semelhante ao implante ocular de alumina (JORDAN et al., 2000b), sendo de simples fabricação e fácil manuseio, destoando dos outros implantes de

hidroxiapatita disponíveis, os quais necessitam de calor ou pressão para a modelagem das esferas (JORDAN et al., 2000a).

A maioria dos implantes relatados, como a bio-eye, a FCl_3 (JORDAN et al., 2000a; JORDAN et al., 2000b; JORDAN et al., 2002), a alumina (JORDAN et al., 2000b) e a Molteno m-sphere (JORDAN et al., 2000a), apresentam múltiplos poros interligados que permitem a migração de tecido fibrovascular do hospedeiro, diminuindo o risco de extrusão. A microscopia eletrônica de varredura da esfera do α -TCP-i revelou apenas microporos de superfície com 0,5 a 5,6 μm , que não se interconectavam. De acordo com Jordan et al. (2000a) a hidroxiapatita nacional permitiu que o tecido fibrovascular migrasse para o interior da esfera a partir de microporos de 5-10 μm .

Observou-se que mesmo na ausência de poros interligados, a presença dos canais de interconexão com 1,2 mm possibilitaram a infiltração tecidual, o que contribuiu para a ausência de complicações relacionadas aos implantes encontradas em outros trabalhos, como descarga ocular (BRANDÃO, 2010; TOFT et al., 2010; KANAMURA et al., 2012), dor (TOFT et al., 2010), exposição (MOLTENO et al., 1973), infecção (MOLTENO et al., 1973; CHUAH et al., 2004), deiscência de sutura (SCHELLLINE et al., 2003) e extrusão (SCHELLLINE et al., 2003; CHUAH et al., 2004; KANAMURA et al., 2012). Brandão (2010), Schellline et al. (2003) e Kanamura et al. (2012) relataram morte súbita de alguns animais durante seus experimentos.

A composição química da esfera do α -TCP-i é semelhante a hidroxiapatita biológica, sendo bioquimicamente inerte (SANTOS et al., 2002). O α -TCP foi desenvolvido e avaliado *in vitro* por Santos et al. (2002) e experimentado como implante intraocular em coelhos eviscerados por Oriá et al. em 2006, onde se comportou de maneira inerte e não integrável. O implante integrável proporciona adequada motilidade ocular e posterior acoplamento da prótese (YOON et al., 2008). A integração dos tecidos ao implante oftálmico depende de fatores como o biomaterial utilizado e suas características físicas, químicas e biológicas (JORDAN et al., 2002; MIGLIORI, 2002), tamanho e quantidade de poros, tipo do material utilizado como envoltório e a reação do tecido hospedeiro (RUBIN et al., 1994). Devido a infiltração de tecido fibrovascular nos canais de interconexão, o implante pode ser caracterizado como integrável.

A avaliação histopatológica da cápsula que envolvia as esferas do α -TCP-i revelou intensa reação inflamatória nos primeiros 15 dias da inserção do implante. De acordo com Molteni et al. (1973) e Schelline et al. (2003) é comum a presença de inflamação ao longo de algumas semanas de pós-operatório.

Yeatts et al. (2002) ao avaliarem a hidroxiapatita em pasta em cavidade anoftálmica de coelhos, notaram a presença de células gigantes do tipo corpo estranho, assim como mínima reação inflamatória após três meses da implantação. Neste estudo observou-se presença células gigantes do tipo corpo estranho até 45 dias da inserção da esfera, e reação inflamatória mínima aos 90 dias.

Toft et al. (2010) descreveram a presença de inflamação mista com acúmulo de linfócitos, histiócitos e granulócitos após mais de seis meses da implantação em cavidades anoftálmicas que sofreram remoção de implantes diversos. Neste trabalho, visibilizou-se intenso infiltrado inflamatório misto apenas no período inicial (15 dias), com diminuição gradual da resposta inflamatória, a qual estava ausente aos 180 dias. Estes achados assemelham-se com os encontrados por Brandão et al. (2012) ao avaliarem cones de biovidro e biocerâmica em coelhos submetidos a evisceração.

De acordo com Knabe et al. (2000) a absorção dos cimentos de fosfato de cálcio não está bem documentada na literatura. As absorções pontuais das esferas do α -TCP-i notadas ao longo do período inflamatório, justificam-se, uma vez que os fosfatos de cálcio são solúveis em meio com pH baixo (ARAUJO; SANTOS-FILHO, 2008) e durante o processo inflamatório ocorre acidificação do pH fisiológico (MALAMED, 2006; VISCONTI, 2010). Fato observado até os 90 dias, onde existia infiltrado inflamatório, sendo aos 180 dias notado completo preenchimento das regiões absorvidas da esfera.

O implante apresentou características desejáveis como resistência e canais que permitiram a infiltração de tecido fibrovascular do hospedeiro, além de custo baixo e fácil confecção. Cabe ressaltar que estudos adicionais para a inserção do sistema de pega e prótese ocular serão necessários, bem como o emprego de modificações estruturais na superfície do implante, notadamente a criação adicional de macroporos de superfície, valendo-se para tal de tecnologias já conhecidas para o processamento de matérias cerâmicas.

6. CONCLUSÕES

O implante esférico do α -TCP-i em órbita de coelhos mostrou-se biocompatível, inerte e integrável.

Os canais de interconexão com 1,2 mm permitiram adequada infiltração de tecido fibrovascular sem comprometer a resistência do implante.

Os macroporos criados durante o período inflamatório foram relevantes para melhor integração do tecido orbital com a esfera.

7. REFERÊNCIAS ²⁵

AMATO, M. M.; BLAYDON, S. M.; SCRIBBICK JR, F. W.; BELDEN, C. J.; SHORE, J. W.; NEUHAUS, R. W.; KELLEY, P. S.; HOLCK, D. E. E. Use of bioglass for orbital volume augmentation in enophthalmos: a rabbit model (*Oryctolagus cuniculus*). **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 19, n. 6, p. 455-465, 2003.

ARAUJO, T. S.; SANTOS-FILHO, J. B. A hidroxiapatita e o cromo. In: _____. **Hidroxiapatita pura e dopada com Cr³⁺**. 2008. p. 267-269.

ARVO. **Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Visual Research**. Disponível em: <http://www.cobea.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=102&Itemid=119>. Acesso em: 20 dez 2012.

AZEVEDO, V. V. C.; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; COSTA, A. C. F. M. Materiais cerâmicos utilizados para implantes. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, Campina Grande, v. 2.3, p. 35-42, 2007.

BERTOL, L. S.; ESCOBAR, C. F.; KINDLEIN JÚNIOR, W. Projeto, fabricação e avaliação de implantes craniofaciais personalizados: proposta de utilização de materiais combinados. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, Campinas, v. 26, n. 2, p. 79-89, 2010.

BLÁZQUEZ, G. J. P.; DÍAZ, L. A.; BARRERA, J. B.; CARDIN, J. B.; GUERRA, J. A. E. Implante ocular de plascol liso em la cirugía extrativa del bulbo ocular. **Revista Cubana de Oftalmología**, v. 8, n. 2, 1995.

BRANDÃO, S. M. **Análise da biocompatibilidade de cones de biovidro e biovitrocerâmico em cavidade eviscerada de coelho**. 2010. 126p. Dissertação (Mestrado em Bases Gerais da Cirurgia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2010.

BRANDÃO, S. M.; SCHELLINI, S. A.; MORAES, A. D.; PADOVANI, C. R.; PELLIZZON, C. H.; PEITL, O.; ZANOTTO, E. D. Biocompatibility analysis of bioglass® 45S5 and biosilicate® implants in the rabbit eviscerated socket. **Orbit**, Amsterdam, v. 3, n. 31, p. 143-149, 2012.

²⁵ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 23 p.

BRIGHTMAN, A. H.; MAGRANE, W. G.; HUFF, R. W.; HELPER, L.C. Intraocular Prosthesis in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Chicago, v.13, n. 4, p. 481-485, 1977.

CARRODÉGUAS, R. G.; MONDÉJAR, S. P.; dos SANTOS, L. A.; SILVA RIGO, E. C.; BOSCHI, A. O. Cimentos de fosfato cálcio. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, Brasília, v. 2, n. 10, p. 30-32, 1999.

CHUAH, C. T.; CHEE, S. P.; FONG, K. S.; POR, Y. M.; CHOO, C. T.; LUU, C.; SEAH, L. L. Integrated hydroxyapatite implant and non-integrated implants in enucleated Asian patients. **Annals of the Academy of Medicine Singapore**, Singapore, v. 33, p. 477-483, 2004.

CHEN, Y.; CUI, H. High density porous polyethylene material (Medpor) as an unwrapped orbital implant. **Journal of Zhejiang University SCIENCE**, Hangzhou, v. 7, n. 8, p. 679-682, 2006.

CHEN, Y.; CUI, H. Amniotic membrane transplantation for porous sphere orbital implant exposure. **Journal of Zhejiang University SCIENCE**, Hangzhou, v. 8, n. 9, p. 616-619, 2007.

CHRISTMAS, N. J.; GORDON, C. D.; MURRAY, T. G.; TSE, D.; JOHNSON, T.; GARONZIK, S.; O'BRIEN, J. M. Intraorbital implants after enucleation an their complication: a 10-year review. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 116, n. 9, p. 1199-1203, 1998.

CUI, H.; LI, H. Effect of basic fibroblast growth factor (bFGF) on the treatment of exposure of the orbital implants. **Journal of Zhejiang University SCIENCE**, Hangzhou, v. 8, n. 9, p. 620-625, 2007.

COOK, C. S.; PEIFFER, R. L. In: **Ophthalmology in small animal practice. The Compendium collection**. Veterinary Learning Systems: New Jersey, 1996. p. 277.

CUSTER, P. L. Enucleation: Past, Present, and Future. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 16, n. 5. p. 316-321, 2000.

CUSTER, P. L.; TRINKAUS, K. M.; FORNOFF, J. Comparative motility of hidroxiapatite and alloplastic enucleation implants. **Ophthalmology**, Stanford, v. 106, n. 3, p. 513-516, 1999.

CUSTER, P. L.; REISTAD, C. E. Enucleation of blind, painful eyes. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 16, n. 5, p. 326-329, 2000.

CUSTER, P. L.; KENNEDY, R. H.; WOOG, J. J.; KALTREIDER, S. A.; MEYER, D. R. Orbital implants in enucleation surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology. **Ophthalmology**, Stanford, v. 110, n. 10, p. 2054-2061, 2003.

FERRAZ, L. C. B.; SCHELLINI, S. A.; WLUDARSKI, S. L.; PADOVANI, C. R. Implantes de polietileno gel e poroso em cavidade anoftálmica de coelhos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 69, n. 3, p. 305-308, 2006.

HEDLUND, C. S. Cirurgia do olho. In: FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C. S.; JOHNSON, A. L.; SCHULZ, K. S.; SEIM, H. B.; WILLARD, M. D.; BAHR, A.; CARROLL, G. L. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 267-269.

GAYRE, G. S.; DEBACKER, C.; LIPHAM, W.; TAWFIK, H. A.; HOLCK, D.; DUTTON, J. J. Bovine pericardium as a wrapping for orbital implants. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 17, n. 5, p. 381-387, 2001.

GUPTA, M.; PURI, P.; RENNIE, I. G. Use of bovine pericardium as a wrapping material for hydroxyapatite orbital implants. **The British journal of ophthalmology**, London, v. 86, p. 288-289, 2002.

GUILLINTA, P.; VASANI, S. N.; GRANET, D. B.; KIKKAWA, D. O. Prosthetic motility in pegged versus unpegged integrated porous orbital implants. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 19, n. 2, p. 119-122, 2003.

HAMOR, R. E.; ROBERTS, S. M.; SEVERIN, G. A. Use of orbital implants after enucleation in dogs, horses, and cats: 161 cases (1980-1990). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 203, n. 5, p. 701-706, 1993.

HAMOR, R. E.; WHITLEY, R. D.; MCLAUGHLIN, S. A.; LINDLEY, D.M.; ALBERT, R.A. Intraocular silicone prostheses in dogs: A review of the literature and 50 new cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Chicago, v. 30, p. 66-69, 1994.

HEWES, C. A.; KEOUGHAN, G. C.; GUTIERREZ-NIBEYRO, S. Standing enucleation in the horse: A report of 5 cases. **Canadian Veterinary Journal**, Ontario, v. 48, p. 512-514, 2007.

HICKS, C. R.; MORRISON, D.; LOU, X.; CRAWFORD, G. J.; GADJATSY, A.; CONSTABLE, I. J. Orbital implants: potential new directions. **Expert review of medical devices**, London, v. 6, n. 3, p. 805-815, 2006.

HINTSCHICH, C. Periocular plastic surgery. **Deutsches Arzteblatt International**, Cologne, v. 107, n. 9, p. 141-6, 2010.

GROSSBLATT, N. Guide to the Care and Use of Laboratory Animals. **The National Academies Press**, Washington, 1996.

JORDAN, D. R.; BAWAZZER, A. Experience with 120 synthetic hydroxyapatite implants (FCI3). **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.17, n.3, p.184-190, 2001.

JORDAN, D. R.; GILBERG, S.; BAWAZZER, A. Coralline hydroxyapatite orbital implant (Bio-Eye): Experience with 158 Patients. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 20, n. 1, p. 69-74, 2004b.

JORDAN, D. R.; HWANG, I.; McEACHREN, T.; BROWNSTEIN, S.; GILBERG, S.; GRAHOVAC, S.; MAWN, L. Brazilian hydroxyapatite implant. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 16, n. 5, p. 363-369, 2000a.

JORDAN, D. R.; BROWNSTEIN, S.; GILBERG, S.; MATTHEW, B.; MAWN, L.; KHOURI, L. Investigation of bioresorbable orbital implant. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 18, n. 5, p. 324-348, 2002.

JORDAN, D. R.; GILBERG, S.; MAWN, L. A. The bioceramic orbital implants. Experience with 107 implants. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.19, n. 2, p. 128-135, 2003.

JORDAN, D. R.; BROWNSTEIN, S.; FARAJI, H. Clinicopathologic analysis of 15 explanted hydroxyapatite implants. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 20, n. 4, p. 285-290, 2004a.

JORDAN, D. R.; MAWN, L. A.; BROWNSTEIN, S.; McEACHREN, T. M.; GILBERG, S. M.; HILL, V.; GRAHOVAC, S. Z.; ADENIS, J. P. The bioceramic orbital implant: A new generation of porous implants. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 16, n. 5, p. 347-355, 2000b.

KANAMURA, M. S.; PADOVANI, C. R.; PEREIRA, E. J.; MAMPRIM, M. J.; SCHELLINI, S. A. Estudo comparativo entre as esferas de silicone gelatinosas e rígidas em cavidade eviscerada de coelho. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, São Paulo, v. 3, n. 75, p.197-201, 2012.

KARCIOGLU, Z. A.; AL-MESFER, S. A.; MULLANEY, P. B. Porous polyethylene orbital implant in patients with retinoblastoma. **Ophthalmology**, Stanford, v. 105, n. 7, p. 1311-1316, 1998.

KAWAI, S.; SUZUKI, T.; KAWAI, K. Mobility of hydroxyapatite orbital implant covered with autologous sclera. **Japanese Journal of Ophthalmology**, Tokyo, v. 44, p. 68-74, 2000.

KNABE, C.; DRIESSENS, F. C.; PLANELL, J. A.; GILDENHAAR, R.; BERGER, G.; REIF, D.; FITZNER, R.; RADLANSKI, R. J.; GROSS, U. Evaluation of calcium phosphates and experimental calcium phosphate bone cements using osteogenic cultures. **Journal of Biomedical Materials Research**, United States, v. 3, n. 52, p. 30-36, 2003.

KOCH, S. A. Intraocular prosthesis in the dog and cat: the failures. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 179, n. 9, p. 883-885, 1981.

KUNDU, B.; SINHA, M. K.; BASU, D. Development of bio-active integrated ocular implant for anophthalmic human patients. **Trends in Biomaterials & Artificial Organs**, India, v. 16, n. 1, p. 1-4, 2002.

KUNDU, B.; SINHA, M. K.; MITRA, S.; BASU, D. Synthetic hydroxyapatite-based integrated orbital implants: A human pilot trial. **Indian Journal of Ophthalmology**, Bombay, v. 53, p. 235-241, 2005.

LI, T.; SHEN, J.; DUFFY, M. T. Exposure rates of wrapped and unwrapped orbital implants following enucleation. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 17, n. 6, p. 431-435, 2001.

LIN, C.; CHUN-KIM, H. U.; CHEN-HSUAN, L. I. U.; LIH-SENG, Y. E. H. Surgical outcome and ocular complications of evisceration and intraocular prosthesis implantation in dogs with end stage glaucoma: a review of 20 cases. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, Tokyo, v. 8, n. 69, p. 847-850, 2007.

LLOYD, A. W.; FARAGHER, R. G. E.; DENYER, S. P. Ocular biomaterials and implants. **Biomaterials**, Nova York, v. 22, n. 8, p. 769-785, 2001.

MARUKAWA, K; UEKI, K.; OKABE, K.; NAKAGAWA, K.; YAMAMOTO, E. Use of self-setting α -tricalcium phosphate for maxillary sinus augmentation in rabbit. **Clinical Oral Implants Research**, Copenhagen, v. 22, p. 606-612, 2010.

MALAMED, S. F. Estruturas Neurofisiología. In: _____. **Manual de anestesia local**. Madrid: Elsevier, 2006. p. 16.

MALET, T.; SPERA, C. A.; ALVES, A. P. X. Avaliação de um novo implante intra-orbitário: resultados preliminares. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, São Paulo, v. 66, p. 51-56, 2003.

MCLAUGHLIN, S. A.; RAMSEY, D. T.; LINDLEY, D. M.; GILGER, B. C.; GERDING, P. A.; WHITLEY, R. D. Intraocular silicone prosthesis implantation in eyes of dogs and a cat with intraocular neoplasia: nine cases (1983-1994). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 207, n. 11, p. 1441-1443, 1995.

MILLER, P. E. Orbit. In: SLATER, D. H. 4. ed. **Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology**. Philadelphia: Saunders, 2008. p. 365-373.

MOLTENO, A. C. B.; VAN RENSBERG, J. H. J.; VAN ROOYEN, B.; ANCKER, E. "Physiological" orbital implant. **The British journal of ophthalmology**, London, v. 57, n. 615, 1973.

MOSHFEGHI, D. M.; MOSHFEGHI, A. A.; FINGER, P. T. Enucleation. Survey of **Ophthalmology**, Philadelphia, v. 44, n. 4, p. 277-301, 2000.

MIGLIORI, M. E. Enucleation versus evisceration. **Current Opinion in Ophthalmology**, Philadelphia, v. 13, p. 298-302, 2002.

MOURA, E. M.; VIEIRA, G. S. S. Uso do implante esférico Medpor®: análise de 61 cirurgias orbitárias. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, São Paulo, v. 1, n. 70, p. 7-12, 2007.

NAKADATE, M.; AMIZUKA, N.; LI, M.; FREITAS, P. H. L.; ODA, K.; NOMURA, S.; UOSHIMA, K.; MAEDA, T. Histological Evaluation on Bone Regeneration of Dental Implant Placement Sites Grafted With a Self-Setting α -Tricalcium Phosphate Cement. **Microscopy Research and Technique**, New York, v. 71, p. 93-104, 2008.

NASISSE, M. P.; van EE, R. T.; MUNGER, R. J.; DAVIDSON, M. G. Use of methyl methacrylate orbital prostheses in dogs and cats: 78 cases (1980-1986). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 192, n. 4, p. 539-542, 1988.

NAVARRO, R. S. Implantes orbitarios. **Revista Franja Visual**, v. 12, n. 63, p. 6-10, 2002.

ORIÁ, A.P.; NETO, F. A.; LAUS, J. L.; dos SANTOS, L. A.; PIZA, E. T.; BRUNELLI, A. T.; NISHIMORI, C. T.; de Souza, A. L. Evaluation of a double-setting α -tricalcium phosphate cement in eviscerated rabbit eyes. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 22, n. 2, p. 126-130, 2006.

PHAN, L. T.; HWANG, T. N.; MCCULLEY, T. J. Evisceration in the modern age. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, Mumbai, v. 19, n. 1, p. 24-33, 2012.

PARK, Y. G.; PAIK, J. S.; YANG, S. W. The results of evisceration with primary porous implant placement in patients with endophthalmitis. **Korean Journal of Ophthalmology**, Seoul, v. 24, n. 5, p. 279-283, 2010.

RAHAL, S. C.; SCHELLINI, S. A.; MARQUES, M. E. A.; RANZANI, J. J. T. Emprego de prótese intra-ocular de resina acrílica. Estudo experimental em ratos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 37, n. 4, 2000.

REAL R. P.; OOMS, E.; WOLKE, J. G.; VALLET-REGÍ, M.; JANSEN, J. A. In vivo bone response to porous calcium phosphate cement. **Journal of Biomedical Materials Research. Part A**, United States, p. 30-36, 2003.

RUBIN, P. A. D.; POPHAM, J. K.; BILYK, J. R.; SHORE, J. W. Comparison of fibrovascular ingrowth into hydroxyapatite and porous polyethylene orbital implants. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 10, n. 2, p. 96-103, 1994.

SANTOS, L. A. dos. **Desenvolvimento de cimento de fosfato de cálcio reforçado por fibras pra o uso na área médico-odontológica**. 2002. 275p. Tese (Doutorado em engenharia de biomateriais) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.

SANTOS, L. A.; CARRODÉGUAS, R. G.; ROGERO, S. O.; HIGA, O. Z.; BOSCHI, A. O.; DE ARRUDA, A. C. Alpha-tricalcium phosphate cement: "in vitro" cytotoxicity. **Biomaterials**, v. 9, n. 23, p. 2035-2041, 2002.

SBCAL. **Princípios éticos**. Disponível em: <http://www.cobea.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=102&Itemid=119>. Acesso em: 20 dez 2012.

SCHELLINI, S. A.; HOYAMA, E.; PADOVANI, C. R.; FERREIRA, V. L. R.; ROÇA, R. Complicações com o uso de esferas não integráveis e integráveis na reconstrução da cavidade anoftálmica. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 63, n. 3, p. 175-178, 2000.

SCHELLINI, S. A.; MARQUES, M. E.; PADOVANI, C. R.; TAGA, E. M.; ROSSA, R. Comparison of synthetic hydroxyapatite and porous polyethylene implants in eviscerated rabbit eyes. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 19, n. 2, p. 136-139, 2003.

SCHELLINI, S. A.; ICHIDA, F. K.; PADOVANI, C. R. Extrusão dos implantes em portadores de cavidade anoftálmica. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, São Paulo, v. 5, n. 70, p. 752-755, 2007.

STRIKER. **MEDPOR Oculoplastic Implants**. Disponível em: <http://www.stryker.com/stellent/groups/public/documents/web_prod/141936.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2012.

SU, G. W.; YEN, M. T. Current trends in managing the anophthalmic socket after primary enucleation and evisceration. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 20, n. 4, p. 274-280, 2004.

SHIELDS, C. L.; SHIELDS, J. A.; de POTTER, P.; SINGH, A. D. Problems with the hydroxyapatite orbital implant: experience with 250 consecutive cases. **The British Journal of Ophthalmology**, London, v. 78, p. 702-706, 1994.

SPIESS, B. M. Diseases and Surgery of the Canine Orbit. In: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**. 4. ed. v. 2. Iowa: Blackwell Publishing Ltd, 2007. p. 539-562.

STADES, F. C.; BOEVÉ, M. H.; NEUMANN, W.; WYMAN, M. Estruturas orbitárias e periorbitárias. In: _____. **Fundamentos da Oftalmologia Veterinária**. São Paulo: Manole, 1999. p. 49-53.

TIMOTHY, N. H.; FREILICH, D. E.; LINBERG, J. V. Evisceration versus enucleation from the ocularist's perspective. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v. 19, n. 6, p. 417-420, 2003.

TOFT, P. B.; RASMUSSEN, M. L.; PRAUSE, J. U. One-stage explant-implant procedure of exposed porous orbital implants. **Acta ophthalmologica**, Oxford, v. 3, n. 90, p. 210-214, 2010.

VERMA, S. B. Multiple apocrine hidrocystomas: a confusing clinical diagnosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 85, p. 260-263, 2010.

VISCONTI, R. P. dos. **Eficácia anestésica da mepivacaína e da lidocaína no bloqueio mandibular em molares inferiores com pulpite irreversível**. 2010. 88p. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

VISWANATHAN, P.; SAGOO, M. S.; OLVER, J. M. UK national survey of enucleation, evisceration and orbital implant trends. **The British Journal of Ophthalmology**, London, v. 91, p. 616-619, 2007.

WEICHSLER, N. Exame do olho e anexos. In: HERRERA, D. **Oftalmologia clínica em animais de companhia**. São Paulo: MedVet, 2008. p. 31-48.

YEATTS, R. P.; GRIM, W.; STANTON, C.; CURRY, C. Injectable hydroxyapatite paste as an option for ocular implantation after evisceration. **Ophthalmology**, Stanford, v. 109, n. 11, p. 2123-2128, 2002.

YI, N. A.; PARK, S. A.; JEONG, M. B.; KIM, W. T.; KIM, S. E.; KIM, J. Y.; CHAE, J. M.; JANG, K. J.; SEONG, J. K.; SEO, K. M. Comparison of orbital prosthesis motility following enucleation or evisceration with sclerotomy with or without a motility coupling post in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v. 3, n. 12, p. 139–151, 2009.

YOON, J. S.; LEW, H.; KIM, S. J.; LEE, S. Y. Exposure Rate of Hydroxyapatite Orbital Implants A 15-Year Experience of 802 Cases. **Ophthalmology**, Stanford, v. 115, n. 3, p. 566-572, 2008.