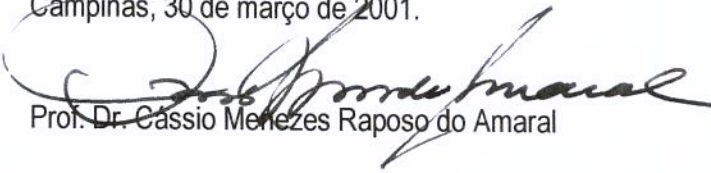


EVÂNIA CURVELO HORA

Este exemplar corresponde à versão final da
Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Cirurgia da FCM/UNICAMP, para
obtenção do título de Mestre em Cirurgia da Médica,
EVÂNIA CURVELO HORA.

Campinas, 30 de março de 2001.


Prof. Dr. Cassio Menezes Raposo do Amaral

**ESTUDO DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS E REAÇÃO TISSULAR
LOCAL EM ANIMAIS SUBMETIDOS A IMPLANTE SUBCUTÂNEO
DE SILICONA GEL, ELASTÔMERO LISO E TEXTURIZADO**

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNICAMP

2001

EVÂNIA CURVELO HORA

**ESTUDO DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS E REAÇÃO TISSULAR
LOCAL EM ANIMAIS SUBMETIDOS A IMPLANTE SUBCUTÂNEO
DE SILICONA GEL, ELASTÔMERO LISO E TEXTURIZADO**

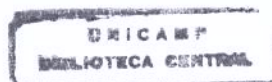
Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Cirurgia.

ORIENTADOR : Prof. Dr. CASSIO MENEZES RAPOSO DO AMARAL

UNICAMP

2001

iii



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	TI/UNICAMP
	H78e
V.	Ex.
TOMBO BC	44922
PROC.	16-39210-1
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	26/06/01
N.º CPD	

CM00157800-4

Hora, Evânia Curvelo

H78e

Estudo dos gânglios linfáticos e reação tissular local em animais submetidos a implante subcutâneo de silicona gel, elastômero liso e texturizado / Evânia Curvelo Hora. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Cassio Menezes Raposo do Amaral

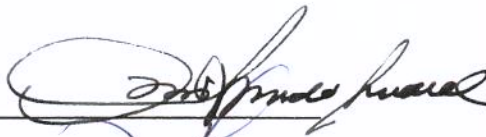
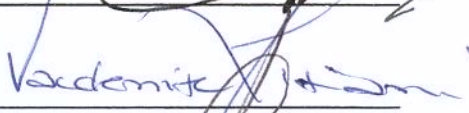
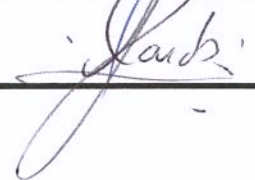
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Silicones. I. Cassio Raposo do Amaral II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ORIENTADOR: Prof. Dr. CASSIO MENEZES RAPOSO DO AMARAL

MEMBROS:

1. CASSIO RAPOSO DO AMARAL 
2. VALDENIZE TIZIANI 
3. LUIZ ANTONIO ARHAYDE CARDOS 

**Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas.**

DATA: 30/03/2001

Dedicatória

À memória de minha Mãe, cujo exemplo de mulher se mantém vivo em minha vida.

A meus Pais e Irmãos, que me fazem crer no amor incondicional. Obrigada pela alegria, entusiasmo constante e inestimável apoio que vocês dão a minha vida.

Agradecimentos

- ∞ Ao Professor Doutor Cassio Menezes Raposo do Amaral, exemplo de simplicidade, confiança, profissionalismo e pessoa humana, pela orientação, incentivo, compreensão e amizade. Agradeço a honra e o privilégio de tê-lo como orientador.
- ∞ À Professora Doutora Maria Letícia Cintra, exemplo de competência, dedicação e generosidade, pelo apoio e inestimável orientação na realização desta pesquisa.
- ∞ À Subcomissão de Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia da Universidade Estadual de Campinas por ter-me possibilitado a oportunidade de cursar a pós-graduação.
- ∞ Ao Professor Doutor Luís Alberto Magna, pela colaboração na realização da análise estatística e orientação na interpretação dos resultados.
- ∞ À Professora Doutora Inês Valéria Yoshida, do Instituto de Química da UNICAMP, pela colaboração na análise das siliconas e orientação sobre os dados obtidos.
- ∞ À Doutora Valdenize Tiziani, pelo apoio, orientação e por ter me despertado para esta pesquisa, por intermédio de seu primoroso trabalho realizado sobre as siliconas.
- ∞ Ao Centro de Bioterismo da UNICAMP, pelo fornecimento dos animais.

- ∞ Ao Laboratório de Virologia e Controle de Qualidade Sanitária do Centro de Bioterismo da UNICAMP, em especial, ao Biólogo Rovilson Gilioli, pela colaboração na realização e interpretação do controle sanitário dos animais.
- ∞ Ao Departamento de Anatomia Patológica pela permissão e viabilização na confecção e análise do material estudado, em especial, ao técnico Ismael Vêncio pela atenção, paciência, dedicação e inestimável esmero na preparação histológica do material.
- ∞ À secretária da Pós- Graduação Marisa Monteiro Mantovani, pelo apoio e orientação na realização do curso de Pós-graduação.
- ∞ À SILIMED, pela cessão dos implantes de silicona.
- ∞ À SOBRAPAR – Sociedade Brasileira de Pesquisa e Assistência para Reabilitação Crânio Facial, pelos recursos na manutenção dos animais, entre outros, fundamentais na viabilização desta pesquisa.
- ∞ Aos funcionários da SOBRAPAR, pela atenção e respeito creditados a esta pesquisa.
- ∞ Aos meus queridos, generosos e leais amigos que fizeram e fazem parte de minha história de vida, pelo apoio, companheirismo e ensinamentos compartilhados dia após dia.
- ∞ A todos aqueles que mesmo não tendo sido citados, contribuíram de alguma forma para que este trabalho se efetivasse.

Sumário

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	xiii
LISTA DE TABELAS	xvii
LISTA DE FIGURAS.....	xix
LISTA DE GRÁFICOS	xxi
LISTA DE QUADROS.....	xxiii
RESUMO.....	xxv
1. INTRODUÇÃO	29
2. OBJETIVOS	41
3. MATERIAL E MÉTODO	45
3.1. ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO	47
3.2. SILICONAS	47
3.3. IDENTIFICAÇÃO E SEPARAÇÃO ALEATÓRIA DOS ANIMAIS	55
3.4. CONDIÇÕES DE MANUTENÇÃO DOS ANIMAIS.....	56
3.5. CONTROLE SANITÁRIO DOS ANIMAIS	57
3.6. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	59
3.6.1. Preparo e anestesia dos animais	59
3.6.2. Injeção da silicona gel.....	59
3.6.3. Implante das siliconas elastômeros.....	60
3.6.4. Injeção de Água destilada	61
3.6.5. Procedimento das Necropsias	61

3.7. TÉCNICAS DE FIXAÇÃO E PREPARAÇÃO HISTOLÓGICA.....	62
3.8. ANÁLISE QUALITATIVA DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS POR MICROSCOPIA ÓPTICA	63
3.9. ESTUDO MORFOMÉTRICO COMPUTADORIZADO DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS	64
3.10. ANÁLISE QUANTITATIVA DAS FIBRAS COLÁGENAS.....	66
3.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	68
4. RESULTADOS.....	71
4.1. MACROSCOPIA	73
4.2. ANÁLISE QUALITATIVA DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS POR MICROSCOPIA ÓPTICA	73
4.3. ANÁLISE DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS POR MORFOMETRIA COMPUTADORIZADA.....	78
4.4. ANÁLISE QUANTITATIVA DAS FIBRAS COLÁGENAS.....	79
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	87
6. SUMMARY	99
7. CONCLUSÕES.....	103
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
9. BIBLIOGRAFIA DAS NORMATIZAÇÕES.....	121
10. ANEXOS	125

Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Ac	Ácido
CEMIB	Centro de bioterismo da UNICAMP
Cm	Centímetro
°C	Grau centígrado
CO₂	Gás carbônico
CH₃	Metil
(CH₃)₂SiO	Dimetilsiloxane
DP	Desvio-padrão
EDIM/IDIR	Rotavírus
F	Fischer Sneder
FDA	Food and Drug Administration
FMA	Solução composta por: Formaldeído a 40% _____ 100ml Cloreto de Mercúrio _____ 20g Ac. Acético Glacial _____ 30ml Água destilada _____ até perfazer 1.000ml.
G	Gramma
GL	Grau de liberdade
H1	Vírus Toolan H-1

H₂O	Água
KBr	Brometo de Potássio
KRV	Vírus Kilhan do rato
KS	Kontron Elektronik Imaging System
LCM	Vírus da coriomeningite linfocítica
MI	Mililitro
MVM	Vírus minuto do camundongo
N	Amostra
n^o	Número
O	Elemento oxigênio
P	Significância
PDMS	Polidimetilsiloxano
PVM	Vírus da pneumonia do camundongo
QM	Quadrado médio
RCV/SDAV	Coronavírus do rato
REO 3	Reovírus tipo 3
ROPV	Parvovírus órfão de roedores
Si	Elemento silício
Si (CH₃)₂	Dimetil-Silício

SiO₂	Dióxido de silício
Si-O-Si	Cadeia Silício-Oxigênio
SI-C	Cadeia Silício-Carbono
SOBRAPAR	Sociedade Brasileira de Pesquisa e Assistência para Reabilitação Crânio Facial
SPF	Specific Pathogen Free
SQ	Soma dos quadrados
TEMV-GD VII	Vírus da encefalomielite de Theiler
TGA	Análise termogravimétrica
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
%	Porcentagem
*	Caracteriza valor significativo
α	Nível de significância

Lista de Tabelas

<i>Tabela 1 - Distribuição dos gânglios linfáticos, segundo o tratamento utilizado. Campinas, 2000.</i>	<i>74</i>
<i>Tabela 2 - Análise de variância dos gânglios linfáticos. Campinas, 2000.</i>	<i>78</i>
<i>Tabela 3 – Resultado da análise das medidas dos gânglios, segundo o tempo e o tipo de tratamento. Campinas, 2000.</i>	<i>79</i>
<i>Tabela 4– Análise de variância da quantidade de fibras colágenas presentes nas cápsulas ao redor dos implantes. Campinas, 2000.</i>	<i>80</i>
<i>Tabela 5 – Resultado da análise da quantidade das fibras colágenas, segundo o tempo de observação. Campinas, 2000.</i>	<i>81</i>
<i>Tabela 6 – Resultado da análise da quantidade das fibras colágenas, segundo o local do implante. Campinas, 2000.</i>	<i>81</i>
<i>Tabela 7 – Resultado da interação entre o tempo e a localização do implante.</i>	<i>82</i>
<i>Tabela 8 - Contagem das fibras colágenas da cápsula ao redor do implante pela microscopia com luz polarizante. Campinas, 2000.</i>	<i>134</i>

Lista de Figuras

<i>Figura 1 - Implantes de silicone utilizados na pesquisa. Da esquerda para direita: gel (no interior do implante), elastômero liso, elastômero texturizado.</i>	<i>48</i>
<i>Figura 2 - Espectroscopia vibracional por infravermelho do gel de silicone</i>	<i>49</i>
<i>Figura 3 - Espectro Raman do invólucro liso</i>	<i>50</i>
<i>Figura 4 - Espectro Raman do invólucro texturizado</i>	<i>50</i>
<i>Figura 5 - Análise termogravimétrica da silicone gel</i>	<i>51</i>
<i>Figura 6 - Análise termogravimétrica do invólucro liso</i>	<i>52</i>
<i>Figura 7 - Análise termogravimétrica do invólucro texturizado</i>	<i>52</i>
<i>Figura 8 - Microscopia eletrônica de varredura do invólucro liso</i>	<i>53</i>
<i>Figura 9 - Microscopia eletrônica de varredura do invólucro texturizado</i>	<i>54</i>
<i>Figura 10 - Superfície do invólucro liso com presença de cálcio</i>	<i>55</i>
<i>Figura 11 - Seringa utilizada para injeção subcutânea do gel</i>	<i>60</i>
<i>Figura 12 - Visão panorâmica do KS 300</i>	<i>64</i>
<i>Figura 13 - Aquisição da imagem pelo KS 300</i>	<i>65</i>
<i>Figura 14 - Área selecionada para medida, correspondente a um gânglio linfático</i>	<i>65</i>
<i>Figura 15 - Medida automática da área selecionada</i>	<i>66</i>
<i>Figura 16 - Visão da objetiva de ciclóides</i>	<i>67</i>
<i>Figura 17 - Aplicação da objetiva de ciclóides em cápsula ao redor de implante (aumento original x 40)</i>	<i>68</i>
<i>Figura 18 – Glânglios linfáticos regionais ao 30 dias, após o tratamento dos animais. A – Grupo controle fossa axilar direita; B – Gel de silicone, fossa axilar direita; C – Elastômero liso, fossa axilar direita; D - Elastômero texturizado, fossa inguinal esquerda (H&E, aumento original x 10)</i>	<i>75</i>
<i>Figura 19 - Glânglios linfáticos regionais aos 90 dias, após o tratamento dos animais. A – Grupo controle fossa axilar direita; B – Gel de silicone, fossa axilar esquerda; C –</i>	

<i>Elastômero liso, fossa axilar esquerda; D - Elastômero texturizado, fossa inguinal esquerda (H&E, aumento original x 10).</i>	76
<i>Figura 20 - Glânglios linfáticos regionais aos 180 dias, após o tratamento dos animais. A – Grupo controle fossa axilar direita; B – Gel de silicona, fossa axilar esquerda; C – Elastômero liso, fossa axilar direita; D - Elastômero texturizado, fossa axilar direita (H&E, aumento original x 10).</i>	77
<i>Figura 21 – Panorâmica do corte da pele sob luz polarizada, observando-se: epiderme (1); derme (2) e seus anexos; na profundidade a cápsula de tecido conjuntivo (3) e o espaço que era ocupado pela prótese (4) (Sirius Red, aumento original x 2,5, pele abdominal, 90 dias pós injeção de silicona gel).</i>	83
<i>Figura 22 – Cápsula envolvente à prótese sob luz polarizada. À direita está a face correspondente à borda lumenal. A – 30 dias após o tratamento: B – 90 dias após o tratamento: C – 180 dias após o tratamento (Sirius Red, aumento original x 40, pele abdominal).</i>	84
<i>Figura 23 - Cápsula envolvente à prótese texturizada sob luz polarizada. À direita está a face correspondente à borda lumenal. A – 30 dias após o tratamento: B – 90 dia após o tratamento: C – 180 dias após o tratamento (Sirius Red, aumento original x 40, pele dorso).</i>	85

Lista de Gráficos

<i>Gráfico 1 - Resultado da interação entre tempo e localização do implante. Campinas, 2000.</i>	<i>82</i>
---	-----------

Lista de Quadros

<i>Quadro 1 - Distribuição de peso e idade dos animais.</i>	<i>127</i>
<i>Quadro 2- Medidas das áreas dos gânglios linfáticos em milímetros por morfometria computadorizada.</i>	<i>129</i>

Resumo

As siliconas são biomateriais empregados na confecção de implantes utilizados em diversas especialidades médicas; são polímeros que se apresentam em três formas básicas: líquida, gel e elastômero e diferem entre si pelo comprimento e grau de reticulação das cadeias de polidimetilsiloxane. Seu uso é controverso, pois está relacionado a diversas reações orgânicas, dentre elas a linfadenopatia e formação de contratura capsular. O estudo foi realizado com a finalidade de se detectar alterações histológicas dos gânglios linfáticos axilares e inguinais sugestivas de reação aos implantes de silicona gel, elastômero liso e texturizado por meio da medida da área dos gânglios por morfometria computadorizada, e microscopia óptica comum e também comparar a reação tissular local aos mesmos implantes pela quantificação das fibras colágenas presentes na cápsula formada ao redor dos implantes. Para isso foram utilizados 63 ratos *wistar* divididos em quatro grupos: 15 para o gel, 15 para o elastômero liso, 15 para o texturizado, 15 para o grupo controle e 3 para o controle sanitário. As siliconas foram implantadas subcutaneamente no dorso e abdome dos animais e os períodos de observação foram 30, 90 e 180 dias. Foram adotados coloração HE para os gânglios linfáticos e *Sirius Red* para a cápsula. A análise estatística aplicada foi o modelo fatorial de análise de variância. Não se encontraram alterações histológicas nos gânglios linfáticos dos animais em estudo quando comparados ao grupo controle. Nem foram observadas diferenças estatisticamente significantes na análise quantitativa das fibras colágenas presentes nas cápsulas ao redor dos implantes de gel, elastômero liso e texturizado. Diferenças estatisticamente significantes na quantidade de fibras colágenas com relação ao período de observação foram notadas, apresentando-se de forma decrescente em 30, 90 e 180 dias; e quanto à localização, mostraram-se maiores no dorso do que no abdome, porém essa diferença estreitou-se ao longo do período de observação, permanecendo insignificante no período de 180 dias. Tais conclusões contradizem alguns estudos clínicos e confirmam outros, demonstrando a natureza controversa do assunto e estimulando novas pesquisas em busca de um consenso mundial sobre o emprego dos compostos de silicona.

1. Introdução

As siliconas são biomateriais utilizados há mais de quatro décadas na área médica, tanto na confecção de órteses como também de implantes empregados na reposição ou aumento de partes do corpo humano para reparação funcional ou melhora estética.

No final do século XIX e início de XX, o químico e professor F. S. Kipping, considerado o pai da química das siliconas, ao estudar os elementos químicos Carbono e Silício percebeu que poderia criar compostos derivados dos mesmos. Seus estudos reservaram-se mais à química propriamente dita, não tendo imaginado como seriam usados posteriormente tais compostos.

Durante a 2ª Guerra Mundial, dois químicos, Dr. J. F. Hyde e Dr. R. R. McGregor trabalhando independentemente, aprimoraram os compostos de silicona que passaram a ser desenvolvidos com finalidade industrial. Durante o conflito, as siliconas foram empregadas na lubrificação de motores elétricos e navais, como produtos antibolhas nos motores a óleo e na diminuição do atrito de instrumentos sensíveis da Força Aérea.

Após a guerra e com o conhecimento adquirido durante a mesma, os fabricantes dos compostos de silicona iniciaram sua utilização nas mais variadas áreas da vida moderna. A primeira aplicação biológica da silicona ocorreu no revestimento de ampolas de penicilina, permitindo melhor aproveitamento das doses do medicamento (BRALEY, 1973). Este tipo de revestimento em frascos e ampolas perdura até hoje, como também em cateteres, sondas, seringas e agulhas, que adotam o mesmo processo.

O primeiro emprego da silicona como implante foi creditado a De Nicola, em 1950, em substituição à uretra (HABAL, 1984); após este fato, aplicações subseqüentes dos compostos de silicona ocorreram em diversas áreas médicas, tais como, na confecção de válvulas ventrículo-peritoniais de drenagem líquórica (WINKLER et al., 2000) e lâminas

usadas em cranioplastias, em neurocirurgia. Em oftalmologia, são empregadas lentes intra-oculares confeccionadas com silicone para correção de cataratas.

Na cirurgia urológica, a silicone é adotada na confecção de implantes penianos e testiculares, ou ainda como esfíncter geniturinário (BARRETT et al., 1991). Em otorrinolaringologia, também é usada em implante laringeal, na paralisia das cordas vocais (RIGHI et al., 1995) e na confecção de marcapassos e válvulas cardíacas destinados à cirurgia cardíaca.

Em ortopedia, as siliconas são utilizadas como implantes articulares, espaçadores de tendão entre outros. Na cirurgia plástica, as são aplicadas na reposição ou aumento dos tecidos moles a exemplo das próteses mamárias, bem como em reposições ósseas como na cirurgia maxilofacial entre outras.

Torna-se difícil mensurar a real exposição da população aos compostos de silicone, visto que eles são largamente usados nas comidas, bebidas e indústrias de cosméticos. Existem mais de mil produtos médicos nos quais a silicone constitui-se em um dos componentes ou é utilizada no processo de fabricação dos mesmos. A indústria farmacêutica também emprega a silicone na composição de muitos medicamentos como antiflatulentos e antiácidos (BRODY, 1997).

Considerando um paciente diabético insulino-dependente, este poderá injetar 25 a 50 gramas de silicone em virtude do emprego de seringas e agulhas ao longo da sua vida, correspondendo a uma área de superfície acumulada maior do que certos implantes em uso (FISCHER, 1992).

Atualmente, em razão da silicone ser considerada um dos biomateriais de escolha na confecção de implantes para diversas especialidades médicas, um estudo criterioso é de fundamental importância a fim de consolidar sua aplicação na área médica.

Deve-se enfatizar que as siliconas utilizadas são compostos especialmente adaptados para aplicação na área médica, tanto na elaboração química como na esterilização prévia à implantação (BRIDGES & VASEY, 1993).

As siliconas são polímeros constituídos de repetidas cadeias de Si-O ligadas a grupos orgânicos diretamente ao átomo de silício pelas ligações Si-C. O exemplo mais comum é o polidimetilsiloxane (PDMS), formado por repetidas unidades de $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$, cujo átomo de silício encontra-se ligado ao grupo metil (CH_3).

Tais polímeros são produtos sintéticos, uma vez que o átomo de silício, que se constitui no próprio elemento primário da estrutura das siliconas, não é encontrado desta forma na natureza. Embora o silício seja o segundo elemento mais abundante na crosta terrestre (28%), superado apenas pelo oxigênio (47%) é isolado da sílica (SiO_2), cujas maiores fontes são as areias e as rochas de quartzo (LANE & BURNS, 1996).

Várias etapas são envolvidas na obtenção dos compostos de siliconas e dependendo do comprimento da cadeia e do grau de reticulação da mesma, haverá um aumento da viscosidade, portanto, as siliconas disponíveis para uso médico podem ser apresentadas em três estados: líquido, gel e elastômero.

A silicona líquida possui cadeias curtas e lineares, resultando em baixa viscosidade, e difere do gel onde as cadeias são parcialmente reticuladas, produzindo uma rede tridimensional que pode ser preenchida por silicona líquida, e levar à produção de uma massa amorfa e viscosa. Sua aparência física é determinada pelas quantidades de reticulação das cadeias e de líquido, que é adicionado à rede (LANE & BURNS, 1996).

As siliconas elastômeros são polímeros de cadeias mais longas e com maior grau de reticulação e formam uma estrutura tridimensional muito mais complexa que a do gel. Em adição a essa rede, encontram-se partículas de sílica amorfa cujos objetivos são tornar o polímero mais endurecido e resistente.

Torna-se importante referir que a sílica utilizada para reforço do elastômero não é a cristalina, conhecidamente, carcinogênica e fibrogênica, mas a amorfa que não é reconhecida como patogênica e por isso vem sendo empregada na produção de implantes de silicona para uso médico. A diferença entre elas reside na sequência geométrica e não na estrutura atômica (LE VIER et al., 1993).

Desde o advento da silicona como biomaterial, estudos clínicos e laboratoriais vêm sendo realizados em diversas áreas médicas e conhecendo-se, portanto, a natureza das siliconas e as diferenças que residem entre as mesmas, torna-se necessário estudá-las tanto em conjunto como em separado, visto que tais diferenças podem provocar respostas distintas do organismo.

A silicona líquida foi largamente adotada como implante na década de 60, tanto na sua forma pura para uso médico como na impura. Nesta década os estudos experimentais realizados em ratos demonstraram efeitos locais e sistêmicos, observando atrofia e presença de vacúolos no tecido adiposo adjacente à infiltração, bem como vacúolos contendo material interpretado como silicona nos gânglios linfáticos regionais, fígado, baço, rins, adrenais e em leucócitos e hemácias circulantes (REES, BALLANTYNE, SEIDMAN, HAWTHORNE, 1967).

Estudos realizados com pacientes que se submeteram a injeção de silicona líquida para uso médico, mostraram os problemas associados com este tipo de implante (ELLENBOGEN, ELLENBOGEN, RUBIN, 1975; RAE et al., 1989; RASZEWSKI et al., 1990).

Experiências clínicas mais recentes só confirmam a característica patogênica da aplicação da silicona líquida e desaconselharam seu uso como implante (KO, AHN, MARKOWITZ, 1994; RAPAPORT, VINNIK, ZAREM, 1996).

A silicona gel vem sendo utilizada especialmente em implantes constituídos de envoltório de elastômero preenchidos com gel. Tais implantes foram primeiramente desenvolvidos por CRONIN & GEROW (1963) e empregados nas reconstruções mamárias pós-mastectomias, assimetrias mamárias, mamoplastias de aumento entre outras. Atualmente além dos implantes mamários, outros semelhantes foram confeccionados e vêm sendo utilizados com certa frequência como os testiculares, glúteos e de panturrilha.

Após quase quatro décadas de emprego do implante mamário de silicona gel, muitas modificações foram feitas com o objetivo de torná-lo o mais inócuo possível, viabilizando completamente seu uso na área médica. Dentre essas modificações estão desde

o aumento do número de camadas constituintes do envoltório, assim como modificações na textura das mesmas e até a confecção das próteses salinas, cuja substituição do gel pela solução salina para o preenchimento da prótese é a alteração principal.

Mesmo com todas estas alterações e apesar dos reais benefícios emocionais ainda é controversa sua utilização em virtude dos inúmeros efeitos adversos relatados e atribuídos aos implantes de silicona. Dentre esses efeitos estão a contratura da cápsula fibrosa, o escape do gel de silicona por meio do envoltório, migração, ruptura, infecção, carcinogênese, toxicidade, interferência na detecção de tumores, doenças reumáticas entre outros (McGRAFTH & BURKHARDT, 1984).

A contratura capsular e suas conseqüências como deformidade mamária, dor e desconforto são uma das intercorrências mais freqüentemente descritas em associação com a utilização dos implantes mamários (SMAHEL, 1977; GAYOU & RUDOLPH, 1979; DESTOUET, 1992; BERN, BURD, MAY Jr, 1991; NOONE, 1997).

Sabe-se que a formação da cápsula fibrosa constitui-se em um processo fisiológico orgânico em resposta à presença de um corpo estranho, onde se encontram macrófagos, células gigantes de corpo estranho, fibroblastos e colágenos. Porém, sua contratura, porém, nem sempre presente, ainda permanece com etiologia desconhecida, embora alguns fatores associados à mesma como problemas técnico-cirúrgicos e relacionados ao próprio implante sejam descritos.

Na tentativa de identificar sua etiologia, muitos autores têm avaliado a histologia da cápsula tissular, onde foram encontrados vacúolos contendo material estranho, não corável, entremeando as fibras colágenas ou dentro de células inflamatórias (SMAHEL, 1977; BARKER & SCHULTZ, 1978; RUDOLPH et al., 1978; HAUSNER, SCHOEN, PIERSON, 1978; AMARAL et al., 1992; AMARAL et al., 1993; THUESEN et al., 1995; CARPANEDA, 1997).

A análise destas informações somada aos estudos que demonstram “*in vitro*” o escape do gel de silicona presente no interior das próteses por meio do envoltório (BARKER, RETSKY, SCHULTZ, 1978; BERGMAN & ENDE, 1979), fizeram com que a

indústria desenvolvesse envoltórios com características especiais com a finalidade de diminuir este escape do gel pela membrana. Atualmente no Brasil, a membrana é constituída de múltiplas camadas e superimpermeáveis em que uma parte dessa membrana é formada por um elastômero , especialmente , impermeável ao gel de silicona.

Em contrapartida implantes salinos, que são desprovidos de gel em seu interior, também têm sido associados à presença de pequenas quantidades de silicona na cápsula fibrosa e também à contratura capsular (BUCKY et al., 1993).

AMARAL et al. (1992) demonstraram em estudo experimental, não haver correlação entre a quantidade de silicona presente na cápsula com o grau de contratura capsular.

Com o intuito de reduzir o risco de contratura capsular, a indústria desenvolveu implantes com superfícies texturizadas baseados na idéia de que superfícies rugosas levam a um posicionamento irregular das fibras colágenas que formam a cápsula fibrosa. Tal assertiva vem sendo reafirmada em alguns estudos (COLEMAN et al., 1991; HAKELIUS & OHLSEN, 1992; BURKHARDT & DEMAS, 1994) e contestada em outros estudos experimentais (BERN, BURD, MAY Jr., 1991; BUCKY et al., 1993).

Em abril de 1992 a “Food and Drug Administration”(F.D.A.), órgão regulamentador e fiscalizador na área de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos da América, anunciou que o emprego dos implantes mamários de silicona gel somente seria permitido por intermédio de estudos clínicos controlados e com acesso restrito a casos de reconstrução mamária (KESSLER, 1992). Os implantes salinos, porém, continuaram a ser utilizados sem restrições.

Tal decisão foi especialmente difícil e controversa, visto que até aquele momento, após três décadas de uso, era estimado que entre um e dois milhões de mulheres teriam se submetido a colocação de tais implantes e não existiam dados suficientes que demonstrassem a eficácia e segurança dos mesmos,segundo o F.D.A

A silicona gel vem sendo estudada isoladamente e em conjunto com a silicona elastômero no caso de implantes mamários. BOO-CHAI (1969) relatou sua experiência clínica com injeção de silicona gel em mamoplastia de aumento na qual ocorreu a formação de nódulos com aumento de sensibilidade e dor, assim como houve migração do gel com produção de coleções em locais distantes do implante.

Estudos experimentais demonstraram a resposta inflamatória local ao implante do gel com presença de vacúolos cercados por histiócitos, células gigantes e linfócitos e formação de cápsula fibrosa, quando implantada no espaço subcutâneo de animais de experimentação (VISTNES, BENTLEY, FOGARTY, 1977; BARKER & SCHULTZ, 1978; PALOMERO et al., 1991; PICHA & GOLDSTEIN, 1991; AMARAL et al., 1993).

A migração do gel, depois de sua implantação no espaço subcutâneo e intraperitônio de animais de laboratório, foi demonstrada por FERREIRA, SPINA, IRIYA (1975) por meio de alterações pulmonares que se caracterizavam pelo espessamento do septo alveolar, às custas do acúmulo de linfócitos, plasmócitos, células gigantes e histiócitos com microvacúolos incolores aos corantes usuais; nesse mesmo estudo, outros órgãos examinados estavam livres de alterações.

Por outro lado, AMARAL et al. (1993) não encontraram alterações anatomopatológicas consistentes com migração da silicona gel para os órgãos viscerais de animais injetados com silicona gel, quando comparados a um grupo controle que se submeteu à injeção de solução fisiológica, empregando microscopia óptica comum.

TEUBER et al. (1995) descreveram um caso de distrofia em membro superior direito acompanhada de dor, edema, vários pequenos nódulos em axila e braço direitos e ulcerações em braço e antebraço com extrusão de substâncias pelas áreas ulceradas compatíveis com gel de silicona. Tais alterações ocorreram dez anos, após colocação de implante mamário de silicona gel que sofreu ruptura pós-trauma.

HIRMAND, HOFFMAN, SMITH (1994) relataram migração da silicona para o espaço pleural em paciente portadora de implante mamário de silicona gel roto. Do mesmo

modo, AHN & SHAW (1994) relataram quatro casos de migração regional da silicona gel em pacientes com ruptura de seus implantes mamários.

Vários autores descrevem casos clínicos em que pacientes submetidas a colocação de implantes mamários de silicona gel apresentaram linfadenopatias axilares com presença de silicona e células gigantes de corpo estranho compatíveis com a migração da silicona presumivelmente por meio do plano subcutâneo ou canais linfáticos, pós-ruptura do implante ou escape da silicona gel pelo envoltório de silicona (HAUSNER, SCHOEN, PIERSON, 1978; HAUSNER et al., 1981; TRUONG et al., 1988; TABATOWSKI, ELSON, JOHNSTON, 1990; LIN, DILEONARDO, JACOBY, 1993; KULBER et al., 1995; SANTOS-BRIZ, Jr. et al., 1999) ou mesmo com implantes recobertos por poliuretano (WINTSCH, SMAHEL, CLODIUS, 1978).

Em estudos experimentais, em contrapartida, alguns autores demonstraram não haver alterações nos gânglios linfáticos de animais que se submeteram a implante de silicona gel (BARKER & SHULTZ, 1978; AMARAL et al., 1993; TIZIANI et al., 1995).

A silicona elastomérica possui grande e variada aplicação na área médica incluindo desde o envoltório dos implantes mamários, como já citado até os expansores teciduais, implantes articulares, espaçadores de tendões, implantes urológicos, válvulas cardíacas e ventrículo-peritoneal, implantes de contorno facial entre outros.

São expressivos os trabalhos publicados relatando a associação dos implantes articulares com linfadenopatias axilares que apresentam histologicamente hiperplasia folicular e numerosas células gigantes de corpo estranho, contendo material irregular e refratário identificado como partículas de silicona (CHRISTIE, WEINBERGER, DIETRICH, 1977; KIRCHER, 1980; GROFF, SCHNED, TAYLOR, 1981; HARVEY & LEAHY, 1984; PAPLANUS & PAYNE, 1988; BERNSTEIN, STRICKLAND, LAZARUS, 1992; ROUX et al., 1996), bem como existem linfadenopatias inguinais com achados histológicos semelhantes (SHIEL & JASON, 1986; ROGERS et al., 1988).

Na maioria dos estudos descritos acima, os pacientes eram portadores de artrite reumatóide, alguns casos estavam associados a linfomas, apesar de não existir correlação

comprovada entre eles (BENJAMIN et al., 1982; DIGBY, 1982; MURAKATA & RANGWALA, 1989); outros, a câncer pulmonar, porém com ausência de células tumorais no linfonodo aumentado (CORRIN, 1982), e em torno de 25% havia fraturas dos implantes articulares.

LEONG, DISNEY, GOVE (1982), localizaram partículas de silicona no fígado, baço, medula, pulmões e linfonodos de pacientes com doença renal crônica que receberam hemodiálise por 6 semanas a 84 meses. A quantidade de silicona presente no fígado estava correlacionada com a duração da hemodiálise e à intensidade da inflamação. Tais fragmentos foram liberados dos tubos de silicona presentes nas máquinas de hemodiálise. Com essa mesma origem, KOSSOVSKY, COLE, ZACKSON (1990) descreveram caso de miocardite de células gigantes associadas à silicona elastômero em paciente também submetido à hemodiálise, que faleceu.

BARRETT et al. (1991) descreveram presença de silicona em 18 biópsias de cápsulas fibrosas de pacientes portadores de próteses geniturinárias, assim como também havia silicona nos quatro linfonodos examinados destes mesmos pacientes por meio da análise dispersiva de raios X e microscopia eletrônica de varredura.

Estudo experimental com a utilização de cola de silicona empregada em urologia e composta por partículas de silicona elastômero marcadas com cobalto 57 e gel de povidona, demonstrou que, quando aplicadas em cães em região periuretral, não houve migração no caso de microesferas de silicona de diâmetro médio de 110 micrômetros, permanecendo no sítio de injeção, diversamente das microesferas menores de diâmetro médio de 73 micrômetros que migraram para pulmões, linfonodos, rins e cérebro (HENLY et al., 1995).

Em compensação, em estudo experimental realizado em ratos com a cola de silicona em que 99,7% das microesferas eram maiores que 80 micrômetros em injeção perianal, foi demonstrada microscopicamente reação local mínima de corpo estranho com encapsulamento das partículas de silicona e ausência de migração para os linfonodos locorregionais, fígado, baço, pulmões e cérebro (NIJHUIS et al., 1998).

Pelo exposto, verificou-se que a polêmica gerada em torno dos implantes mamários ainda necessita de mais estudos que esclareçam qual ou quais os componentes do implante que levam às expressivas reações orgânicas relatadas nos inúmeros trabalhos descritos na literatura, objetivando um consenso mundial sobre a utilização dos compostos de silicona na área médica.

Os processos de obtenção das diferentes formas de apresentação das siliconas são diversos. Presumindo-se que tais diferenças poderiam levar a respostas também distintas do organismo e baseadas em estudo experimental anterior em que a silicona gel foi estudada isoladamente, no geral não houve alterações linfáticas nos animais avaliados (TIZIANE et al., 1995), assim foi proposta uma investigação experimental, comparando a resposta do organismo às siliconas nos seus estados gel e elastômero.

Nota-se não existir na literatura indexada estudo experimental que examine e compare os gânglios linfáticos por meio de morfometria computadorizada e reação tissular local, pela contagem de fibras colágenas em animais submetidos a implantes subcutâneos de silicona gel, elastômero liso e texturizado em um grupo controle.

2. Objetivos

Objetivos

1. Detectar por meio de intermédio da microscopia óptica comum e morfometria computadorizada, alterações histológicas nos gânglios linfáticos axilares e inguinais de ratos *wistar*, sugestivas de processo reacional aos implantes subcutâneos de silicona gel, elastômero liso e texturizado quando comparados a um grupo controle.
2. Comparar a reação tissular local entre animais submetidos a implante subcutâneo de silicona gel, elastômero liso e texturizado pela análise quantitativa das fibras colágenas presentes na cápsula ao redor dos implantes.

3. Material e Método

3.1. ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Foram empregados na pesquisa 63 ratos (Rattus norvegicus albinus, Rodentia Mammalia), machos, linhagem *Wistar*, heterogenéticos, SPF (“Specific Pathogen Free”), cedidos pelo Centro de Bioterismo da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

A idade dos animais variou de 105 a 120 dias no início do experimento com média de 116 dias e desvio-padrão de 5 e de 155 a 303 dias no momento da necropsia com média de 227 dias e desvio-padrão de 58.

O peso dos animais diversificou de 318,21 a 350,95 gramas no início do experimento com média de 345,47 gramas e desvio-padrão de 5,28 e de 376,21 a 490,34 gramas no momento da necropsia com média de 420,68 gramas e desvio-padrão de 37,42.

Detalhes sobre idade e peso dos animais estão reportados no Quadro 1 em anexo.

3.2. SILICONAS

As siliconas empregadas na pesquisa constituem-se de polidimetilsiloxano (PDMS) em sua forma gel, elastômero liso e texturizado.

A silicona gel foi obtida de duas unidades de implantes mamários do tipo superimpermeável com volume unitário de 100 ml e a silicona elastômero foi obtida de duas unidades de membrana de implante mamário do tipo liso superimpermeável e de duas

unidades de membrana de implante mamário do tipo texturizado superimpermeável (Figura 1).

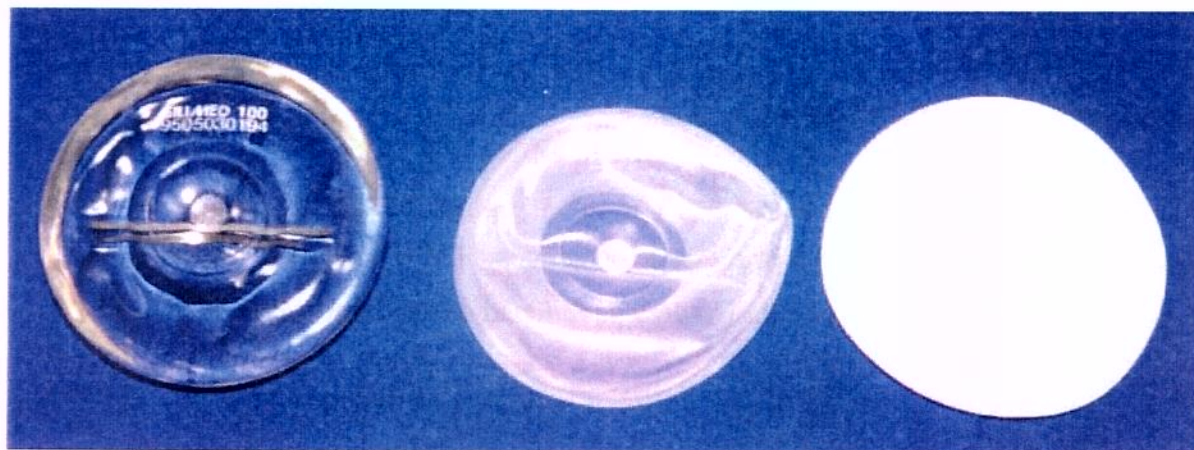


Figura 1 - Implantes de silicona utilizados na pesquisa. Da esquerda para direita: gel (no interior do implante), elastômero liso, elastômero texturizado.

As siliconas utilizadas na pesquisa foram analisadas no Instituto de Química da UNICAMP, por intermédio das técnicas mais usuais empregadas na caracterização dos materiais à base de polidimetilsiloxano.

Tais técnicas constituem-se de: espectroscopia vibracional (infravermelho ou raman) que fornece informações sobre os grupos funcionais presentes na molécula ou no material; análise termogravimétrica (TGA) que trata a respeito da estabilidade térmica, ou seja, a porcentagem de perda de massa com a temperatura e a microscopia eletrônica de varredura ou de transmissão, proporcionam informações sobre a morfologia do material.

A espectroscopia vibracional por infravermelho do gel de silicona, conforme ilustrada na Figura 2 sugere um perfil em que as absorções estão associadas à presença de grupos Si-O-Si na cadeia principal do polímero, como já esperado, grupos - Si (CH₃)₂ (grupo metila) na cadeia lateral da silicona, H₂O na janela de KBr utilizada no suporte da amostra do gel e CO₂ proveniente do ar. Tal análise mostrou-se livre de reforço de sílica.

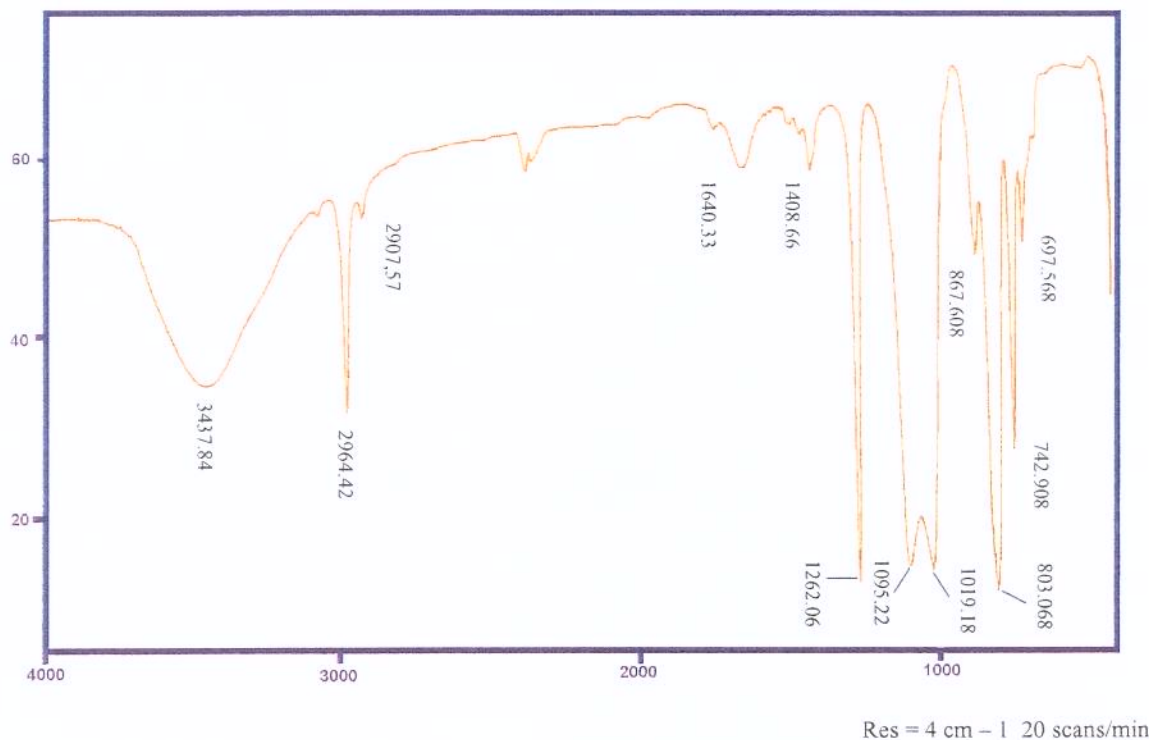


Figura 2 - Espectroscopia vibracional por infravermelho do gel de silicona

Os dados das Figuras 3 e 4 correspondem aos espectros Raman dos invólucros (filmes) liso e texturizado, respectivamente. Neste caso, a técnica de Raman é mais adequada por se tratar de amostra sob forma de filme espesso, o que dificulta a obtenção de espectro infravermelho com boa resolução.

Os espectros Raman observados são característicos de filmes de PDMS, nos quais a presença de um sinal mais intenso está associado aos grupos Si-O-Si, presentes na cadeia principal do polímero, e à sílica usada como agente de reforço. Os sinais restantes estão associados ao grupo -Si (CH₃)₂.

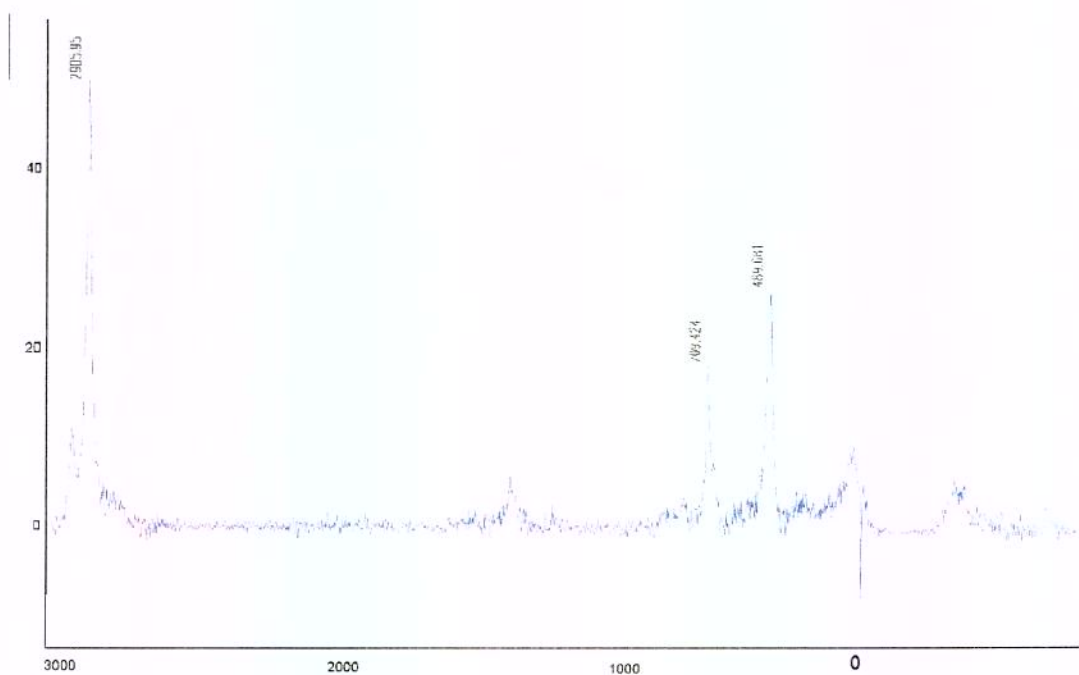


Figura 3 - Espectro Raman do invólucro liso

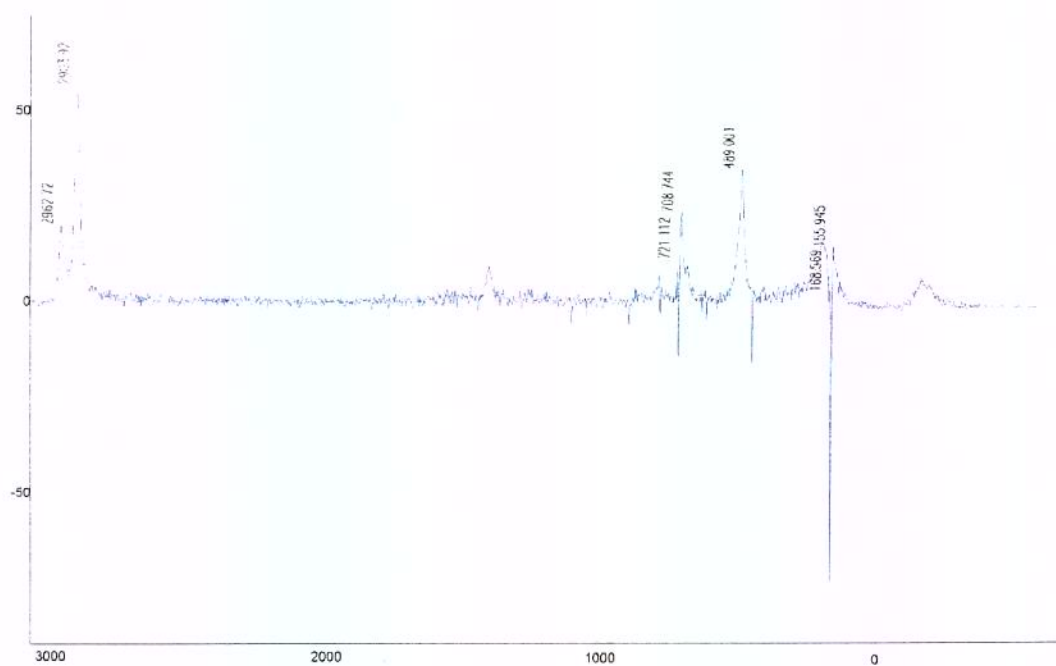


Figura 4 - Espectro Raman do invólucro texturizado

Deste modo em nível estrutural, pode-se afirmar que ambos os filmes são constituídos basicamente de polidimetilsiloxano, reforçados com sílica.

Quanto à estabilidade térmica dos materiais analisada por TGA (análise termogravimétrica), segundo a Figura 5 a curva de perda de massa em função da temperatura para o gel demonstra que o processo de degradação do material inicia-se aproximadamente a 300°C. Sua velocidade máxima de decomposição ocorre aproximadamente a 490°C, na pirólise deste gel não há resíduos acima de 550°C.

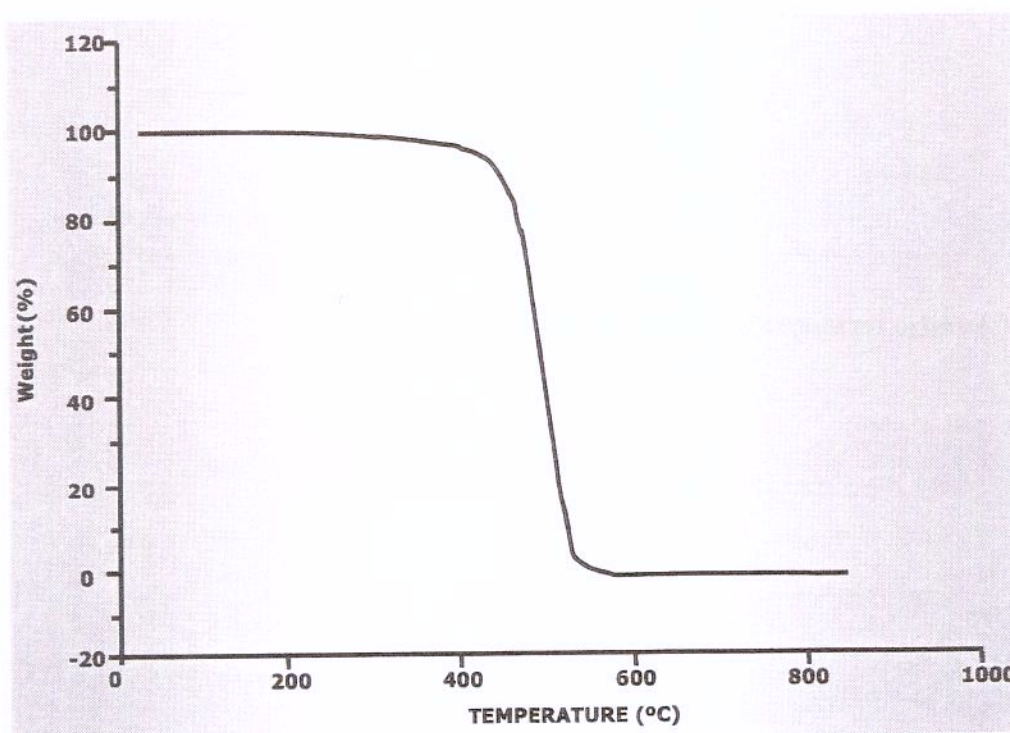


Figura 5 - Análise termogravimétrica da sílica gel

As Figuras 6 e 7 evidenciam o início do processo de degradação para os filmes liso e texturizado aproximadamente a 300°C semelhantes ao gel. A temperatura de velocidade máxima de decomposição também é similar para ambos, estando entre 497-500°C. Há resíduos em ambos os filmes, que após sua total decomposição correspondem à sílica.

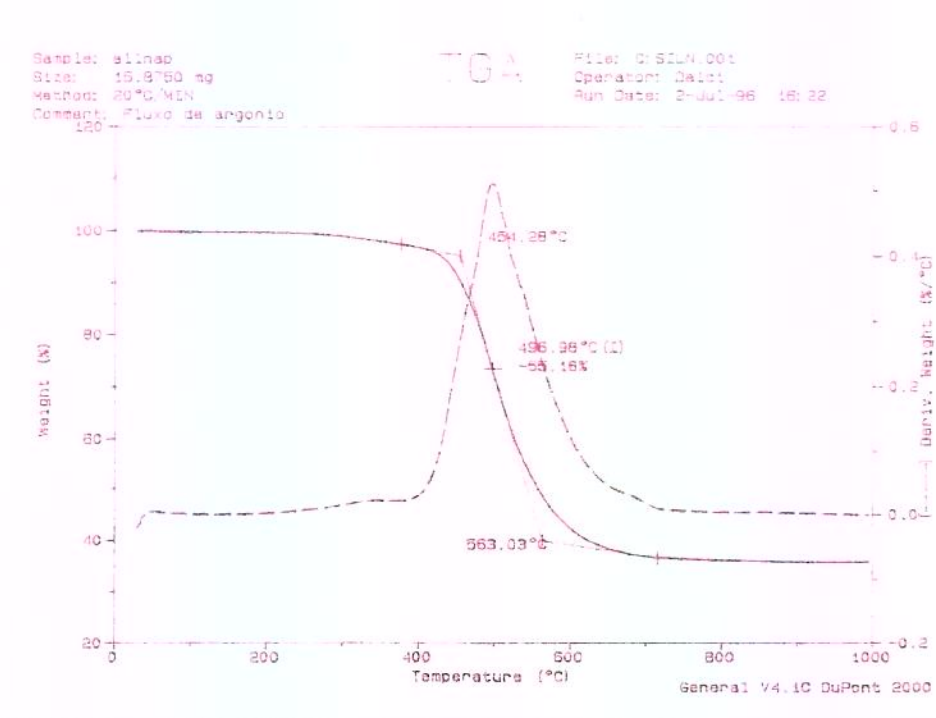


Figura 6 - Análise termogravimétrica do invólucro liso

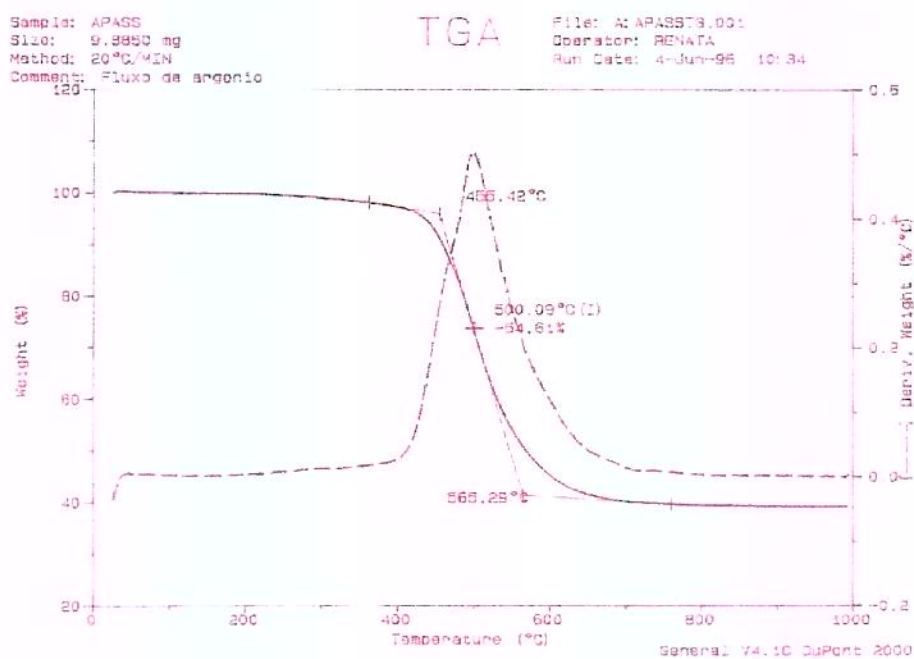


Figura 7 - Análise termogravimétrica do invólucro texturizado

A análise da porcentagem de resíduos a 1.000°C para o filme texturizado mostrou-se ligeiramente maior que o liso, sendo 40% no primeiro e 33% no segundo, sugerindo a presença de uma quantidade maior de sílica no filme texturizado.

A análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura demonstrou que na superfície do invólucro liso, observado na Figura 8, as cavidades são de diâmetro e profundidade variadas e com interior liso.

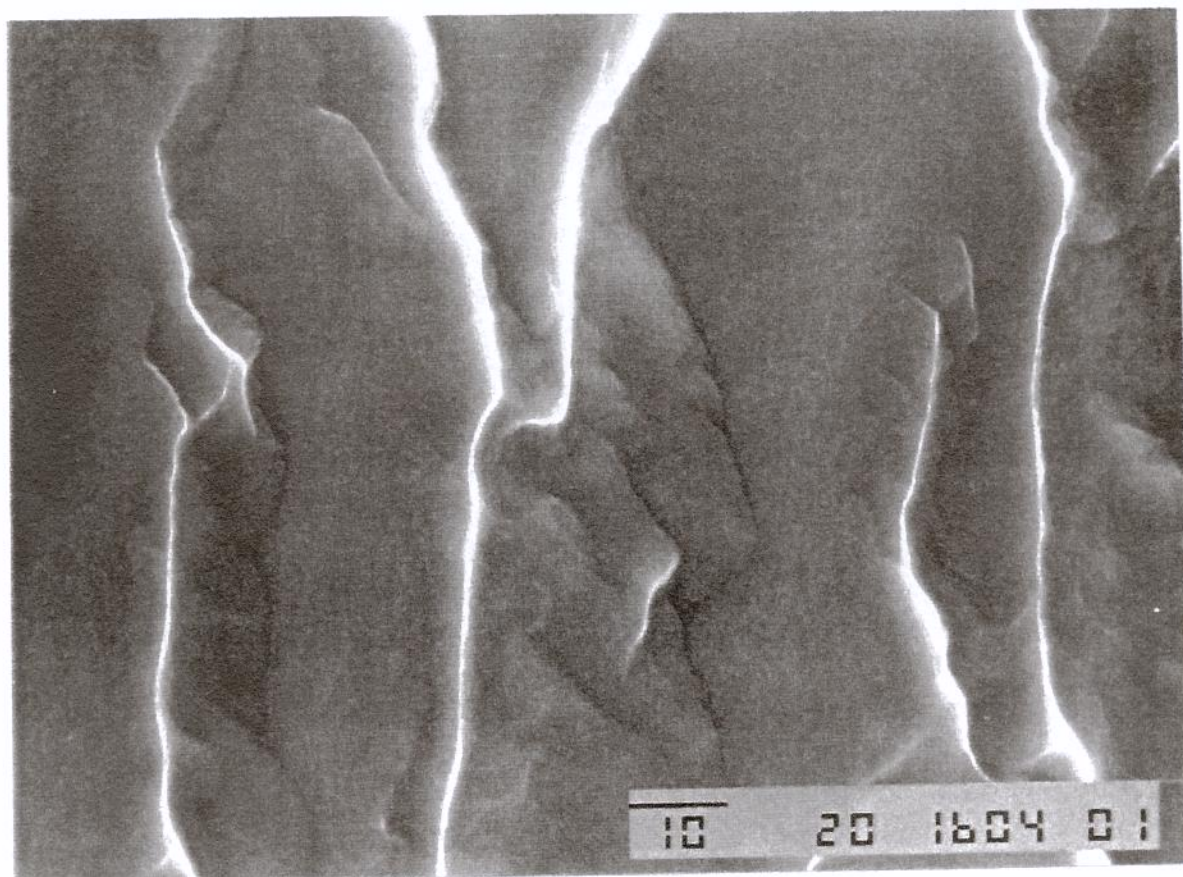


Figura 8 - Microscopia eletrônica de varredura do invólucro liso

A Figura 9 ilustra a microscopia da superfície do invólucro do tipo texturizado, onde se observa a cavidade com interior rugoso.



Figura 9 - Microscopia eletrônica de varredura do invólucro texturizado

A análise de elétrons espalhados evidenciou a presença de cálcio nas partículas observadas na superfície do invólucro liso (Figura 10), explicada pela contaminação com talco da luva utilizada na manipulação do invólucro. Não foi detectado nenhum outro elemento, além de Si e O na amostra texturizada (o Carbono não é detectado por esta técnica).

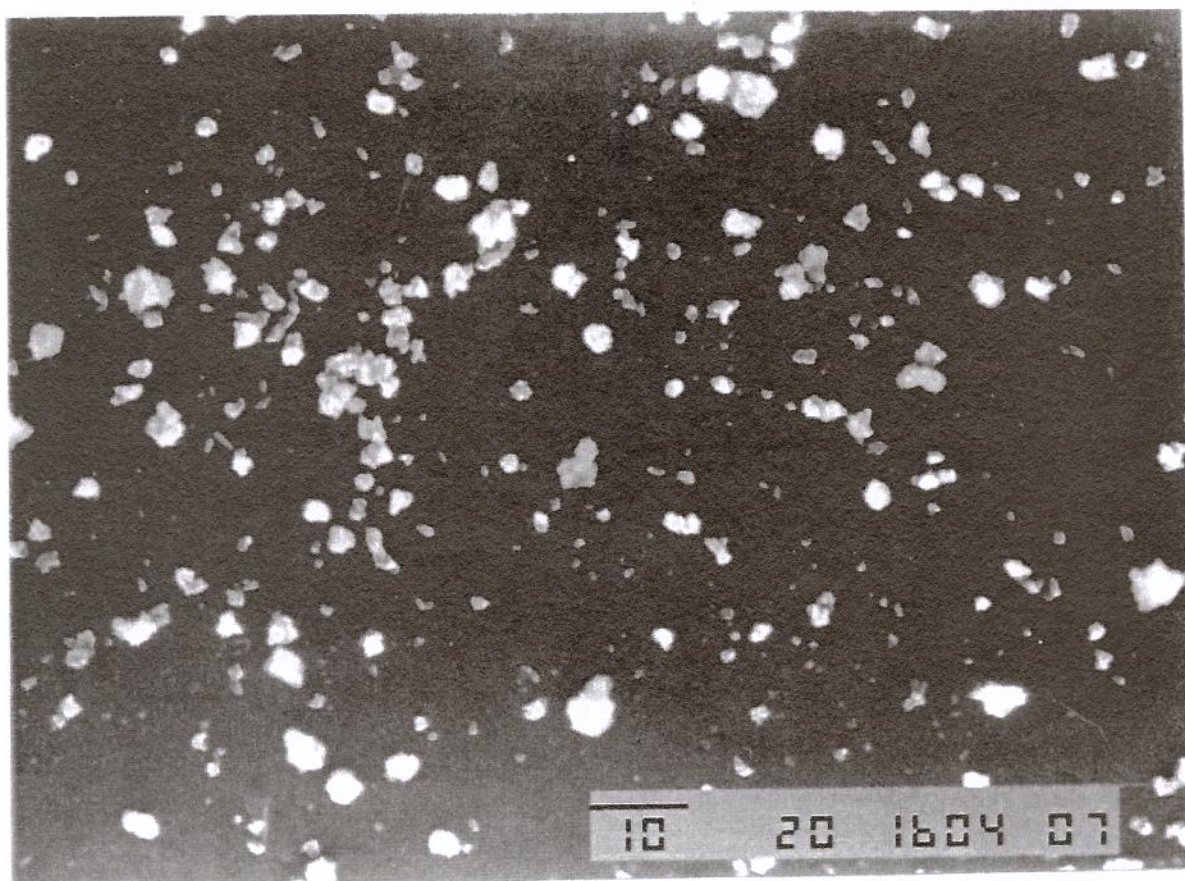


Figura 10 - Superfície do invólucro liso com presença de cálcio

3.3. IDENTIFICAÇÃO E SEPARAÇÃO ALEATÓRIA DOS ANIMAIS

Foram selecionados ao acaso 63 animais, sendo 15 para o grupo que recebeu injeção subcutânea de silicona gel, 15 para o grupo que recebeu implante subcutâneo de silicona elastômero do tipo liso, 15 para o grupo que recebeu implante subcutâneo de silicona elastômero do tipo texturizado, 15 para o grupo controle que recebeu injeção subcutânea de água destilada e 3 que constituíram o grupo de controle sanitário dos animais em estudo.

O grupo de controle sanitário foi isolado em uma gaiola durante todo o período de observação e foi necropsiado ao final do experimento pelo Laboratório de Virologia e

Controle de Qualidade Sanitária do CEMIB – Centro de Bioterismo da UNICAMP, com a finalidade de se controlar a qualidade sanitária dos animais em estudo.

Os demais 60 animais foram distribuídos em gaiolas com um número final de quatro animais por gaiola, no qual cada uma continha um animal de cada grupo, no total de 15 gaiolas.

A identificação destes animais nas gaiolas foi feita por meio de fissuras nas orelhas; os do grupo da silicona gel não apresentavam fissuras nas orelhas, os do grupo da silicona do tipo liso possuíam fissura na orelha direita, os do grupo da silicona do tipo texturizado portavam fissura na orelha esquerda e os do grupo controle, fissuras nas orelhas direita e esquerda. Este tipo de identificação permitiu deixar um animal de cada grupo na mesma gaiola, como já foi citado anteriormente.

3.4. CONDIÇÕES DE MANUTENÇÃO DOS ANIMAIS

Após serem identificados, os animais foram recolocados no ambiente definitivo para adaptação física e alimentar, sendo observadas suas condições de saúde durante todo o experimento.

Assim, permaneceram até o final do experimento em gaiolas de polipropileno com tampa de arame galvanizado no Biotério de Manutenção de Animais do Centro de Pesquisas Experimentais do Hospital de Cirurgia Plástica Crânio Facial da SOBRAPAR.

As condições ambientais do biotério incluíram a renovação constante do ar, por meio de insuflação e sucção permanentes, à taxa de 17 trocas por hora¹ e temperatura ambiente. Foram alternadas 12 horas de luz com 12 horas de escuro com uso de um temporizador.

¹ Testes realizados pelo Centro de Bioterismo da UNICAMP

A desinfecção das gaiolas foi realizada três vezes por semana, ocasião em que a caixa plástica, os bebedouros e a cama de maravalha eram substituídos e a ração completada.

A cama de maravalha de pinus e a ração foram esterilizadas em autoclave, a 130°C por 60 minutos em todas as trocas que se fizeram três vezes por semana.

Durante as trocas, as gaiolas, assim como os bebedouros depois de lavados permaneciam por 24 horas imersos em solução de hipoclorito de sódio a 10% ou solução de Quaterkil (Cloro de N- alquil dimetil benzil amônio) na diluição de 1:40.

As paredes e as estantes foram desinfectadas uma vez por semana, enquanto o piso foi desinfectado três vezes por semana, utilizando-se solução de hipoclorito de sódio a 10%, ou solução de Quaterkil na diluição de 1:40.

A ração e a água foram servidas “ad libitum” aos animais durante todo o experimento.

3.5. CONTROLE SANITÁRIO DOS ANIMAIS

O controle sanitário foi realizado por intermédio de exame sorológico de 18 amostras sanguíneas colhidas durante os sacrifícios, sendo cinco de cada período de sacrifício e as outras três dos animais do grupo de controle sanitário.

Aleatoriamente foram selecionadas 15 amostras quanto ao grupo de tratamento, porém foi colhida obrigatoriamente uma amostra de cada gaiola.

Foi realizada a pesquisa de anticorpos séricos para 14 tipos distintos de vírus murinos conhecidos (RCV/SDAV- Coronavírus do rato; TEMV-GD VII- Vírus da encefalomielite de Theiler; PVM- Vírus da pneumonia do camundongo; Vírus Sendai; MVM- Vírus minuto do camundongo; H1- Vírus Toolan H-1; KRV- Vírus Kilhan do rato; ROPV- Parvovírus órfão dos roedores; LCM- Vírus da coriomeningite linfocítica; Vírus do

Polyoma; REO3- Reovírus tipo 3; Poxvírus do rato; Adenovírus murino e EDIM/IDIR-Rotavirus), por meio da Reação de Inibição de Hemaglutinação e Reação de Imunofluorescência Indireta. As amostras foram negativas para todos os vírus pesquisados.

A pesquisa foi realizada para três tipos conhecidos de bactérias: *Corynebacterium kutscheri* por meio de reação de microaglutinação direta; *Mycoplasma pulmonis* e *Clostridium piliforme* pela reação de Imunofluorescência Indireta. Constatou-se a presença de ácidos séricos para *Corynebacterium kutscheri* em oito animais que corresponderam a 44,4% das amostras analisadas. Tal bactéria não está relacionada a adenopatias inguinais ou axilares.

A pesquisa de infecção por *Toxoplasma gondii* também foi realizada por meio da reação de Imunofluorescência Indireta com resultado negativo para todas as amostras.

Os três animais do grupo de controle sanitário foram necropsiados, não sendo observadas anormalidades. Após a necropsia, pesquisou-se também a presença de ectoparasitos, empregando-se o exame da carcaça e dos pêlos da região cervical e base auricular com o auxílio de um microscópio estereoscópico, cujo resultado foi negativo para todas as amostras.

A pesquisa de endoparasitos (protozoários e helmintos) procedeu-se pela microscopia direta do conteúdo intestinal a fresco e pelos métodos de Hoffman, Willis e de Faust. Seu resultado foi positivo para o helminto *Syphacia muris* (100% da amostra) e para os protozoários *Spironucleus muris* (33% da amostra), *Tritrichomonas muris* (100% da amostra), *Entamoeba muris* (100% da amostra) e *Hexamastix muris* (100% da amostra). A presença dos endoparasitas encontrados não tem relação com adenopatias axilares ou inguinais.

3.6. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

3.6.1. Preparo e anestesia dos animais

Os animais foram submetidos à anestesia inalatória com éter etílico no interior de um recipiente fechado e, quando necessário, foi utilizada complementação anestésica por intermédio de um funil apropriado colocado na cara do animal.

A pesagem dos animais foi realizada, em seguida foi feita a raspagem dos pêlos das regiões ventral e dorsal e anti-sepsia com álcool iodado.

3.6.2. Injeção da silicona gel

Foram selecionados 15 animais, tomados ao acaso, e submetidos à anestesia inalatória, pesagem, raspagem dos pêlos e anti-sepsia como descrito anteriormente. A seguir, eles receberam injeções de silicona gel, sendo 1,5ml no espaço subcutâneo do dorso à direita e 1,5ml no espaço subcutâneo do abdome à esquerda.

Em virtude da alta viscosidade do gel, o procedimento de injeção foi realizado através de uma seringa especialmente confeccionada na área de desenvolvimento tecnológico do Centro de Pesquisas da SOBAPAR e já utilizada em outros experimentos (Figura 11).

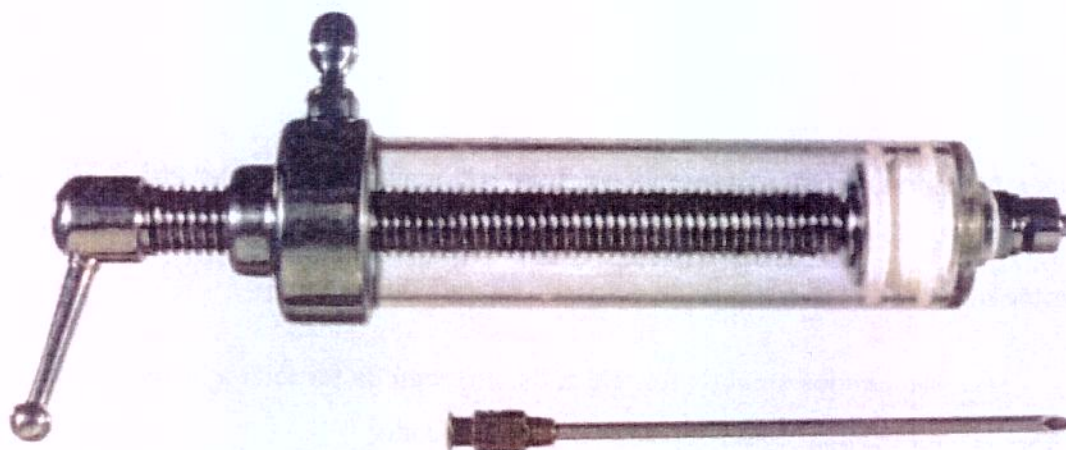


Figura 11 - Seringa utilizada para injeção subcutânea do gel

3.6.3. Implante das siliconas elastômeros

Depois da anestesia inalatória, pesagem, raspagem dos pêlos e anti-sepsia, 15 animais selecionados ao acaso para o grupo da silicona elastômero do tipo liso e 15 animais para o grupo do tipo texturizado foram submetidos a procedimento cirúrgico onde foi realizada incisão de 2cm com bisturi de lâmina fria nº15 no abdome à esquerda, com posterior dissecação do espaço subcutâneo com tesoura pequena.

Após dissecação adequada do espaço subcutâneo, seguiu-se a colocação do implante de silicona liso ou texturizado de acordo com cada grupo, cuja medida era de 1,5x1,5cm. Tal implante não foi fixado no local de implantação. A seguir fez-se o fechamento da incisão cutânea em plano único com pontos simples de nylon 5.0. O mesmo procedimento também foi realizado no dorso à direita.

A retirada dos pontos deu-se por meio da roedura dos outros animais presentes na gaiola, ao final de oito dias nenhum ponto foi visualizado.

3.6.4. Injeção de Água destilada

Aleatoriamente, foram selecionados 15 animais após terem sido submetidos à anestesia inalatória, pesagem, raspagem dos pêlos e anti-sepsia. Em seguida, estes animais receberam injeção subcutânea de 1,5ml de água destilada no dorso à direita e abdome à esquerda, com seringa de 5,0ml e agulha 20 x 7 cm.

3.6.5. Procedimento das Necropsias

As necropsias foram realizadas nos períodos de observação já previamente estipulados (30, 90 e 180 dias).

Em cada período, cinco animais de cada grupo foram sacrificados por meio de punção cardíaca, assim o sangue para os estudos sorológicos foi coletado. Tal procedimento deu-se sob efeito de anestesia inalatória com éter etílico, seguido de pesagem do animal e raspagem dos pêlos.

A exérese da pele ao redor do implante ocorreu em primeiro tempo, por intermédio de incisão circular na pele no local de implantação (dorso à direita e abdome à esquerda) com bisturi de lâmina nº15, com dissecação de todo o tecido ao redor do implante, depois foram cortados fragmentos retangulares, a partir do tecido já retirado, em toda a extensão e profundidade dos implantes, para melhor processamento histológico.

A exérese das cadeias ganglionares para estudo deu-se por meio de uma incisão longitudinal no abdome do animal, utilizando-se lâmina de bisturi nº15 com prolongamentos laterais nas regiões axilares e inguinais, nos lados direito e esquerdo do animal.

A seguir, descolou-se a pele do plano supra-aponeurótico com a ajuda de tesoura, e foi feita uma incisão transversal na face ventral do músculo grande dorsal, expondo-se, dessa forma, o plexo braquial. O bloco de tecido adiposo aderido aos vasos e

nervos do plexo braquial foi dissecado Por intermédio dos prolongamentos laterais inferiores, retirou-se o bloco de tecido adiposo das regiões inguinais, próximo à veia epigástrica, onde está situada a cadeia ganglionar inguinal.

Depois de tais procedimentos, realizaram-se incisões longitudinais profundas para exposição das cavidades abdominal e torácica, a fim de visualizar macroscopicamente alterações como processos tumorais.

Todo o material retirado para estudo foi fixado e preparado para análise histológica.

3.7. TÉCNICAS DE FIXAÇÃO E PREPARAÇÃO HISTOLÓGICA

Utilizou-se a solução de “FMA” para a fixação do material a ser analisado.

Na composição do fixador, consta :

Formaldeído a 40%100ml.

Cloreto de mercúrio20g.

Ac. acético glacial.....30ml.

Água destilada até perfazer um total de 1000ml.

Preparo:

O Cloreto de Mercúrio foi dissolvido em água sob aquecimento. Foram adicionados os outros reagentes, e a solução foi deixada em repouso por algumas horas para ocorrer a ionização.

O material a ser examinado foi colocado em um recipiente contendo solução de fixação em um volume de dez a vinte vezes superior ao do material.

O material foi mantido no fixador durante 1h 30 a 2h 30 horas. A seguir, foi mergulhado em álcool etílico a 70% onde permaneceu até ser processado pelo histotécnico, a fim de ser desidratado, clarificado e incluído em parafina.

Os blocos foram cortados em micrótomos, obtendo-se secções de 4 a 6 micrômetros. A seguir, os cortes das cadeias ganglionares foram corados com hematoxilina e eosina para análise qualitativa por microscopia óptica e para estudo da área ganglionar por morfometria computadorizada.

Os cortes da pele, foram corados pelo método tricômio da *Picrosirius-hematoxilina* para quantificação das fibras colágenas.

3.8. ANÁLISE QUALITATIVA DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS POR MICROSCOPIA ÓPTICA

Ao aumento de 2,5 vezes, contou-se o número de gânglios linfáticos num total de quatro lâminas por animal, correspondendo a quatro regiões estudadas (gânglios axilares direito, esquerdo e inguinais direito e esquerdo).

Ao aumento de 10 vezes, observou-se a estrutura geral de cada gânglio linfático, incluindo contornos, forma, estruturas circunvizinhas, cápsula, região cortical e sinus, região medular e sinus, região do hilo, vasos linfáticos, vasos sangüíneos e células predominantes em cada região.

Ao aumento de 40 e 100 vezes, procurou-se identificar as características celulares dos histiócitos, células reticulares, linfócitos e demais tipos celulares presentes nos gânglios linfáticos.

Objetivou-se também a presença de substâncias estranhas, sugestivas de sílica, como também células gigantes típicas de reação de corpo estranho ou qualquer outra evidência de que os gânglios linfáticos estivessem em processo reacional.

3.9. ESTUDO MORFOMÉTRICO COMPUTADORIZADO DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS

A área de cada gânglio processado histologicamente na pesquisa foi calculada automaticamente pelo sistema de morfometria computadorizada. Para isso, foi empregado o KS 300 (Kontron Elektronik Imaging System).

O KS 300 é um sistema de imagens, em que um microscópio com câmera está ligado a um computador no qual é ativado um programa de morfometria (Figura 12).

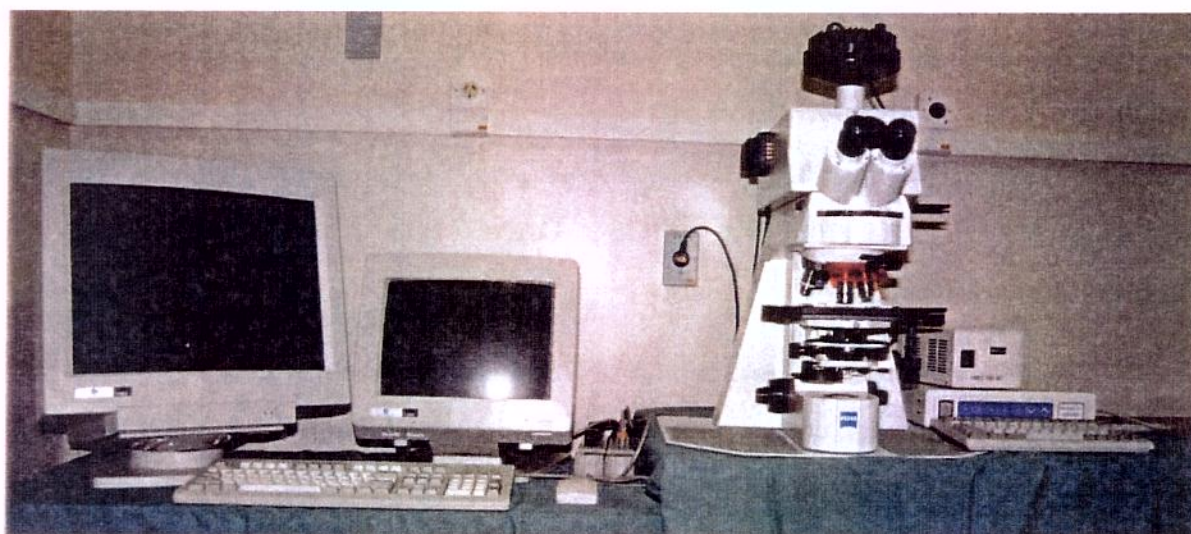


Figura 12 - Visão panorâmica do KS 300

As lâminas foram visualizadas ao microscópio com objetiva plana de 1,25 vezes para melhor ajuste ao programa do computador. Após a aquisição da imagem feita pelo computador por meio da câmera (Figura 13), foram selecionadas áreas que correspondiam a um gânglio linfático (Figura 14), onde foram realizadas medidas automáticas em milímetros (Figura 15) que depois foram enviadas a uma base de dados.

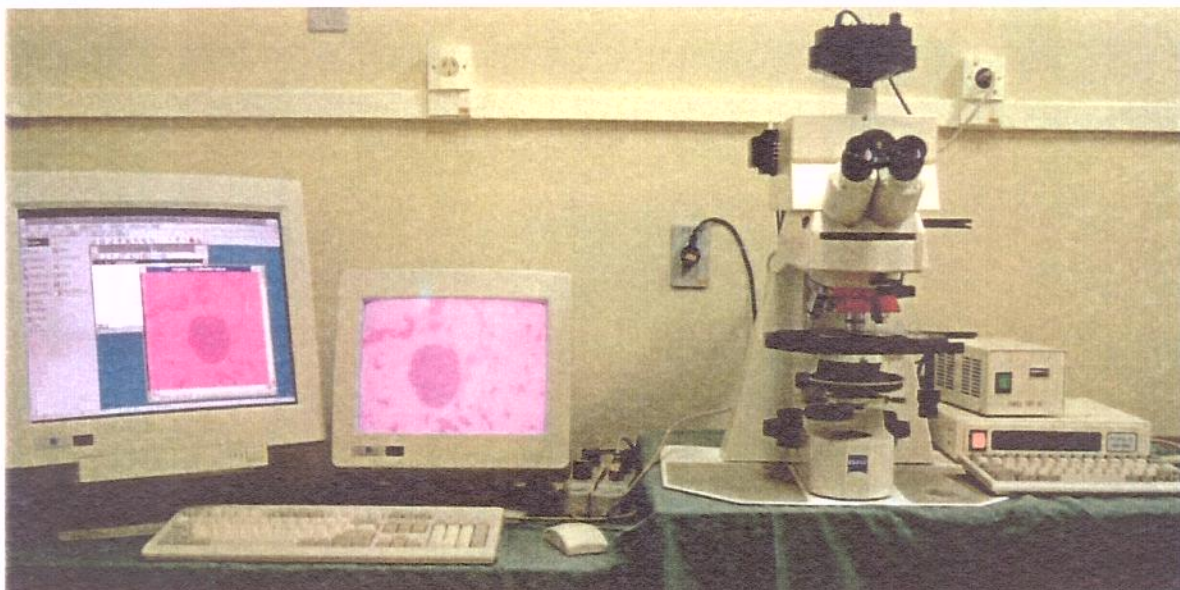


Figura 13 - Aquisição da imagem pelo KS 300

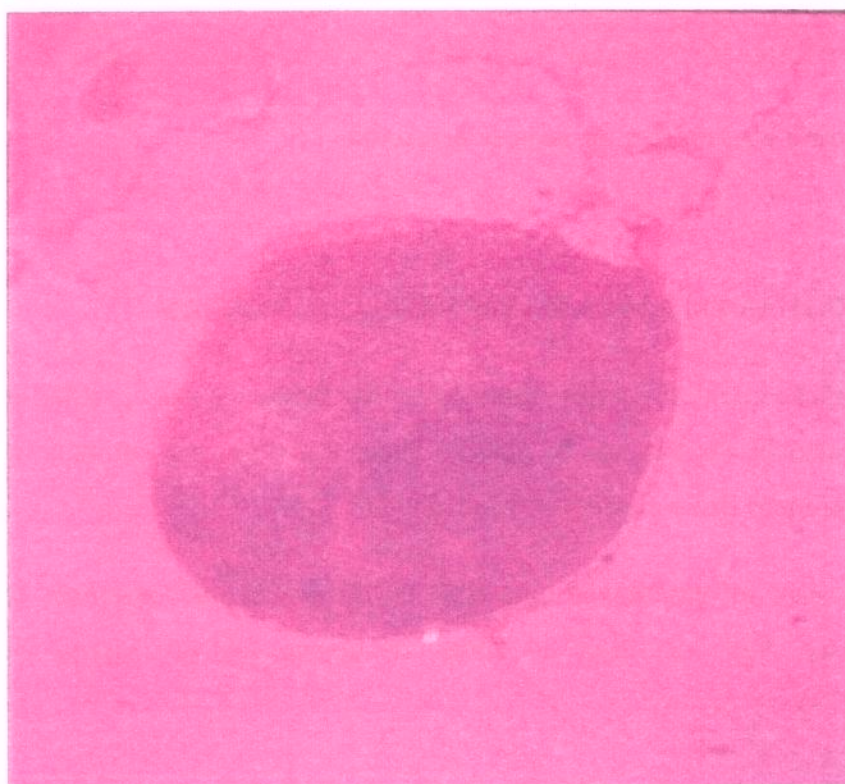


Figura 14 - Área selecionada para medida correspondente a um gânglio linfático

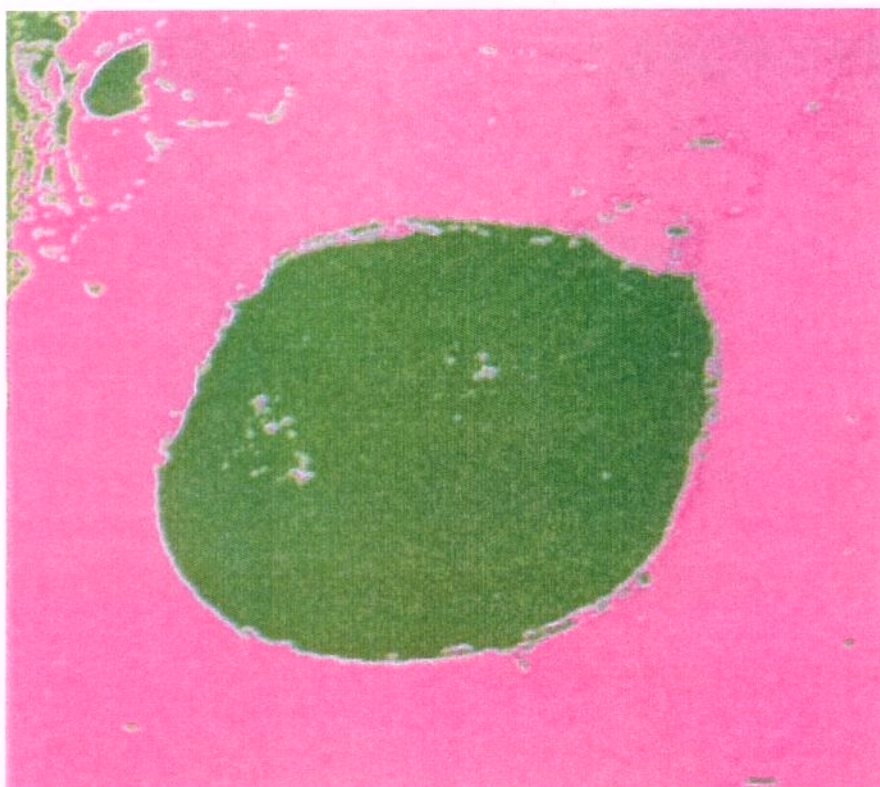


Figura 15 - Medida automática da área selecionada

3.10. ANÁLISE QUANTITATIVA DAS FIBRAS COLÁGENAS

A análise quantitativa das fibras colágenas presentes nas cápsulas ao redor dos implantes foi realizada nas lâminas de pele do dorso e abdome nos animais tratados com silicona gel, elastômero liso e elastômero texturizado.

Para isso, foi empregada coloração de *Picrosirius-hematoxilina*, cujo corante principal o *Sirius Red* identifica as fibras colágenas (JUNQUEIRA, BIGNOLAS, BRENTANI, 1979).

As lâminas foram visualizadas em microscópio com luz polarizante, visto que após a coloração com o *Picrosirius* há um aumento considerável da birrefringência do

colágeno, que é a capacidade de brilhar contra um fundo escuro, necessitando, portanto, da microscopia de polarização para sua melhor visualização.

Para sua quantificação, foram utilizadas a objetiva plana de 40 vezes e a ocular de ciclóides (Figura 16), e qualquer fibra que tocasse ou transpusesse um ciclóide, era quantificada como tal (Figura 17) (GUNDERSEN et al., 1988). Para melhor acurácia, realizaram-se entre cinco e dez medidas de cada lâmina.

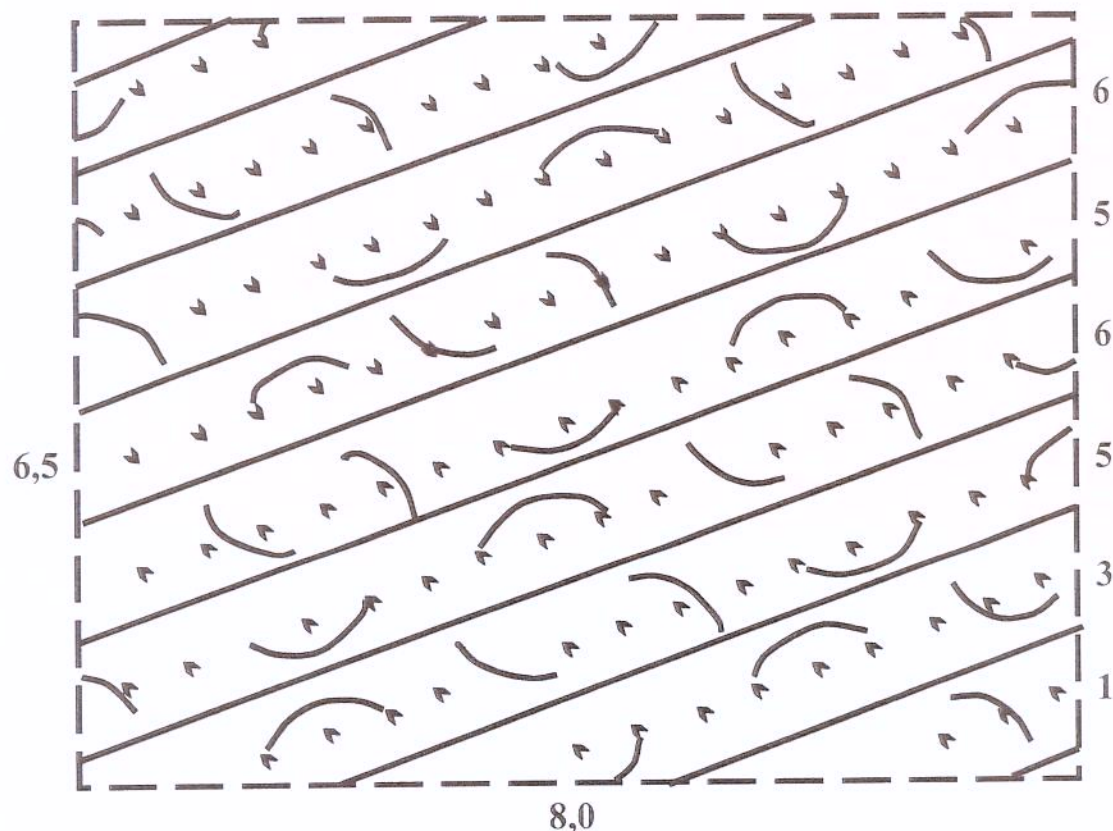
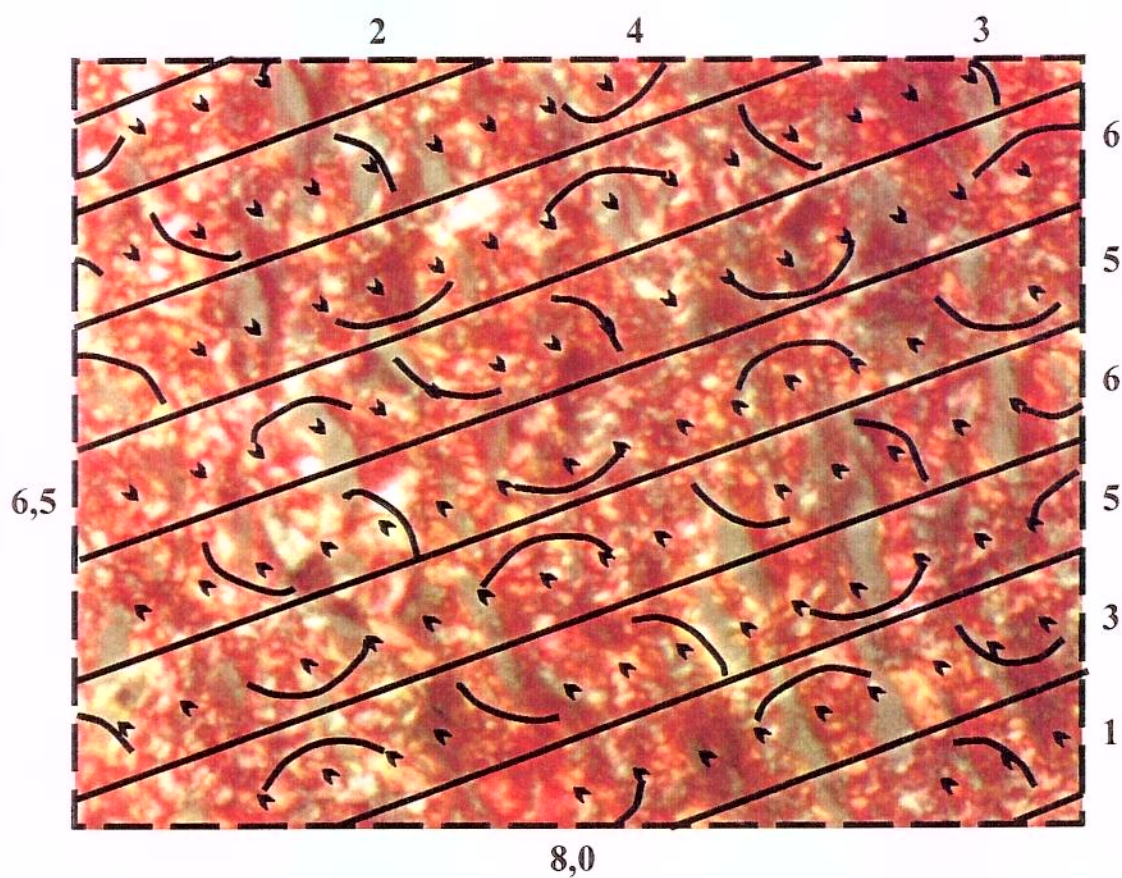


Figura 16 - Visão da objetiva de ciclóides



**Figura 17 - Aplicação da objetiva de ciclóides em cápsula ao redor do implante
(aumento original x 40)**

3.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As medidas das áreas dos gânglios linfáticos efetuadas por meio de morfometria computadorizada foram expressas em milímetros e analisadas pelo modelo fatorial de análise de variância.

As variáveis estudadas no modelo acima foram o tipo de tratamento realizado em cada grupo (silicona gel, liso, texturizado e grupo controle), o tempo de observação (30, 90 e 180 dias) e as medidas dos gânglios linfáticos encontradas nas diversas regiões.

O modelo estatístico empregado teve o intuito de comparar as médias das áreas dos gânglios dos grupos tratados e o controle entre si em cada período de observação, já citados anteriormente.

A quantificação das fibras colágenas realizada na cápsula formada ao redor dos implantes foi expressa em unidades e analisada também pelo modelo fatorial de análise de variância.

As variáveis estudadas no modelo acima foram o tipo de tratamento realizado em cada grupo (silicona gel, liso e texturizado), o tempo de observação (30, 90 e 180 dias), a região onde foi colocado o implante (abdome e dorso) e a quantidade de fibras colágenas localizadas.

O modelo estatístico aplicado permitiu a comparação das médias das fibras colágenas encontradas nas cápsulas dos grupos tratados entre si, em cada região implantada e o período de observação realizado.

A efetivação do modelo estatístico utilizado permitiu não só investigar se os fatores têm efeito significativo sobre as variáveis em estudo, como também se há interação significativa entre eles.

Em todas as análises empregadas, o nível de significância foi fixado em 0,05.

4. Resultados

4.1. MACROSCOPIA

Do início ao fim do experimento, de acordo com os períodos de observação, todos os animais seguiram sem intercorrências.

Durante as necropsias, visualizou-se protuberância cutânea nos locais de implantação da silicona nos animais tratados com gel, elastômero liso e texturizado que correspondeu a seu respectivo implante no interior da cápsula formada. O grupo controle permaneceu com a pele inalterada.

Não foram visualizadas alterações na dissecação dos gânglios, nem tampouco nas cavidades abdominal e torácica.

4.2. ANÁLISE QUALITATIVA DOS GÂGLIOS LINFÁTICOS POR MICROSCOPIA ÓPTICA

A amostra dos gânglios linfáticos compôs-se de 458 gânglios distribuídos conforme os dados da Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos gânglios linfáticos segundo o tratamento utilizado. Campinas 2000.

Tratamento	Área								Total	
	Gânglios Axilares				Gânglios Inguinais					
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo			
	n	%	n	%	N	%	N	%		
Gel	27	20,9	25	20,8	25	24,0	29	27,6	106	23,1
Liso	32	24,8	31	25,8	22	21,1	28	23,3	113	24,6
Texturizado	35	27,1	33	27,5	29	27,8	25	23,8	122	26,6
Controle	35	27,1	31	25,8	28	26,9	23	21,9	117	25,5
Total	129	100	120	100	104	100	105	100	458	100

Em nenhum grupo, foram observadas alterações da arquitetura ganglionar, assim como das estruturas circunvizinhas, cápsula, região cortical ou medular, hilo, vasos linfáticos e sangüíneos.

Em nenhum dos cortes, identificou-se a presença de figuras fagocíticas como células gigantes de corpo estranho, polimorfonucleares ou histiócitos com vacúolos evidentes ou de substâncias estranhas que pudessem sugerir a presença de sílica nos gânglios linfáticos.

Observou-se a presença de mastócitos na região cortical, no sinus ou nas suas proximidades em vários animais tanto nos grupos tratado como no de controle.

Em alguns cortes a presença de gânglios linfáticos não foi identificada, mas somente de tecido fibroadiposo.

No animal 18 (grupo tratado com gel), não foram encontrados gânglios em nenhuma das áreas pesquisadas.

As figuras a seguir ilustram o aspecto encontrado dos gânglios linfáticos de cada grupo em cada período de sacrifício.

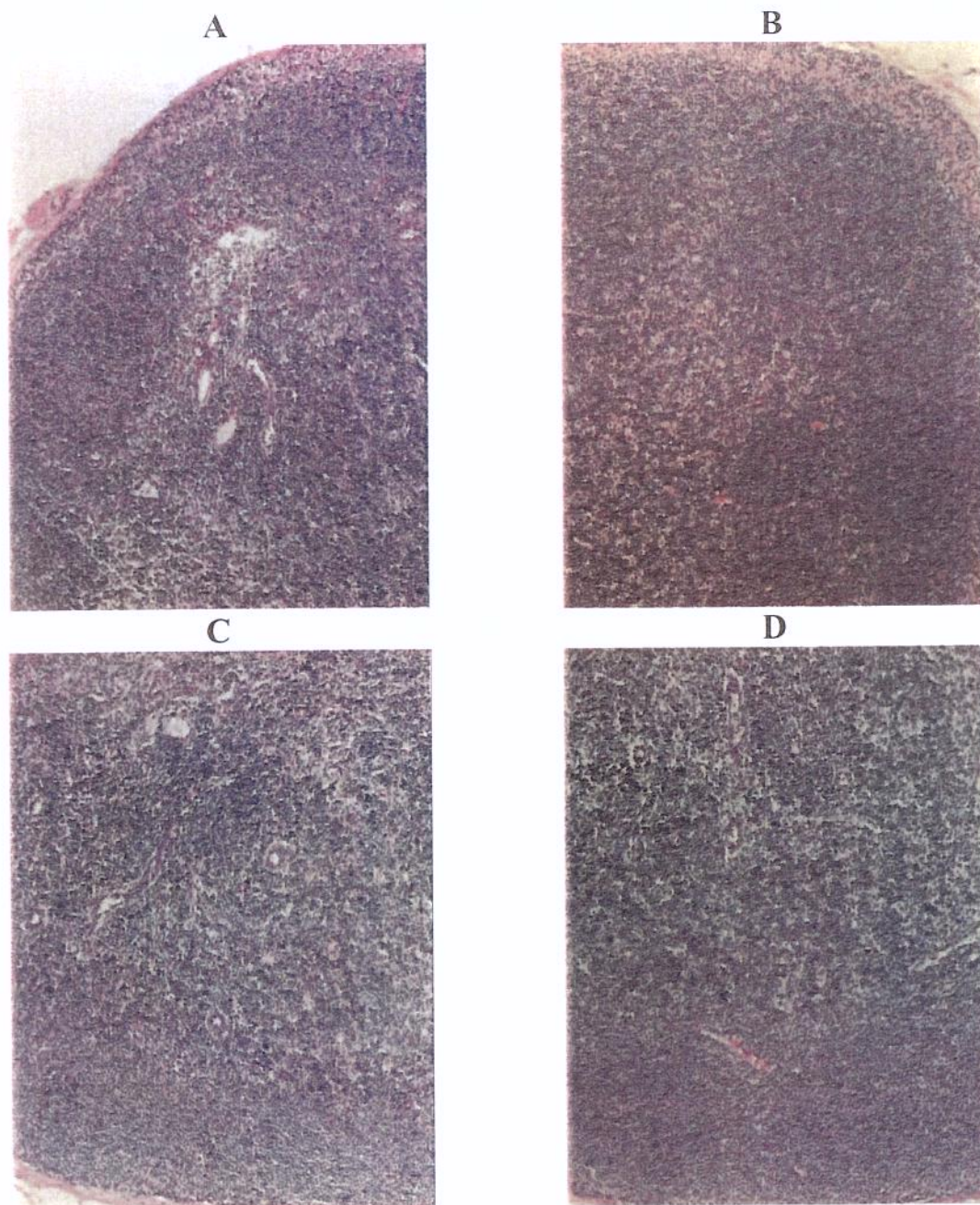


Figura 18 – Gânglios linfáticos regionais ao 30 dias, após o tratamento dos animais. A – Grupo controle fossa axilar direita; B – Gel de silicona, fossa axilar direita; C – Elastômero liso, fossa axilar direita; D - Elastômero texturizado, fossa inguinal esquerda (H&E, aumento original x 10).

A Figura 18 demonstra que a estrutura dos gânglios está preservada em todos os animais. Não se observam sinais de hiperplasia folicular ou difusa como tampouco estiocitose ou granulomas.

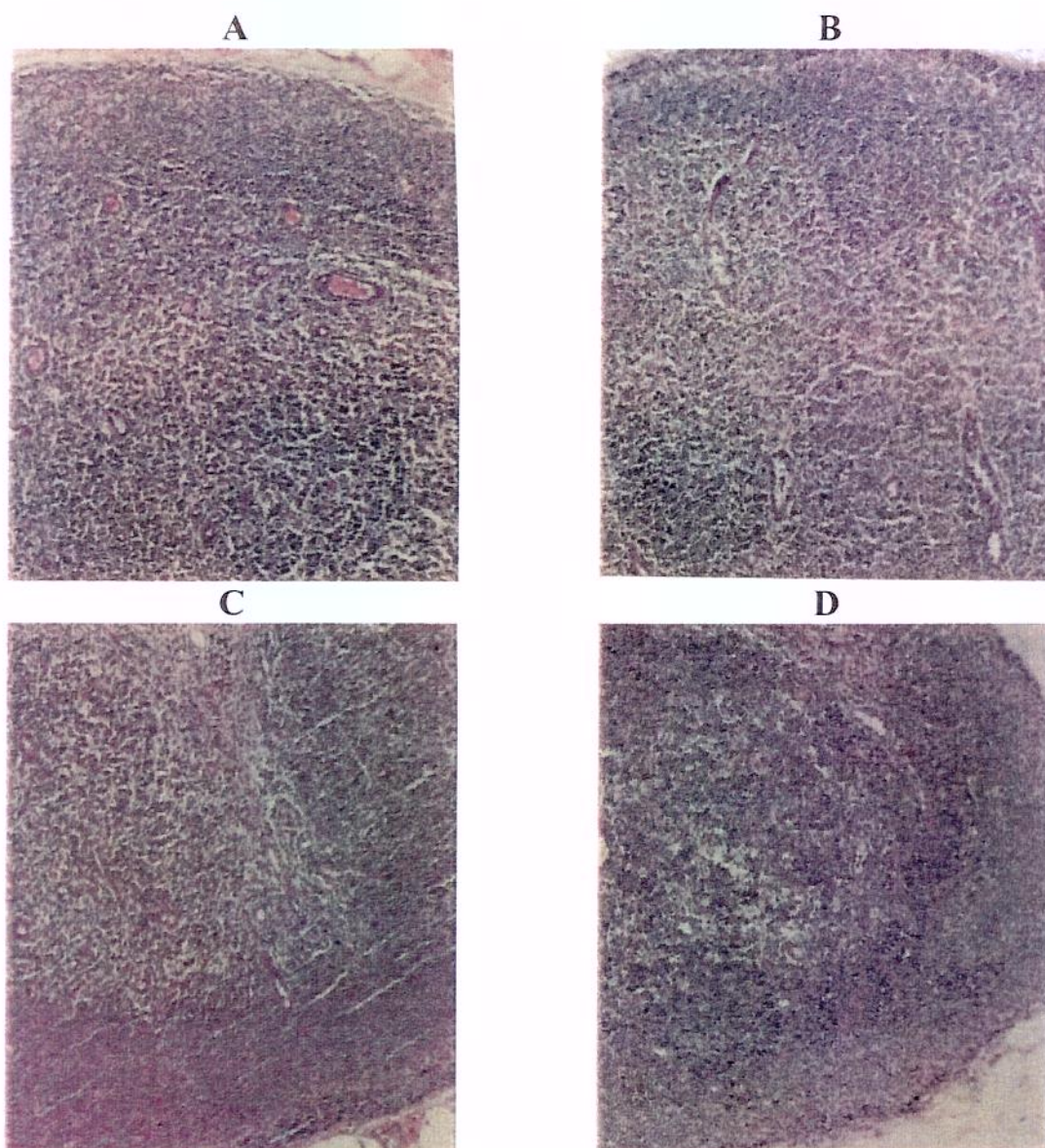


Figura 19 - Gânglios linfáticos regionais aos 90 dias, após o tratamento dos animais. A – Grupo controle fossa axilar direita; B – Gel de silicone, fossa axilar esquerda; C – Elastômero liso, fossa axilar esquerda; D - Elastômero texturizado, fossa inguinal esquerda (H&E, aumento original x 10).

A Figura 19 demonstra que a estrutura mantém arquitetura e celularidade preservadas.

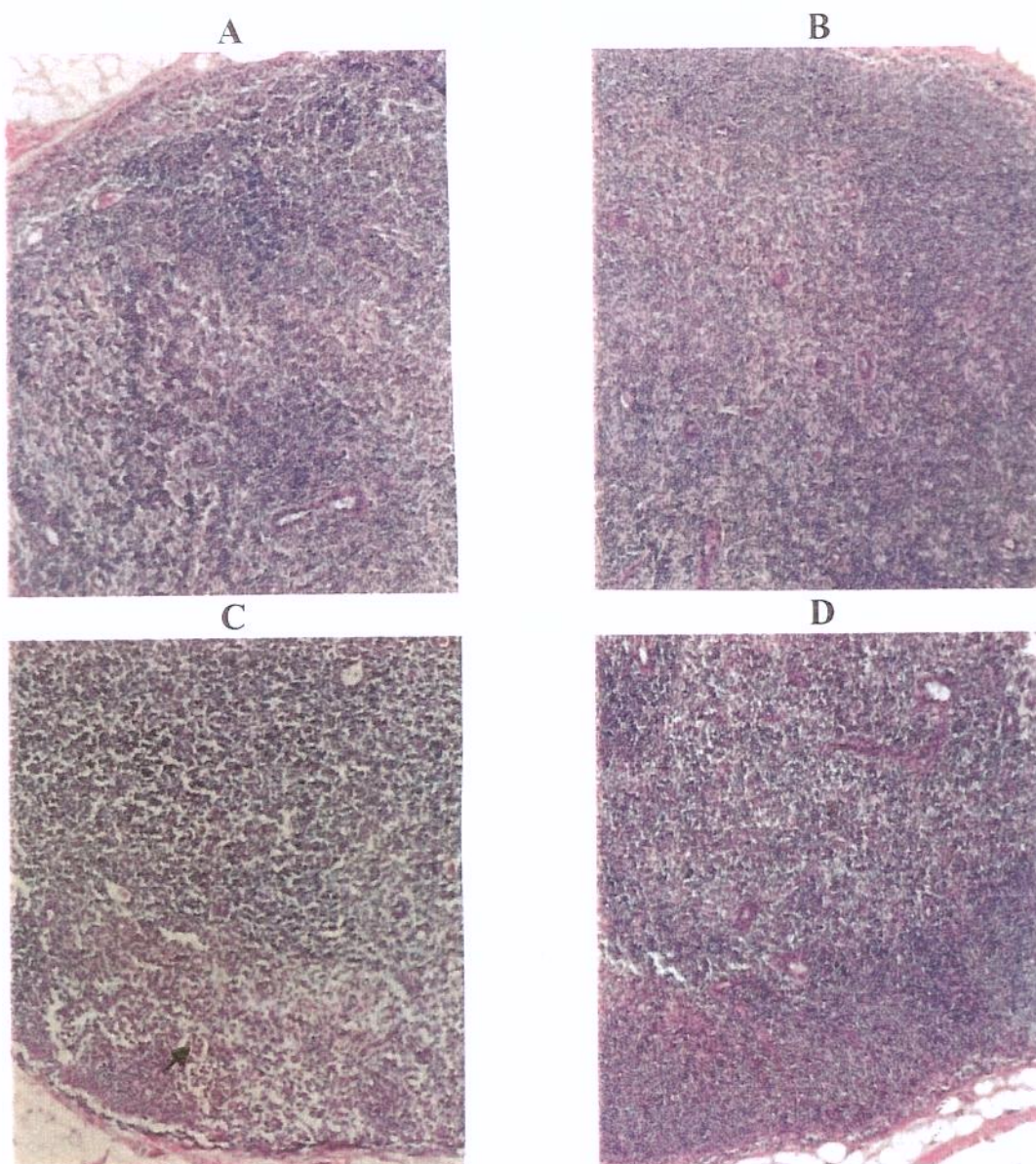


Figura 20 - Gânglios linfáticos regionais aos 180 dias, após o tratamento dos animais. A – Grupo controle fossa axilar direita; B – Gel de silicona, fossa axilar esquerda; C – Elastômero liso, fossa axilar direita; D - Elastômero texturizado, fossa axilar direita (H&E, aumento original x 10).

A Figura 20 demonstra que a estrutura mantém arquitetura e celularidade preservadas. Mastócitos (seta fig. 20 C) foram vistos junto a histiócitos em vários animais.

4.3. ANÁLISE DOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS POR MORFOMETRIA COMPUTADORIZADA

Comparando-se as médias das áreas dos gânglios linfáticos obtidas pela morfometria computadorizada e analisadas estatisticamente pelo modelo fatorial de análise de variância, observa-se que não houve diferenças estatisticamente significantes entre as médias dos grupos estudados em relação ao tratamento dos mesmos, bem como em relação ao tempo de observação, como ilustrado nos dados da Tabela 2 .

Tabela 2 - Análise de variância dos gânglios linfáticos. Campinas, 2000.

Fonte de Variação	SQ	GL	QM	F	P
Entre todos	0,124	5	0,025	0,186	0,967
Entre tempo	0,044	2	0,022	0,165	0,849
Entre tratamento	0,082	3	0,027	0,205	0,893
Interação tempo X tratamento	0,108	6	0,018	0,135	0,991
Entre	0,228	11	0,021	0,155	0,999
Resíduo	6,273	47	0,133	-	-
Total	6,501	58	0,112	-	-

Os dados da Tabela a seguir mostram a decomposição das médias encontradas por tipo de tratamento em relação ao tempo, no qual se pode observar a semelhança entre as mesmas.

Tabela 3 – Resultado da análise das medidas dos gânglios, segundo o tempo e o tipo de tratamento. Campinas, 2000.

Tratamento	Tempo											
	30 dias				90 dias				180 dias			
	Gel	Liso	Text	H ₂ O	Gel	Liso	Text	H ₂ O	Gel	Liso	Text	H ₂ O
n	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Média	2,290	2,224	2,240	2,090	2,216	2,144	2,208	2,248	2,170	2,124	2,224	2,082
D.V.P	0,040	0,216	0,572	0,362	0,269	,0430	0,398	,0326	0,331	0,319	0,406	0,405
Máximo	2,310	2,470	3,180	2,480	2,500	2,820	2,750	2,730	2,670	2,690	2,780	2,620
Mínimo	2,230	1,960	1,640	1,610	1,770	1,670	1,630	1,910	1,820	1,920	1,680	1,510

Os dados brutos dos resultados das medidas das áreas dos gânglios estão no Quadro 2 em anexo.

4.4. ANÁLISE QUANTITATIVA DAS FIBRAS COLÁGENAS

Macroscopicamente a formação de cápsula foi visualizada ao redor de todos os implantes, porém em alguns cortes não foi possível realizar a contagem das fibras colágenas em razão da ausência das mesmas na lâmina confeccionada.

No animal 49 (tratado com elastômero texturizado), não foi possível efetuar a contagem das fibras colágenas pela ausência da cápsula tanto na pele do dorso como no abdome.

Com relação à comparação das médias obtidas na análise quantitativa do colágeno presente na cápsula formada ao redor do implante, não foi observada diferença estatisticamente significativa no que diz respeito ao tratamento realizado nos três grupos estudados.

Diferenças estatisticamente significantes entre as médias obtidas com relação ao tempo de observação e à localização do implante foram percebidas, conforme ilustram os dados da Tabela 4.

Tabela 4— Análise de variância da quantidade de fibras colágenas presentes nas cápsulas ao redor dos implantes. Campinas, 2000.

Fonte de variação	S.Q.	G.L.	Q.M.	F	P
Entre todos	13.491,71	5	2.698,34	260,162	0,000*
Entre tempo	12.853,28	2	6.426,64	619,628	0,000*
Entre tratamento	15,72	2	7,86	0,758	0,473
Entre localização	615,56	1	615,56	59,349	0,000*
Interação tempo X tratamento	32,52	4	8,13	0,784	0,540
Interação tempo X local	212,81	2	106,41	10,259	0,000*
Interação tratamento X local	6,89	2	3,44	0,332	0,719
Inter. Tempo X tratamento X local	37,45	4	9,36	0,903	0,468
Dentro	643,05	62	10,372	-	-
Total	14.514,72	79	183,731	-	-

p =*menor que 0,001

Como já foi mencionado com relação especificamente ao tempo de observação, a análise de variância mostrou diferença significativa entre os períodos no qual pôde ser confirmada pela decomposição das médias obtidas, conforme ilustram os dados da Tabela 5.

Observa-se quanto menor o período de tempo estudado (30 dias), maior a média da quantidade de fibras colágenas encontradas e isso continua de maneira decrescente nos outros períodos (90 e 180 dias).

Tabela 5 – Resultado da análise da quantidade das fibras colágenas, segundo o tempo de observação. Campinas, 2000

	Tempo de Observação		
	30 dias	90 dias	180 dias
N	29	27	24
Média	132,324	112,908	101,681
D.V.P	6,396	3,429	2,826
Máximo	141,000	119,430	108,000
Mínimo	120,630	105,430	97,560

Com relação à localização do implante, onde se observou diferença estatisticamente significativa na análise de variância, pode-se constatar as médias encontradas ilustradas nos dados da Tabela 6, confirmando que as maiores médias foram encontradas na região dorsal.

Tabela 6 – Resultado da análise da quantidade das fibras colágenas, segundo o local do implante. Campinas, 2000.

	Local do Implante	
	Abdomen	Dorso
N	41	39
Média	113,872	119,423
D.V.P	11,757	14,841
Máximo	136,140	141,000
Mínimo	97,560	99,300

Nos dados da Tabela 4, pode-se perceber que houve interação estatisticamente significativa entre o tempo de observação e o local de implantação, e isto pode ser visto com mais detalhes pela decomposição das médias obtidas em cada local de implantação no período determinado de observação, conforme ilustram os dados da Tabela 7.

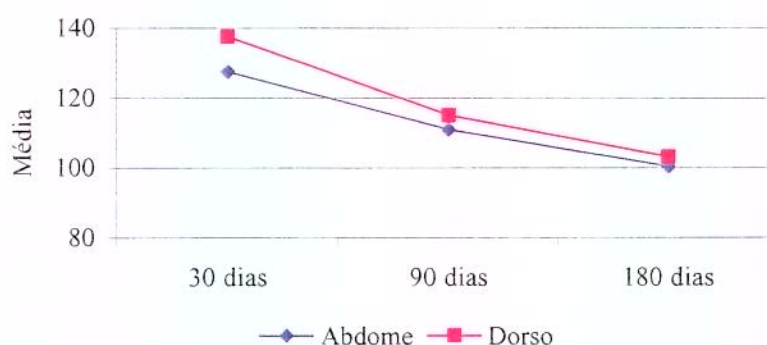
Pela análise desta tabela, percebe-se quanto mais precoce foi o tempo de observação, maiores foram as médias das fibras colágenas encontradas com uma diferença maior no dorso, embora estas médias reduzam-se significativamente com o tempo, a diferença na localização diminui de maneira tal que a relação entre dorso e abdome torna-se insignificante no período de 180 dias.

Tabela 7 – Resultado da interação entre o tempo e a localização do implante.

	Tempo					
	30 dias		90 dias		180 dias	
Local	Abdome	Dorso	Abdome	Dorso	Abdome	Dorso
N	15	14	14	13	12	12
Média	127,45	137,54	110,95	115,02	100,31	103,05
D.V.P	4,54	3,02	2,89	2,67	1,87	3,02

Para maior compreensão do significado desta interação, foi confeccionada a exposição gráfica a seguir que demonstra a ausência de paralelismo entre os fatores tempo e localização, confirmando a presença de interação entre os mesmos já observada durante a análise de variância.

Gráfico 1 - Resultado da interação entre tempo e localização do implante. Campinas, 2000.



Dados completos de toda a contagem das fibras colágenas presentes na cápsula ao redor dos implantes de todos os animais estão na Tabela 8 em anexo.

As figuras a seguir exemplificam o aspecto das fibras colágenas presentes na cápsula sob microscopia com luz polarizante.

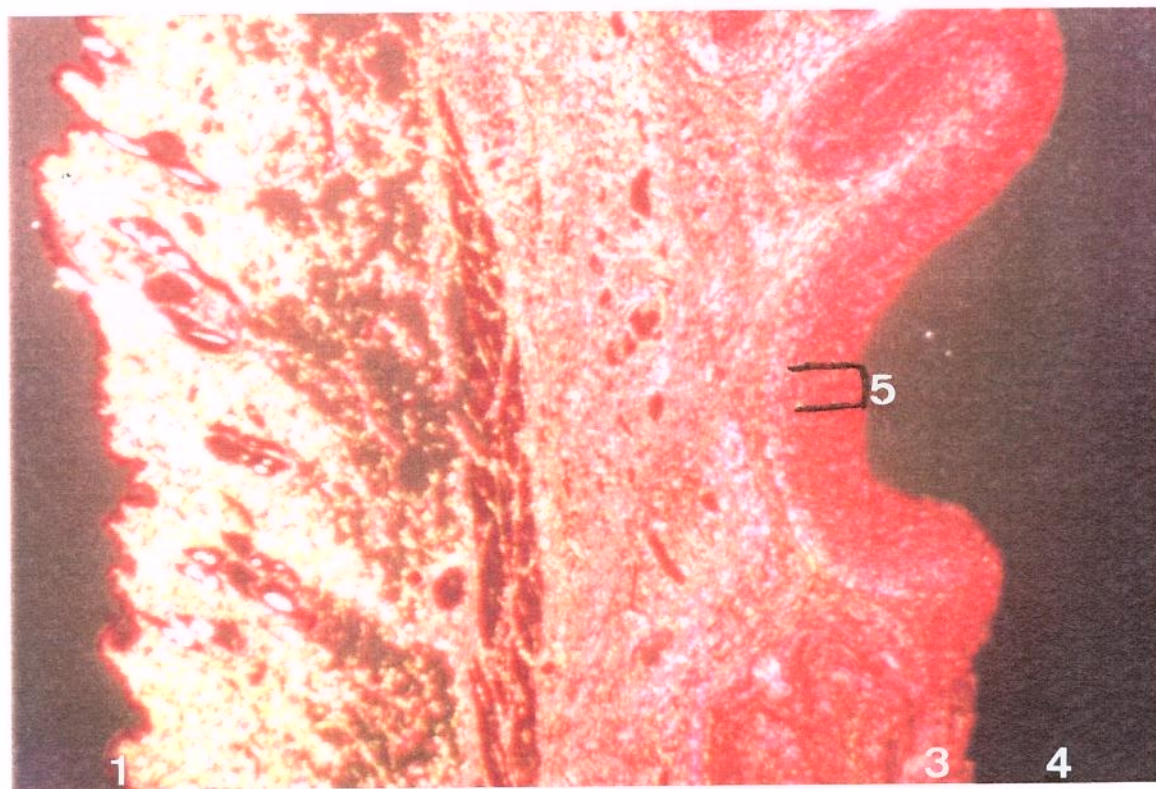


Figura 21 – Panorâmica do corte da pele sob luz polarizada, observando-se: epiderme (1); derme (2) e seus anexos; na profundidade a cápsula de tecido conjuntivo (3) e o espaço que era ocupado pela prótese (4) (*Sirius Red*, aumento original x 2,5, pele abdominal, 90 dias pós injeção de sílica gel).

As microfotografias seguintes representam a análise em grande aumento de um segmento da cápsula, conforme esquema acima (5).

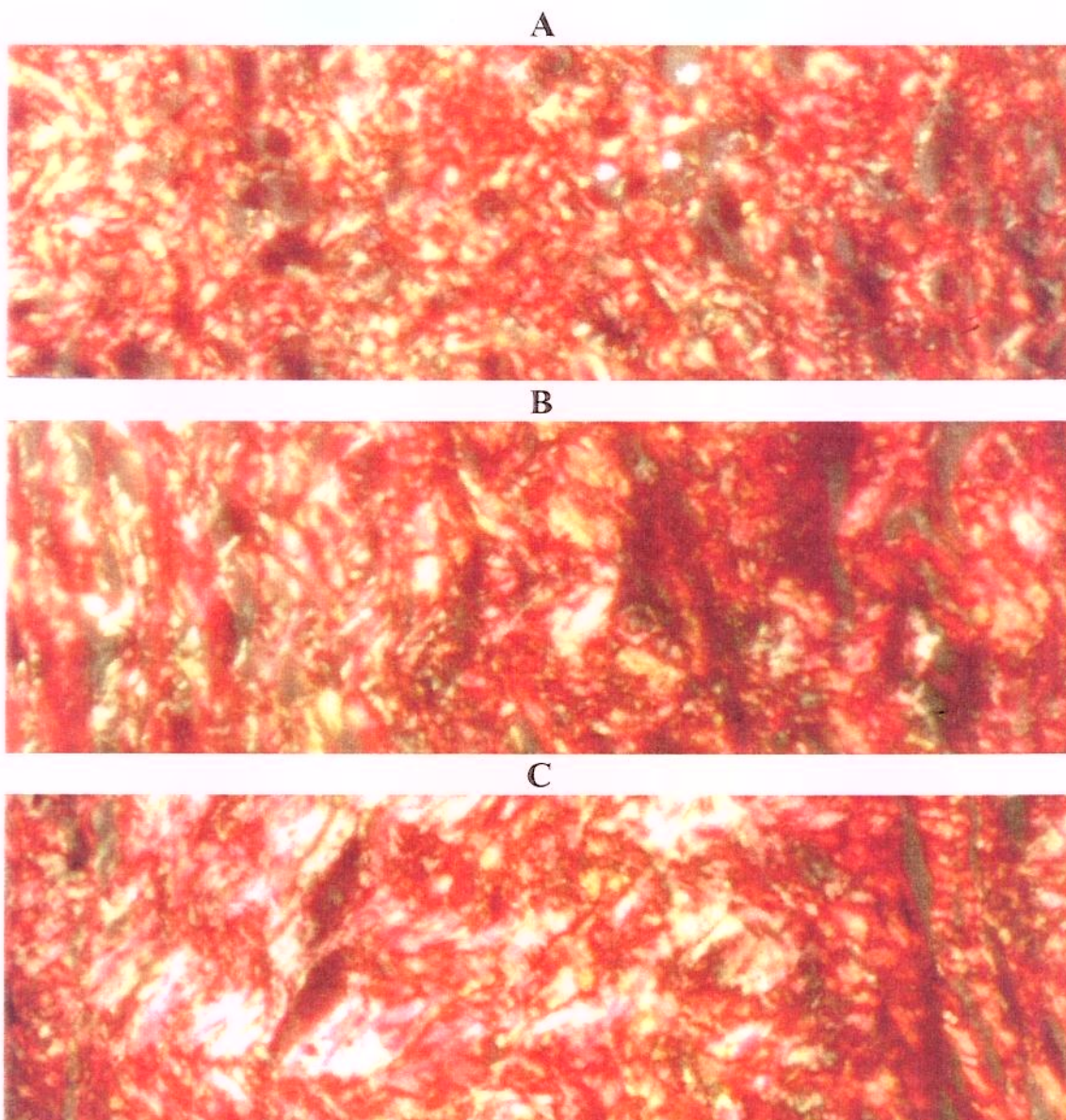


Figura 22 – Cápsula que envolve a prótese sob luz polarizada. À direita, está a face correspondente à borda lumenal. A – 30 dias após o tratamento: B – 90 dias após o tratamento: C – 180 dias após o tratamento (*Sirius Red*, aumento original x 40, pele abdominal).

A princípio observam-se fibras colágenas delgadas e mais numerosas que são paulatinamente substituídas por outras mais espessas e mais numerosas.

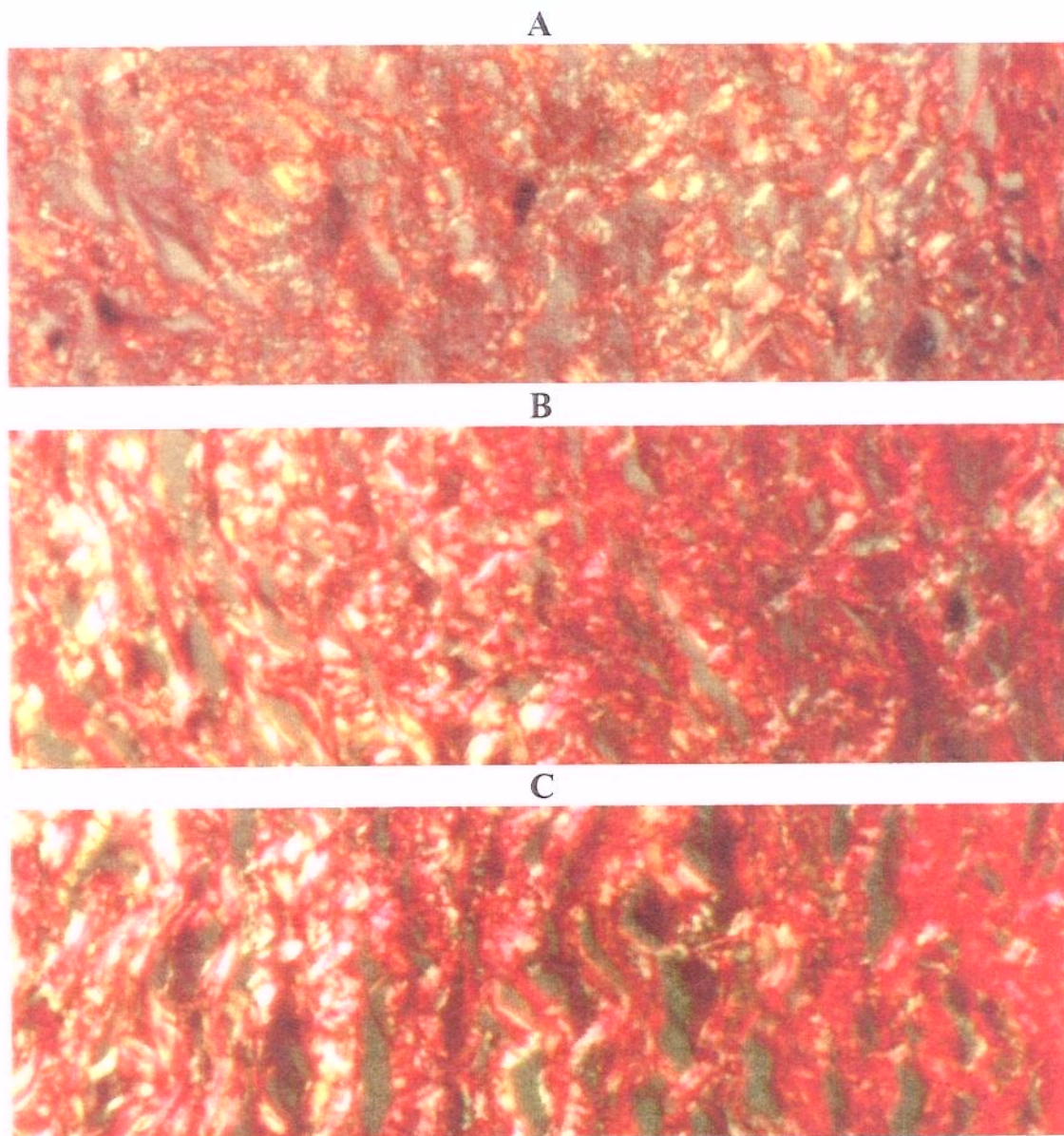


Figura 23 - Cápsula que envolve a prótese texturizada sob luz polarizada. À direita, está a face correspondente à borda luminal. A – 30 dias após o tratamento: B – 90 dia após o tratamento: C – 180 dias após o tratamento (*Sirius Red*, aumento original x 40, pele dorso).

A princípio observam-se fibras colágenas delgadas e mais numerosas que são paulatinamente substituídas por outras mais espessas e menos numerosas. Comparativamente às microfotografias anteriores, pode-se notar maior número de fibras

colagenas nestes animais, sobretudo em A (30 dias) com diminuição da diferença em B e, em especial, em C.

5. Discussão dos Resultados

Discussão dos Resultados

A importância do esclarecimento dos efeitos da utilização dos compostos de silicona reside no fato dos mesmos serem largamente empregados em diversas especialidades da área médica e, ainda assim, objeto de tantas controvérsias ao ser citada sua associação com reações orgânicas adversas com prejuízo da saúde do ser humano em inúmeros trabalhos (TEUBER et al., 1995).

Considerou-se relevante o estudo dos gânglios linfáticos, visto que se constituem em uma barreira conhecida utilizada pelo organismo contra os agentes estranhos. Os linfonodos podem sofrer alterações reativas que se manifestam pelas mudanças na celularidade e arcabouço que cursam com o aumento de suas áreas observadas microscopicamente e até clinicamente.

Os estudos dos gânglios linfáticos em sua maioria são observações clínicas de pacientes portadores de implantes de silicona que apresentaram linfadenomegalia clinicamente identificada (KULBER et al., 1995), e alguns estudos experimentais em que gânglios somente de certos animais estudados foram avaliados, não tendo sido encontradas alterações nos mesmos (BARKER & SHULTZ, 1978; AMARAL et al., 1993).

A exceção encontra-se no estudo realizado por TIZIANE et al. (1995), que tratava de uma pesquisa da reação dos gânglios linfáticos ao implante do gel de silicona, pois nos outros estudos não havia uma sistematização e controle que pudessem inferir resultados mais confiáveis. Este trabalho, porém, limitou-se à pesquisa somente da silicona gel, não demonstrou alterações dos gânglios a estes implantes, deixando em aberto as reações ao elastômero, componente sempre presente nos implantes mamários.

Em contrapartida NIJHUIS et al. (1998) estudaram os linfonodos retroperitoneais e locorreionais de 12 ratos, após injeção perianal de cola de silicona

elastomérica, não encontraram alterações ganglionares em nenhuma espécie, porém tal estudo se resumiu ao uso do elastômero, não sendo sistematizado nem controlado.

As diferenças químicas entre os tipos de silicona são bem estabelecidas, sobretudo as dos componentes dos implantes mamários utilizados em cirurgia plástica (PICHA & GOLDSTEIN, 1991); bem como já foi relatado por TRAVIS, BALOGH, ABRAHAM (1985), diferenças histológicas reacionais entre as siliconas, nas quais eles atribuíram uma maior reação de célula gigante de corpo estranho ao elastômero. Assim, tornou-se necessário um estudo sistematizado e controlado que pudesse comparar os seus componentes em localizações distintas e em períodos de observação diferentes para melhor apuração das respostas orgânicas.

A escolha dos períodos de observação deu-se numa tentativa de abranger diferentes períodos na resposta orgânica do animal, de acordo evidentemente com a meia vida do animal estudado. Quanto à localização dos implantes, a opção de dorso e abdome nos fez abranger a área de drenagem linfática dos linfonodos axilares e inguinais estudados, bem como as possíveis diferenças da reação local ao implante.

As reações ganglionares são bem traduzidas pelo aumento de área dos mesmos que, por conseguinte podem ser fielmente detectados pela morfometria computadorizada comparativa dos grupos estudados.

No presente estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes comparando-se as médias das áreas dos gânglios localizados entre os grupos estudados, bem como as diferenças na microscopia óptica fazendo crer que não houve reação ganglionar à silicona em suas diversas formas, nem tampouco migração da mesma para os linfonodos que poderia ser sugestionada, caso houvesse presença de células gigantes ou histiócitos com características morfológicas de atividade fagocitária contendo material estranho ou ainda vacúolos que pudessem sugerir a presença de material estranho.

Tal resultado contradiz os estudos clínicos que revelam a presença de silicona nos gânglios linfáticos tanto em portadores de implantes mamários (GOIN, 1978;

VAAMONDE et al., 1997, KAO et al., 1997) como também entre os portadores de implantes articulares (ROUX et al., 1996), porém ratifica alguns estudos experimentais nos quais os achados também não foram compatíveis com migração ou mesmo com a reação aos gânglios linfáticos (BARKER & SHULTZ, 1978; AMARAL et al., 1993; TIZIANI et al., 1995; NIJHUIS et al., 1998).

O achado pode ser em parte explicado pelo fato do estudo ter sido realizado em animais de laboratório e por mais semelhanças que apresentem, não conseguem demonstrar fidedignamente as reações do ser humano, o que porém não invalida a continuação de estudos experimentais em virtude, especialmente, da impossibilidade de se realizar muitos estudos controlados em seres humanos.

Outro dado importante é que embora haja inúmeros trabalhos indexados na literatura sugerindo as reações às siliconas, muitos contêm vieses como, por exemplo, a falta de controle do estudo, a dificuldade na identificação da silicona entre outros. Alguns, por exemplo, relatam linfadenopatia em pacientes portadoras de implantes mamários de silicona gel recobertos por poliuretano (WINTSCH, SMAHEL, CLODIUS, 1978), podendo, assim, alterar a resposta inflamatória ao implante.

Outros estudos, porém, realmente demonstram resultados incontestáveis sobre estas reações, no entanto estes se traduzem em uma porcentagem muito pequena levando em consideração os milhares de implantes ou formas diversas de utilização das siliconas pelos seres humanos nestas quatro décadas. De acordo com NALBANDIAN, SWANSON, MAUPIN (1983), a incidência de linfadenopatia por silicona em uso de implantes articulares de elastômero está entre 0,1 e 0,01%.

Há de considerar que a maioria dos estudos onde houve detecção de alterações ganglionares, foi em pacientes com implantes mamários pós-mastectomias por neoplasias ou achado de linfadenopatia em pacientes que desenvolveram neoplasia mamária na vigência do uso do implante (HAUSNER, SCHOEN, PIERSON, 1978), cuja resposta inflamatória orgânica pode-se encontrar significativamente comprometida, levando a reações adversas. Em compensação, há relatos de pacientes com linfadenopatia por silicona

com ausência de associação maligna (TABATOWSKI, ELSON, JOHNSTON, 1990; SANTOS-BRIZ, Jr. et al., 1999).

Do mesmo modo, são descritas inúmeras associações de implantes articulares em pacientes com doenças reumáticas que apresentaram linfadenopatia reacional (GROFF, SCHNED, TAYLOR, 1981; BERNSTEIN, STRICKLAND, LAZARUS, 1992), como também em associação com linfomas (BENJAMIN et al., 1982; DIGBY, 1982; MURAKATA & RANGWALA, 1989). Nestes casos, também a resposta inflamatória orgânica pode encontrar-se significativamente comprometida, ocasionando reações adversas o que infelizmente é lamentável em virtude de serem estes pacientes os mais propensos a implante.

Alguns casos de implantes articulares em associação com linfadenopatia são descritos em pacientes saudáveis, porém, em atletas nos quais os microtraumas dos implantes são constantes, levam à disseminação de pequenas partículas do elastômero (SHIEL & JASON, 1986; ROGERS et al., 1988).

Além disso, parte desses implantes sofre um grande desgaste por serem articulares, evoluindo com a fratura, o que levaria ao desprendimento de partículas que poderiam migrar para outras partes por meio dos linfáticos e da corrente sanguínea (CHRISTIE, WEINBERGER, DIETRICH, 1977; KIRCHER, 1980).

Relatos como o de LIN, de LEONARDO, JACOBY (1993) são inconsistentes quando sugerem linfadenopatia por sílica em paciente com uso de implantes mamários, porém a biópsia de linfonodos revela vacúolos de diferentes tamanhos com a presença de histiócitos, sem demonstrar presença de material refratário semelhante à sílica, deixando dúvidas em relação à verdadeira etiologia da linfadenopatia.

HAUSNER, SCHOEN, PIERSON (1978) examinaram linfonodos de paciente com implantes mamários de sílica em que não havia reação ganglionar, bem como nenhum material estranho foi encontrado, diferindo de um outro caso relatado pelo mesmo autor em que o material refratário descrito como sílica gel foi encontrado em linfonodos

de paciente que desenvolveu neoplasia mamária na vigência do uso de implante mamário, após oito anos de utilização do implante.

TRUONG et al. (1988) relataram esse achado também depois de longo período de implantação que se constituiu entre 10 e 20 anos. Tal fato sugere que um longo período é necessário para a migração da silicona ocorrer e talvez este longo período não tenha sido alcançado nos estudos experimentais, mesmo levando em conta a meia vida do animal.

Em alguns cortes, a presença de gânglios linfáticos não foi identificada, mas somente de tecido fibroadiposo, provavelmente, pela dificuldade de se identificar e dissecar os pequenos gânglios, porém tal fato não interferiu na obtenção dos resultados em virtude da amostra de 458 gânglios ter sido suficiente à análise estatística aplicada.

A reação local ao implante é determinada pelas propriedades físico-químicas dos implantes, técnica cirúrgica empregada, local e tempo de implantação (SPECTOR, CEASE, TONG-LI, 1989). A histomorfometria mostrou-se um método válido para mensurar as mudanças ocorridas nos tecidos adjacentes aos implantes.

Basicamente, a formação da cápsula fibrosa constitui-se na principal manifestação da reação local ao implante como resposta fisiológica à presença de um corpo estranho. O fenômeno da contratura capsular, porém, persiste com etiologia duvidosa e consiste na maior complicação relatada com o uso de implantes mamários, assim, necessita-se de que se realizem mais pesquisas no sentido de esclarecer sua etiologia.

A histologia da cápsula tissular constitui-se em um dado valioso na elucidação da contratura capsular. Vários autores realizaram estes estudos e concluíram que existe um extravasamento da silicona gel para os tecidos ao redor dos implantes (AMARAL et al., 1992; AMARAL et al., 1993, THUESEN et al., 1995; CARPANEDA, 1997); outros relataram as diferenças capsulares, sobretudo, na contratura capsular entre os implantes de superfície lisa e texturizada (COLEMAN et al., 1991; HAKELIUS & OHLSEN, 1992; HAKELIUS & OHLSEN, 1997; SPEAR, ELMARAGHY, HESS, 2000).

Sendo assim, foi elaborado um estudo comparativo da reação tissular baseado na análise histológica da cápsula fibrosa, mais especificamente em relação às fibras colágenas presentes na mesma. Optou-se pela comparação entre o gel, elastômero liso e texturizado em virtude de possuírem composição química básica semelhante e serem, atualmente, os componentes, mais utilizados na confecção dos implantes.

Outros dados considerados foram o tempo e o local de implantação, visto que são relatadas contraturas capsulares preferencialmente nos implantes mamários, quando estes na sua maioria têm composição semelhante aos implantes glúteos, testiculares e de panturrilha.

A quantificação das fibras colágenas presentes na cápsula ao redor do implante constitui-se em um bom parâmetro de medida da biocompatibilidade do implante, pois estas traduzem com acurácia quando analisadas, comparativamente, entre vários grupos estudados à reação ao trauma cirúrgico e à presença contínua do implante (JANSEN et al., 1994).

No presente estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na quantidade de fibras colágenas presentes na cápsula tissular em relação ao tipo de implante usado.

Tal conclusão contradiz alguns estudos clínicos controlados e randomizados que demonstram diferenças clínicas quanto à presença da contratura capsular em maior proporção nos implantes lisos do que nos texturizados, denotando respostas inflamatórias locais distintas entre ambos. Apesar de que para tais estudos foram adotados parâmetros clínicos de avaliação e não foram realizados estudos histológicos que confirmassem tal conclusão (COLEMAN et al., 1991; HAKELIUS & OHLSEN, 1992; MALATA et al., 1997).

Em contrapartida, THUESEN et al. (1995) não acharam em estudo clínico randomizado diferenças na espessura capsular entre implantes lisos e texturizados, nem tampouco correlação entre espessura capsular e contratura capsular.

BERN, BURD, MAY Jr. (1991) estudando as diferenças histológicas capsulares entre expansores cutâneos de superfícies lisas e texturizadas em ratos, depois de três meses de implantação perceberam que as cápsulas dos implantes lisos eram relativamente acelular e avascular com uma matriz colágena organizada, ao passo que as texturizadas eram mais espessas com mais fibras colágenas, demonstrando grande atividade celular.

Do mesmo modo, BUCKY et al. (1993) também mostraram em ratos que a resposta inflamatória adjacente ao implante texturizado era significativamente maior quando comparada ao implante liso.

Os modelos de animais adotados nesta pesquisa não são exatamente similares aos humanos, visto que os ratos não desenvolvem contração ao redor dos implantes. Infelizmente ainda não existe um bom modelo animal que demonstre a formação da cápsula similar aos humanos (RUDOLPH & ABRAHAM, 1980).

Em relação ao tempo de observação, notou-se no estudo em questão que quanto mais precoce o tempo de observação, maiores foram as médias das fibras colágenas encontradas e as mesmas se apresentavam menores e mais desorganizadas nos períodos iniciais e maiores, maduras e mais organizadas nos períodos mais tardios. Este último fato também foi demonstrado por LILLA & VISTNES (1976) e PALOMERO et al. (1991).

Espera-se que uma cápsula densa de fibras colágenas aumente com o tempo, refletindo em um estímulo contínuo a fibroplasia e, posteriormente, uma remodelação do colágeno. Isto foi observado nos elastômeros lisos, além do que confirmando estudos anteriores (BUCKY et al., 1993; SMAHEL, HURWITZ, HURWITZ, 1993; BATRA, BERNARD, PICHA, 1995) a maioria destas cápsulas contém fibras colágenas orientadas paralelamente à superfície do implante. Estes mesmos estudos demonstraram orientação multidirecional das fibras colágenas na cápsula adjacente ao implante e atribuíram a este fator a prevenção da contratura capsular.

WYATT et al. (1998) não encontraram diferenças na orientação das fibras colágenas presentes nas cápsulas, bem como na presença de reação de corpo estranho ao compararem cápsulas formadas adjacentes aos implantes lisos e texturizados.

Em estudos posteriores talvez seja possível correlacionar a quantidade de fibras colágenas à presença da sílica na cápsula, como também a presença de miofibroblastos numa tentativa de elucidar fatores associados ao surgimento da contratura. Também seria importante a utilização de um modelo experimental onde a contratura capsular surgisse como reação à colocação do implante.

Em relação à localização do implante, no presente estudo observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a mesma com maior quantidade de fibras colágenas no dorso em detrimento do abdome, sendo essa diferença maior aos 30 dias, decrescendo e tornando-se quase nula aos 180 dias.

Segundo GIBSON (1990), as propriedades físicas da pele diferem no mesmo local para diferentes indivíduos, em distintos locais para o mesmo indivíduo, em diferentes direções para o mesmo local e nos mesmos locais para distintas idades. Tais distinções estão ligadas às características e quantidade das fibras colágenas.

É possível que a resposta inflamatória à presença do implante siga os mesmos padrões da pele adjacente, em virtude do implante encontrar-se intimamente ligado à mesma. Sabe-se que a pele do dorso é visivelmente mais espessa nos seres humanos, desse modo pode-se perceber esta mesma característica nos animais estudados tanto na macroscopia quanto na microscopia e, talvez, por esse motivo tenha havido essa diferença.

Possivelmente em indivíduos com tendência a formação de quelóide, que se constitui numa cicatrização exacerbada em virtude de um desequilíbrio entre a síntese e degradação do colágeno, essa tendência agrave-se em regiões onde a pele é mais espessa, com algumas exceções, se bem que quelóides ainda não foram reproduzidos em animais (COHEN & PEACOCK Jr., 1990).

PALOMERO et al. (1991) estudaram a implantação da silicona gel e do elastômero em ratos em locais diferentes e obtiveram um resultado surpreendente, observaram quando eram implantados no intraperitônio, não havia formação de cápsula ao redor do implante diferindo do subcutâneo, e entre o peritônio parietal e os retos abdominais foram encontradas formações capsulares. Com este resultado concluíram que a formação capsular constitui-se num processo reparativo local e não em uma reação orgânica ao corpo estranho.

As diferenças obtidas em relação ao tempo de observação e localização nesta pesquisa têm seu valor quando se questiona, por exemplo, o momento do aparecimento da contratura e o porquê dessa alta incidência nos implantes mamários, porém quanto a uma possível relação entre o tipo de silicona que poderia levar com maior frequência ao surgimento da contratura, não houve diferença ligada à quantidade das fibras colágenas que fizesse inferir tal relação, o que não afasta a possibilidade da associação de contratura com o tipo de implante, visto que outros fatores e não somente a quantidade das fibras colágenas poderiam estar relacionados.

O resultado obtido nesta pesquisa diz respeito à reação inflamatória local, porém não se pode inferir por meio destes resultados conclusões diretas sobre a contratura capsular, pois são inúmeros os fatores relatados na etiopatogenia da mesma.

Em algumas amostras não foi possível a contagem das fibras colágenas, provavelmente, pelo processamento do material até a confecção das lâminas, visto que à macroscopia todas as cápsulas estavam presentes, porém tal fato não interferiu na obtenção dos resultados em virtude das amostras estudadas terem sido suficientes à análise estatística aplicada.

Certamente em relação aos implantes de silicona, bem como a outras situações físicas e psíquicas nunca se deve desprezar as diferenças na resposta individual de cada ser humano a uma determinada situação, pois é essa característica peculiar que faz da medicina uma ciência sem exatidão.

O implante de silicona continua sendo largamente utilizado na área médica, pois ainda é considerado um material relativamente seguro, de fácil esterilização que mantém suas características funcionais por longo período de uso, freqüentemente, não produz rejeição e não há associação comprovada como causador de neoplasias, gerando assim bons resultados (IWUAGWU & FRAME, 1997), porém ainda não é considerado um material ideal em razão de todas as associações a seu uso aqui relatadas.

Não se pode nem se deve desprezar o real benefício do emprego de tais implantes, ultrapassando inúmeras vezes os riscos do seu potencial efeito adverso. São fundamentais, entretanto, um cuidadoso planejamento pré-operatório, incluindo completo esclarecimento e consentimento do paciente, uma boa técnica cirúrgica e adequado monitoramento pós-operatório, este último poderia muitas vezes fornecer subsídios para inúmeras pesquisas, mas que por descuido ou falta de espírito investigativo passa despercebido.

Paralelamente é preciso dar continuidade às pesquisas sob diversas óticas, com a finalidade principal de se encontrar uma conclusão definitiva sobre sua utilização. Embora haja inúmeros estudos nesta área, o assunto permanece vivo, polêmico, atual e interessante, estimulando a continuidade de novas investigações.

6. Summary

Silicones are a biomaterial used in the production of implants and applied in several medical fields; it consists of polymers presenting three basic types: liquid, gel and elastomers which differ among themselves in length and degree of polydimethylsiloxane chain reticulation. Its use is controversial since it is related to several organic reactions such as lymphadenopathy and formation of capsular contracture. The objective of this study is to detect histological alterations of the lymphatic axillary and inguinal ganglions suggestive of reaction to gel silicon implants, smooth and texturized elastomers, measuring the ganglions area through a computerized morphometry and common optical microscopy and also to compare local tissular reaction to the same implants by collagen fiber quantification present in the capsule formed around the implants. Sixty-three *wistar* rats were used and divided into four groups: 15 for gel, 15 for smooth elastomers, 15 for texturized, 15 for control group and 3 for sanitary control. Silicones were subcutaneously implanted into the dorsum and abdomen of the animals and the observation periods were 30, 90 and 180 days. HE coloration was used for the lymphatic ganglions and *Sirius Red* for the capsule. Statistical analysis applied was the factorial model of the variance analysis. No histological alterations in the lymphatic ganglions of the studied animals were found when comparing to that of the control group. Also, no statistical significant differences were observed in the quantitative analysis of the collagen fibers in the capsules around the gel implant, smooth and texturized elastomers. Statistically significant differences regarding number of collagenous fibers in relation to the observation period were observed and presented in a decreased order of 30, 90 and 180 days; regarding localization, those in the dorsum were greater than those in the abdomen, but this difference was reduced in the observation period and not being significant in the period of 180 days. These conclusions are not in accordance with some clinical studies and, though, they are in agreement with others, showing the controversial nature of this subject, favoring new researches aiming the international consensus on the use of silicone compounds.

7. Conclusões

Conclusões

- ✓ Não foram encontradas alterações histológicas nos gânglios linfáticos axilares e inguinais de ratos *wistar*, por meio da microscopia óptica comum e morfometria computadorizada, sugestivas de processo reacional aos implantes subcutâneos de silicona gel, elastômero liso e texturizado quando comparados a um grupo controle.
- ✓ Não foram notadas diferenças estatisticamente significantes entre as médias obtidas na análise quantitativa das fibras colágenas presentes na cápsula ao redor dos implantes subcutâneos de silicona gel, elastômero liso e texturizado.
- ✓ Foram percebidas diferenças estatisticamente significantes entre as médias obtidas na análise quantitativa das fibras colágenas com relação ao tempo de observação, apresentando-se de forma decrescente em 30, 90 e 180 dias.
- ✓ Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as médias obtidas na análise quantitativa das fibras colágenas com relação à localização dos implantes, apresentando-se maior no dorso do que no abdome e essa diferença estreita-se ao longo do período de observação permanecendo insignificante no período de 180 dias.

8. Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

- AHN, C. Y. & SHAW, W. W. – Regional silicone gel migration in patients with ruptured implants. **Annals of Plastic Surgery**, **33** (2) : 201 – 208, 1994.
- AMARAL, C. M. R.; TIZIANI, V.; TREVISAN, M. A. S.; PIRES, C. H.; PALHARES, F. B.- Capsular contracture and silicone gel: experimental study. **Aesthetic Plastic Surgery**, **16** : 261-264, 1992.
- AMARAL, C. M. R.; TIZIANI, V.; CINTRA, M. L.; AMSTALDEN, I.; PALHARES, F. B. – Local reaction and migration of injected silicone gel: experimental study. **Aesthetic Plastic Surgery**, **17** : 335-338, 1993.
- BARKER, D. E.; RETSKY, M. I.; SCHULTZ, S.- “Bleeding” of silicone from bag-gel breast implants, and its clinical relation to fibrous capsule reaction. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **61** (6) : 836-841, 1978.
- BARKER, D. E. & SCHULTZ, S. L.- Reaction to silicone implants in the guinea pig. **Aesthetic Plastic Surgery**, **1** : 371-378, 1978.
- BARRETT, D. M.; O’SULLIVAN, D.C.; MALIZIA, A. A.; REIMAN, H. B.; ABELL-ALEFF, P. C.- Particle shedding and migration from silicone genitourinary prosthetic devices. **The Journal of Urology**, **146** : 319-322, 1991.
- BATRA, M.; BERNARD, S.; PICHA, G.- Histologic comparison of breast implant shells with smooth, foam, and pillar microstructuring in a rat model from 1 day to 6 months. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **95** (2) : 354 – 363, 1995.

- BENJAMIN, E.; AHMED, A.; RASHID, A. T. M. F.; WRIGHT, D. T. – Silicone lymphadenopathy : a report of two cases, one with concomitant malignant lymphoma. **Diagnostic histopathology**, **5** : 133-141, 1982.
- BERGMAN, R. B. & Van der ENDE, A. E.- Exudation of silicone through the envelope of gel filled breast prostheses: na in vitro study. **British Journal of Plastic Surgery**, **32** : 31-34, 1979.
- BERN, S.; BURD, A.; MAY Jr. J. W.- The biophysical and histologic properties of capsules formed by smooth and textured silicone implants in the rabbit. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **89** (6) : 1037-1042, 1992.
- BERNSTEIN, S. A.; STRICKLAND, R. W.; LAZARUS, E. - Axillary lymphadenopathy due to Swanson implants. **The Journal of Rheumatology**, **20** (6) : 1066-1069, 1993.
- BOO CHAI, K. - The complications of augmentation mammoplasty by silicone injection. **British Journal of Plastic Surgery**, **22** : 281-285, 1969.
- BRALEY, S. A. - The use of silicones in plastic surgery - a retrospective view. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **51** (3) : 280 - 288, 1973.
- BRIDGES, A. J. & VASEY, F. B. - Silicone breast implants - history, safety, and potential complications. **Arch. Intern. Med.**, **153** : 2638 - 2644, 1993.
- BRODY, G. S. – On the safety of breast implants. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **100** (5) : 1314 – 1321, 1997.
- BURKHARDT, B. R. & DEMAS, C. P.- The effect of siltex® texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **93** : 123-130, 1994.
- BUCKY, L. P.; EHRLICH, P.; SOHONI, S.; MAY Jr. J. W.- The capsule quality of saline-filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane implants in rabbits: a long-term study. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **93** (6) : 1123-1131, 1994.

- CARPANEDA, C. A.- Inflammatory reaction and capsular contracture around smooth silicone implants. **Aesthetic Plastic Surgery**, **21** : 110-114, 1997.
- CHRISTIE, A. J.; WEINBERGER, K. A.; DIETRICH, M. – Silicone lymphadenopathy and synovitis – complications of silicone elastomer finger joint prostheses. **J.A.M.A.**, **237** (14) : 1463-1464, 1977.
- COHEN, I. K. & PEACOCK Jr. – Keloids and hypertrophic scars. In: McCARTHY, J. M. – **Plastic Surgery**, USA, Saunders, p. 732-747.1990.
- COLEMAN, D. J.; KING, R. N.; ANDRADE, J. D. – The foreign body reaction : a chronic inflammatory response. **J. Biomed. Mater. Res.**, **8** : 199 – 211, 1974.
- COLEMAN, D. J.; FOO, I. T.; SHARPE, D. T.- Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. **British Journal of Plastic Surgery**, **44** : 444-448, 1991.
- CORRIN, B. – Silicone lymphadenopathy. **J. Clin. Pathol.**, **35** : 901-902, 1982.
- CRONIN, T. D. & GEROW, F.J. - Aumentation mammaplasty: a new “natural feel” prothesis. Washington D. C. Proceedings of the IIIrd International Congress of Plastic Surgery, 1964.
- DESTOUET, J. M.; MONSEES, B.S.; OSER, R. F.; NEMECEK, J. R.; YOUNG, V. L.; PILGRAM, T. K.- Screening mammography in 350 women with breast implants: prevalence and findings of implant complications. **American Journal of Roentgenology**, **159** : 973-978, 1992.
- DIGBY, J. M. – Malignant lymphoma with intranodal silicone rubber particles following metacarpophalangeal joint replacements. **The Hand**, **14** (3) : 326-328, 1982.
- ELLENBOGEN, R.; ELLENBOGEN, R.; RUBIN, L. – Injectable fluid silicone therapy: human morbidity and mortality. **Journal of The American Medical Association**, **234** (3) : 308-309, 1975.

- FERREIRA, M. C.; SPINA, V.; IRIYA, K. – Changes in the lung following injections of silicone gel. **British Journal of Plastic Surgery**, **28** : 173-176, 1975.
- FISCHER, J. C. – The silicone controversy – When will science prevail ? **The New England Journal of Medicine**, **326** (25) : 1696- 1698, 1992.
- GAYOU, R. & RUDOLPH, R.- Capsular contraction around silicone mammary prostheses. **Annals of Plastic Surgery**, **2**: 62-71, 1979.
- GIBSON, T. – Physical properties of skin. In: McCARTHY, J. M. – **Plastic Surgery**, USA, Saunders, p. 207-220.1990.
- GOIN, J. M. – High-pressure injection of silicone gel into na axilla – a complication of closed compression capsulotomy of the breast. **Plastic and Reconstructive Surgery** **62** (6) : 891 – 895, 1978.
- GROFF, G. D.; SCHNED, A. R.; TAYLOR, T. H. – Silicone induced adenopathy eight years after metacarpophalangeal arthroplasty. **Arthritis and Rheumatism**, **24** (12) : 1578-1581, 1981.
- GUNDERSEN, H. J. G.; BENDTSEN, T. F.; KORBO, L.; MARCUSSEN, N.; MOLLER, A.; NIELSEN, K.; NYENGAARD, J. R.; PAKKENBERG, B.; SORENSEN, F. B.; VESTERBY, A.; WEST, M. J. – Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. **A. P. M. I. S.**, **96** : 379 – 394, 1988.
- HABAL, M. B. - The biologic basis for the clinical application of the silicones. **Arch. Surg.**, **119** : 843 - 848, 1984.
- HAKELIUS, L. & OHLSEN, L.- A clinical comparison of the tendency to capsular contracture between smooth and textured gel-filled silicone mammary implants. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **90** (2) : 247-254, 1992.

- HAKELIUS, L. & OHLSEN, L. - Tendency to capsular contracture around smooth and textured gel-filled silicone mammary implants : a 5-year follow-up. . **Plastic and Reconstructive Surgery**, **100** (6) : 1566 – 1569, 1997.
- HARVEY, T.; LEAHY, M. – Silicone lymphadenopathy : a complication of silicone elastomer finger joint prostheses. **The Journal of Rheumatology**, **11** (1) : 104-105, 1984.
- HAUSNER, R. J.; SCHOEN, F. J.; PIERSON, K. K. - Foreign body reaction to silicone gel in axillary lymph nodes after an augmentation mammoplasty. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **62** (3) : 381-384, 1978.
- HAUSNER, R. J.; SCHOEN, F. J.; MENDEZ-FERNANDEZ, M. A.; HENLY, W. S.; GEIS, R. C. - Migration of silicone gel to axillary lymph nodes after prosthetic mammoplasty. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, **105** : 371-372, 1981.
- HENLY, D. R.; BARRET, D. M.; WEILAND, T. L.; O'CONNOR, M. K.; MALIZIA, A. A.; WEIN, A. J. – Particulate silicone for use in periurethral injections: local tissue effects and search for migration. **The Journal of Urology**, **153** : 2039-2043, 1995.
- HIRMAND, H.; HOFFMAN, L. A.; SMITH, J. P. – Silicone migration to the pleural space associated with silicone-gel augmentation mammoplasty. **Annals of Plastic Surgery**, **32** (6) : 645 – 647, 1994.
- IWUAGWU, F. C. & FRAME, J. D. – Silicone breast implants: complications. **British Journal of Plastic Surgery**, **50** : 632 – 636, 1997.
- JANSEN, J. A.; DHERT, W. J. A.; VAN DER WAERDEN, J. P. C. M.; VON RECUM, A. F. – Semi-quantitative and qualitative histologic analysis method for the evaluation of implant biocompatibility. **Journal of Investigative Surgery**, **7** : 123 – 134, 1994.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; BIGNOLAS, G.; BRENTANI, R. R. – A simple and sensitive method for the quantitative estimation of collagen. **Analytical Biochemistry**, **94** : 96 – 99, 1979.

- KAO, C. C.; RAND, R. P.; HOLT, C. A.; PIERCE, R. H.; TIMMONS, J. H.; WOOD, D. E. – Internal mammary silicone lymphadenopathy mimicking recurrent breast cancer. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **99** (1) : 225 – 229, 1997.
- KESSLER, D. A. - The basis of the FDA's decision on breast implants. **The New England Journal of Medicine**, **326** (25) : 1713-1715, 1992.
- KIRCHER, T. – Silicone lymphadenopathy – a complication of silicone elastomer finger joint prostheses. **Human Pathology**, **11** (3) : 240-244, 1980.
- KO, C.; AHN, C. Y.; MARKOWITZ, B. L. - Injected liquid silicone, chronic mastitis, and undetected breast cancer. **Annals of Plastic Surgery**, **34** (2) : 176-179, 1995.
- KOSSOVSKY, N.; COLE, P.; ZACKSON, D. A. – Giant cell myocarditis associated with silicone – na unusual case of biomaterials pathology discovered at autopsy using x-ray energy spectroscopic techniques. **Am. J. Clin. Pathol.**, **93** (1) : 148-152, 1990.
- KULBER, D. A.; MACKENZIE, D.; STEINER, J. H.; GLASSMAN, H.; HOPP, D.; HIATT, J. R.; HOFFMAN, L. - Monitoring the axila in patients with silicone gel implants. **Annals of Plastic Surgery**, **35** (6) : 580-584, 1995.
- LANE, T. H. & BURNS, S. A. - Silica, Silicon and Silicones...Unraveling the Mystery. **Curr. Top. Microbiol. Immunol**, **210** : v - vii, 3 - 12, 1996.
- LEONG, A. S. Y.; DISNEY, A. P. S.; GOVE, D. W. – Spallation and migration of silicone from blood-pump tubing in patients on hemodialysis. **The New England Journal of Medicine**, **306** (3) : 135-140, 1982.
- LE VIER, R. R.; HARRISON, M. C.; COOK, R.R.; LANE, T. H. - What is silicone? **Plastic and Reconstructive Surgery**, **92** (1) : 163 - 167, 1993.
- LILLA, J. A. & VISTNES, L. M.- Long-term study of reactions to various silicone breast implants in rabbits. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **57** (5): 637 – 649, 1976.

- LIN, R. P.; DILEONARDO, M.; JACOBY, R. A. - Silicone lymphadenopathy - a case report and review of the literature. **The American Journal of Dermatopathology**, **15** (1) : 82-84, 1993.
- MALATA, C. M.; FELDBERG, L.; COLEMAN, D. J.; FOO, I. T. H.; SHARPE, D. T. - Textured or smooth implants for breast augmentation? Three year follow-up of a prospective randomised controlled trial. . **British Journal of Plastic Surgery**, **50** : 99 – 105, 1997.
- McGRAFT, M. H. & BURKHARDT, B. R.- The safety and efficacy of breast implants for augmentation mammoplasty. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **74** (4) : 550 – 560, 1984.
- MURAKATA, L. A. & RANGWALA, A. F. – Silicone lymphadenopathy with concomitant malignant lymphoma. **The Journal of Rheumatology**, **16** (11) : 1480-1483, 1989.
- NALBANDIAN, R. M.; SWANSON, A.B.; MAUPIN, B. K. – Long term silicone implant arthroplasty – implications of animal and human autopsy findings. **J. A. M. A.** **250** : 1195 – 1198, 1983.
- NIJHUIS, P. H.; BOGAARD, T. E. van den; DAEMEN, M. J.; BAETEN, C. G.- Perianal injection of polydimethylsiloxane (bioplastique TM implants) paste in the treatment of soiling – pilot study in rats to determine migratory tendency and locoregional reaction. **Diseases of the Colon and Rectum**, **41** (5) : 624-629, 1998.
- NOONE, R. B.- A review of the possible health implications of silicone breast implants. **Cancer**, **79** (9) : 1747-1756, 1997.
- PALOMERO, P. M.; QUETGLAS, J.; QUETGLAS, A.; ORTEGA, C. G.; FERNANDEZ, P. C.- Tissue response to silicone implants-intraperitoneal, subfascial and subcutaneous. Experimental study in rats. **Cirurgia Plastica Ibero-Latinoamericana**, **17** (3) : 178-183, 1991.

- PAPLANUS, S. H. & PAYNE, C. M. – Axillary lymphadenopathy 17 years after digital silicone implants : study with x-ray microanalysis. **The Journal of Hand Surgery**, **13 A** (3) : 399-400, 1988.
- PICHA, G. J. & GOLDSTEIN, J. A.- Analysis of the soft-tissue response components used in the manufacture of breast implants : rat animal model. **Plastic and reconstructive surgery**, **87** (3) : 490-500, 1991.
- RAE, V.; PARDO, R. J.; BLACKWELDER, P. L.; FALANGA, V. – Leg ulcers following subcutaneous injection of a liquid silicone preparation. **Archives of Dermatology**, **125** : 670 - 673, 1989.
- RAPAPORT, M. J.; VINNIK, C.; ZAREM, H. – Injectable silicone: cause of facial nodules, cellulitis, ulceration and migration. **Aesthetic Plastic Surgery**, **20** : 267-276, 1996.
- RASZEWSKI, R.; GUYURON, B.; LASH, J. M.; TUTHILL, R. J. – A severe fibrotic reaction after cosmetic liquid silicone injection. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, **18** (5): : 225-228, 1990.
- REES, T. D.; BALLANTYNE, D. L.; SEIDMAN, I.; HAWTHORNE, G. A.- Visceral response to subcutaneous and intraperitoneal injections of silicone in mice. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **39** (4) : 402 – 410, 1967.
- RIGHI, P. D.; WILSON, K. M.; GLUCKMAN, J. L. – Thyroplasty using a silicone elastomer implant. **Otolaryngologic Clinics of North America**, **28** (2) : 309 – 317, 1995.
- ROGERS, L. A.; LONGTINE, J. A.; GARNICK, M. B.; PINKUS, G.S. – Silicone lymphadenopathy in a long distance runner : complication of a silastic prosthesis. **Human Pathology**, **19** (10) : 1237-1239, 1988.
- ROUX, S. P.; BERTUCCI, G. M.; IBARRA, J. A.; BLATT, G.; ASHWORTH, C. R. – Unilateral axillary adenopathy secondary to a silicone wrist implant: report of a case detected at screening mammography. **Radiology**, **198** : 345-346, 1996.

- RUDOLPH, R.; ABRAHAM, J.; VECCHIONE, T.; GUBER, S.; WOODWARD, M.-
Myofibroblasts and free silicon around breast implants. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **62** (2) : 185-196, 1978.
- RUDOLPH, R. & ABRAHAM, J.- Tissue effects of new silicone mammary-type implants in rabbits. **Annals of Plastic Surgery**, **4**(1) : 14 – 20, 1980.
- SANTOS-BRIZ, Jr. A.; LÓPEZ-RÍOS, F.; SANTOS-BRIZ, A.; AGUSTÍN, P. P. – Granulomatous reaction to silicone in axillary lymph nodes – a case report with cytologic findings. **Acta Cytologica**, **43** (6) : 1163-1165, 1999.
- SHIEL, W. C. Jr.; JASON, M. – Granulomatous inguinal lymphadenopathy after bilateral metatarsophalangeal joint silicone arthroplasty. **Foot & Ankle**, **6** (5) : 216-218, 1986.
- SMAHEL, J.- Histology of the capsules causing constrictive fibrosis around breast implants. **British Journal of Plastic Surgery**, **30** : 324-329, 1977.
- SMAHEL, J.; HURWITZ, P. J.; HURWITZ, N. – Soft tissue response to textured silicone implants in a animal experiment. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **92** (3): 474 – 479, 1993.
- SPEAR, S. L.; ELMARAGHY, M.; HESS, C. – Textured-surface saline-filled silicone breast implants for augmentation mammoplasty. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **105** (4) : 1542 – 1552, 2000.
- SPECTOR, M.; CEASE, C.; TONG-LI, X. – The local tissue response to biomaterials. **Crit. Rev. Biocompatibility**, **5** : 269 – 295, 1989.
- SPIERA, R. F.; GIBOFSKY, A.; SPIERA, H. - Silicone gel filled breast implants and connective tissue disease : an overview. **The Journal of Rheumatology**, **21** (2) : 239 - 245, 1994.

- TABATOWSKI, K.; ELSON, C. E.; JOHNSTON, W. W. – Silicone lymphadenopathy in a patient with mammary prosthesis – Fine needle aspiration cytology, histology and analytical electron microscopy. **Acta Cytologica**, **34** (1) : 10-14, 1990.
- TEUBER, S. S.; ITO, L. K.; ANDERSON, M.; GERSHWIN, E. G. – Silicone breast implant – Associated scarring dystrophy of the arm. **Arch. Dermatol.**, **56** : 54-56, 1995.
- THUESEN, B.; SIIM, E.; CHRISTENSEN, L.; SCHRODER, M.- Capsular contracture after breast reconstruction with the tissue expansion technique. **Scand. J. Plast. Reconstr. Hand. Surg.**, **29** : 9-13, 1995.
- TIZIANI, V.; CINTRA, M. L.; AMARAL, C. M. R.; SABBATINI, R. M. E.; LIMA, R. P. R. – Lack of lymph node reaction to subcutaneously injected silicone gel: histological and computer aided morphometric study in rats. **Scand. J. Plast. Reconstr. Hand. Surg.**, **29** : 303-311, 1995.
- TRAVIS, W. D.; BALOGH, K.; ABRAHAM, J. L. – Silicone Granulomas: Report of three cases and review of the literature. **Human Pathology** **16** (1) : 19 – 27, 1985.
- TRUONG, L. D.; CARTWRIGHT, J.; GOODMAN, M. D.; WOZNICKI, D. – Silicone lymphadenopathy associated with augmentation mammoplasty – Morphologic features of nine cases. **The American Journal of Surgical Pathology** **12** (6) : 484-491, 1988.
- VAAMONDE, R.; CABRERA, J. M.; VAAMONDE-MARTÍN, R. J.; JIMENA, I.; MARTÍN, J. M. – Silicone granulomatous lymphadenopathy and siliconomas of the breast. **Histol. Histopathol.**, **12** : 1003 – 1011, 1997.
- VISTNES, L. M.; BENTLEY, J. W.; FOGARTY, D. C.- Experimental study of tissue response to ruptured gel-filled mammary prostheses. **Plastic and Reconstructive Surgery**, **59**(1) : 31-34, 1977.
- WINKLER, P. A.; HERZOG, C.; WEILER, C.; KRISHNAN, K. G. – Foreign-body reaction to silastic burr-hole covers with seroma formation: case report and review of the literature. **Pathology Research and Practice**, **196** : 61 – 66, 2000.

WINTSCH, W.; SMAHEL, J.; CLODIUS, L. – Local and regional lymph node response to ruptured gel-filled mammary prostheses. **British Journal of Plastic Surgery** 31 : 349-352, 1978.

WYATT, L. E.; SINOW, J. D.; WOLLMAN, J. S.; SAMI, D. A.; MILLER, T. A. – The influence of time on human breast capsule histology: smooth and textured silicone-surfaced implants. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 102 (6): 1922 – 1931, 1998.

9. Bibliografia das Normatizações

Bibliografia das Normatizações

HERANI, M. L. G. – Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD-OF. CIR/PRPG/06/95 – Normas ABTN. 1995. 8p.

10. Anexos

Quadro 1 - Distribuição de peso e idade dos animais.

Animal	Idade (dias)		Peso (gramas)	
	Implantação	Necropsia	Implantação	Necropsia
01	119	155	343.28	377.88
02	119	155	345.26	379.52
03	120	161	350.12	387.21
04	119	160	350.30	379.02
06	119	155	318.21	376.21
07	119	155	352.19	380.44
08	120	161	344.18	376.49
09	119	160	343.21	380.32
10	119	155	344.21	387.38
11	119	155	343.32	382.44
12	120	161	349.22	385.67
13	119	160	347.32	378.44
14	119	155	347.44	376.78
15	119	160	341.36	380.44
16	120	161	341.47	388.59
17	119	162	341.52	394.11
18	119	155	342.31	390.56
19	119	162	341.36	376.21
20	120	163	342.21	388.24
21	119	162	346.31	376.98
22	119	222	348.39	400.04
23	119	222	344.78	404.02
24	120	223	341.98	412,00
25	119	223	344.32	409.05
26	119	222	341.81	405.09
27	119	222	343.88	415.89

28	120	223	342.24	412.98
29	119	223	341.16	412.45
30	119	222	343.68	403.98
31	119	223	353.21	420.78
32	120	223	348.54	401.98
33	119	223	348.21	411.09
34	119	222	350.23	420.56
35	119	223	346.24	423.88
36	114	218	349.68	412.99
37	113	218	347.28	409.28
39	113	222	339.28	404.04
40	113	218	347.32	406.49
41	114	218	346.28	417.98
42	113	218	348.21	415.26
43	113	302	350.95	451.28
44	113	303	348.78	455.07
45	114	303	348.97	449.09
46	113	303	344.12	468.88
47	113	302	347.61	467.56
48	113	303	341.38	453.36
49	114	303	348.66	476.38
50	113	303	331.24	480.03
51	113	302	346.24	478.46
52	113	303	348.90	490.34
53	114	303	350.21	473.09
54	113	303	349.58	455.38
51	113	302	346.24	478.46
57	105	295	347.09	453.58
58	106	295	345.98	472.39
59	105	295	347.56	460.52
60	105	294	348.21	467.37
61	105	295	344.56	480.39
62	106	295	345.78	477.35
63	105	295	354.67	489.21

Quadro 2- Medidas das áreas dos gânglios linfáticos em milímetros por morfometria computadorizada.

Animal	Gânglio Axilar				Gânglio Inguinal			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho
1	2	2,10	3	0,47	2	4,10	3	5,20
		3,20		0,53		2,80		2,30
				0,49				1,10
2	3	2,40	1	2,33	2	4,86	3	2,20
		2,20				1,10		1,86
		1,10						2,44
3	3	1,90	4	1,04	3	2,30	2	1,90
		0,90		0,27		0,79		3,34
		3,10		0,79		2,64		
				0,65				
4	3	0,70	1	4,64	3	2,24	2	0,88
		0,50				1,88		3,31
		2,60				4,10		
6	2	2,80	2	4,20	2	0,40	3	1,70
		2,00		2,51		3,20		2,80
								1,20
7	2	1,30	1	3,07	3	0,97	3	2,18
		2,30				2,67		3,04
						1,90		0,97
8	3	0,30	2	1,43	3	0,90	3	0,90
		2,90		1,41		3,89		3,80
		1,20				2,78		3,63
9	2	1,20	1	4,48	3	2,46	2	1,07
		2,10				3,21		3,09
						1,94		
10	2	3,70	2	4,56	2	1,79	2	0,98
		1,40		0,54		1,29		4,20
11	4	0,60	2	0,30	3	0,20	3	0,82
		1,70		3,80		2,20		3,86
		2,10				3,60		2,20
		2,10						
12	2	1,60	3	1,41	2	0,71	0	-
		3,40		0,98		4,49		
				3,16				

Continua

Continuação

Animal	Gânglio Axilar				Gânglio Inguinal			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho
13	2	1,70	3	1,96	2	0,39	2	3,78
		0,50		1,26		3,21		1,10
				2,40				
14	2	2,40	2	3,30	2	0,65	2	0,75
		1,90		2,50		2,87		4,10
15	1	1,90	2	4,73		-	2	1,05
				1,56				3,10
16	3	5,10	3	1,80	2	0,86	2	2,24
		1,20		2,76		2,10		0,52
		2,20		1,52				
17	3	3,70	2	2,43	2	0,80	2	0,62
		0,70		1,69		4,81		3,49
		1,70						
18	0	-	0	-	0	-	0	-
19	1	3,10	3	0,81	2	2,33	1	2,89
				0,71		4,21		
				2,64				
20	2	0,90	2	1,21	2	2,77	2	3,79
		8,60		2,01		0,73		5,47
21	3	2,20	2	0,30	2	0,62	3	0,97
		0,60		2,49		3,70		2,79
		0,80						4,59
22	3	0,80	1	2,44	2	3,10	1	2,36
		4,10				2,44		
		2,30						
23	2	2,10	3	1,53	2	2,90	2	2,07
		1,10		3,28		5,14		4,19
				3,13				
24	1	1,70	2	5,70	1	1,10	0	-
				2,50				
25	3	1,50	1	4,36	2	2,85	1	5,56
		0,40				1,28		
		0,10						
26	2	1,20	2	3,28	2	2,01	2	5,17
		0,70		2,89		2,92		0,11
27	2	3,50	2	1,71	1	1,37	1	2,07
		0,40		3,41				

Continua

Continuação

Animal	Gânglio Axilar				Gânglio Inguinal			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho
28	2	3,40	1	6,90	2	2,21	2	2,01
		0,80				0,31		0,11
29	1	3,30	2	1,36	2	0,24	2	3,69
				0,84		2,82		1,55
30	2	5,10	3	3,58	2	1,50	2	4,53
		3,20		1,68		0,10		0,20
				0,20				
31	2	3,50	3	1,63	2	2,78	2	1,35
		5,10		0,60		0,29		1,07
				0,93				
32	2	2,80	1	0,46	3	2,91	2	1,97
		0,30				1,75		3,01
						4,21		
33	3	1,00	3	1,29	2	1,36	0	-
		1,80		2,62		3,02		
		4,10		0,12				
34	2	2,40	1	2,29	1	1,24	2	3,20
		2,70						1,80
35	1	0,20	3	1,69	1	1,07	2	1,86
				3,15				3,82
				3,73				
36	3	3,50	2	4,78	3	2,86	3	1,11
		0,90		0,32		1,36		0,34
		0,90				1,12		0,74
37	1	2,50	2	0,39	2	3,48	2	2,56
				2,10		1,14		6,98
39	2	2,60	1	0,93	0	-	3	3,30
		0,90						2,80
								0,10
40	1	0,60	2	0,37	2	2,29	2	0,19
				2,66		1,66		3,93
41	3	6,10	2	2,42	3	2,33	2	0,10
		1,20		4,60		2,88		0,21
		1,80				0,69		
42	2	3,00	2	0,53	1	2,60	1	4,65
		0,10		3,00				

Continuação

Animal	Gânglio Axilar				Gânglio Inguinal			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho
43	2	1,30	2	4,95	2	1,51	2	3,19
		0,60		1,63		3,23		2,08
44	3	2,10	3	1,60	0	-	2	2,50
		0,60		3,53				3,21
		0,50						
45	2	3,10	2	2,04	2	3,68	2	0,30
		0,60		2,77		0,16		0,71
46	3	0,90	1	1,51	2	4,10	0	-
		3,30				0,48		
		3,10						
47	1	3,10	1	1,63	2	3,28	2	2,79
						2,10		1,32
								0,22
48	2	2,70	1	2,68	1	3,15	1	1,38
		0,30						
49	3	1,20	3	0,56	0	-	2	2,41
		1,90		1,47				5,84
		2,90		0,33				
50	3	3,10	4	0,75	2	2,00	1	2,89
		0,30		1,43		1,62		
		0,80		1,72				
				5,32				
51	1	2,50	2	4,24	1	2,27	2	0,52
				1,05				0,32
52	1	4,70	2	0,77	1	3,08	1	3,28
				1,58				
53	3	4,40	3	4,38	1	1,07	1	2,48
		1,30		0,83				
		2,10		0,85				
54	2	3,60	1	6,56	1	0,62	3	2,10
		3,50						1,90
								0,10
56	2	5,00		-	2	1,70	1	1,80
		2,90				1,90		

Continua

Continuação

Animal	Gânglio Axilar				Gânglio Inguinal			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho	Gânglios	Tamanho
57	4	2,20	2	2,35	1	2,68	2	3,60
		0,80		1,79				1,52
		1,30						
		0,90						
58	1	2,90	2	0,74	2	2,21	0	-
				2,35		3,80		
59	2	1,10	3	2,30	2	2,10	2	1,07
		0,20		1,22		2,71		0,98
				1,92				
60	2	2,20	3	3,24	3	1,98	1	1,07
		1,90		1,09		4,21		
				1,44		0,70		
61	3	3,60	2	1,39	1	2,13	1	1,90
		1,40		1,78				
		1,60						
62	2	3,60	1	3,26	0	-	2	3,21
		1,70						2,10
63	2	2,80	3	1,01	1	4,17	0	-
		0,50		2,27				
				1,47				

- → regiões com ausência de gânglios Os animais 5, 38 e 55 estão ausentes da tabela porque são do grupo de controle sanitário.

Tabela 8 - Contagem das fibras colágenas da cápsula ao redor do implante pela microscopia com luz polarizante. Campinas, 2000.

<i>Animal</i>	<i>Pele Dorso</i>										<i>Pele Abdome</i>									
	<i>Contagem</i>										<i>Contagem</i>									
	<i>1°</i>	<i>2°</i>	<i>3°</i>	<i>4°</i>	<i>5°</i>	<i>6°</i>	<i>7°</i>	<i>8°</i>	<i>9°</i>	<i>10°</i>	<i>1°</i>	<i>2°</i>	<i>3°</i>	<i>4°</i>	<i>5°</i>	<i>6°</i>	<i>7°</i>	<i>8°</i>	<i>9°</i>	<i>10°</i>
1	141	139	148	128	148	133					138	122	121	123	121	118	134			
2	139	143	158	139	154	126	141	119	118		138	134	128	141	119	131	106	124	118	
3	148	138	141	130	128	146	139				129	124	119	134	121	137	102			
6	-										98	132	124	135	129	118	108	121		
7	152	147	156	145	130	138	151	121	118	149	128	127	119	131	119	138	111			
8	136	148	139	152	139	127	131	118	129	143	113	121	134	123	135	139	145			
10	148	143	147	139	151	128	130	134			129	151	130	129	134	149	138	129	130	129
11	162	139	139	140	128	139	142	128	126	119	130	128	110	119	139	135	128			
12	139	142	152	139	129	136	118	123	142		120	131	128	123	136	137	126			
14	138	134	143	148	137	151	156	120			109	123	121	118	128	138	137	141		
15	129	134	136	131	149	156	152				138	132	147	145	138	128	125			
16	123	121	119	129	132	143	139	147			143	137	141	138	129	127	118			
18	147	132	152	138	129	127	118	128	124	124	124	128	119	123	123	117	131	103		
19	135	147	139	132	151	154	132	129	121		118	132	123	126	125	129	131			
20	142	129	138	136	137	136	142	146			118	120	121	115	128	134	132	136	137	
21																				
22	125	127	120	116	113	109	102				116	113	118	121	109	102	131			
23	121	118	111	109	110	117	119	125			-									
24	121	123	121	109	109	111	108	109			112	121	117	102	107	110	111	118	103	107
26	118	121	122	126	119	119	111				111	118	119	102	107	102				
27	129	127	121	108	113	118					121	125	119	111	110	111	114			

Continua

Continuação

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Animal	Pele Dorso										Pele Abdome									
	Contagem										Contagem									
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º
28	119	117	132	128	121	102	108	106	106	101	117	112	121	103	109	101	111			
30	123	112	119	102	108	102	107	113			109	112	115	121	118	103	101			
31	120	122	118	115	121	103	103	118	100		111	112	111	109	109	105				
32	-										118	112	108	102	105	107	102			
34	121	118	112	101	115	113	119				103	121	115	111	103	102	110			
35	-										116	112	102	107	115	121				
36	120	113	118	104	109	119	121				103	120	117	118	117	109	117	115	113	114
39	121	118	121	113	119	113	115	116	110		102	112	111	107	103	103	100			
40	117	121	109	113	118	117	119				108	113	119	115	100	112	110			
41	115	121	118	113	109	107	109	102	103		113	121	111	114	119	109	101	98	102	
43	103	101	99	102	104	98	100	102			101	100	101	95	98	99	103	105		
44	109	111	106	112	110	107	102	107			101	102	102	97	99	99	101			
45	112	110	113	105	102	101	109				112	110	104	108	101	98	94	100		
47	-										110	111	103	107	102	100	102	98	96	103
48	-										110	103	108	102	93	99	99	94		
49	-										-									
51	102	103	98	92	98	104	110	107	102		102	98	93	99	100	101	93	94	98	
52	111	109	100	102	99	101	104	108			100	102	97	92	98	100	101			
53	113	109	109	102	100	101	102	100			93	99	102	103	98	97	102	105		
56	109	103	101	98	93	97	99	101	99	93	98	102	100	103	110	102	101	103		
57	98	102	93	98	99	101	102	101	100		-									

Continuação

<i>Animal</i>	<i>Pele Dorso</i>										<i>Pele Abdome</i>									
	<i>Contagem</i>										<i>Contagem</i>									
	<i>1º</i>	<i>2º</i>	<i>3º</i>	<i>4º</i>	<i>5º</i>	<i>6º</i>	<i>7º</i>	<i>8º</i>	<i>9º</i>	<i>10º</i>	<i>1º</i>	<i>2º</i>	<i>3º</i>	<i>4º</i>	<i>5º</i>	<i>6º</i>	<i>7º</i>	<i>8º</i>	<i>9º</i>	<i>10º</i>
58	99	103	108	110	111	102	108	102	110	110	97	98	97	92	97	101	107	102	104	
60	101	109	106	104	101	100	98				101	95	99	98	99	102	103	100	99	100
61	93	98	97	98	102	106	100	103	105	104	97	99	92	101	102	100	100	99	95	
62	105	103	107	102	100	103	102	99	94	98	-									

– → Não foi possível analisar a cápsula. Os animais ausentes são do grupo controle e do grupo de controle sanitário.