UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARLOS RODRIGUES LOPES E SILVA

**Análise clínica e histopatológica de um implante oco e
multiperfurado de polimetilmetacrilato em olhos
eviscerados de coelhos**

RIBEIRÃO PRETO

2018

MARLOS RODRIGUES LOPES E SILVA

**Análise clínica e histopatológica de um implante oco e
multiperfurado de polimetilmetacrilato em olhos
eviscerados de coelhos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos
Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-
Vestibular.

**Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto
Velasco e Cruz**

RIBEIRÃO PRETO

2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Marlos Rodrigues Lopes e

Análise clínica e histopatológica de um implante oco e multiperfurado de polimetilmetacrilato em olhos eviscerados de coelhos. / Marlos Rodrigues Lopes e Silva; Orientador, Antonio Augusto Velasco e Cruz. Ribeirão Preto. - 2018.

100p.: 39il.; 30 cm

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

1. Evisceração. 2. Cavidade anoftálmica. 3. Polimetilmetacrilato. 4. Implante orbitário. 5. Biomateriais.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: SILVA, Marlos Rodrigues Lopes e

Título: Análise clínica e histopatológica de um implante oco e multiperfurado de polimetilmetacrilato em olhos eviscerados de coelhos.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos
Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audio-
Vestibular.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico esta tese ao meu pai Anadir Rodrigues da Silva e à minha mãe Edilamar Lopes e Silva, como uma forma de gratidão eterna por todo o apoio e incentivo à minha vida pessoal e profissional. Tenho certeza que a conclusão desta etapa é a realização de um sonho comum entre nós.

Agradecimentos

A DEUS, por me guiar e conduzir às pessoas certas e nos momentos certos, para conquista de meus sonhos.

Ao Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz, pela oportunidade concedida ao meu crescimento pessoal e profissional. Eternamente grato pela sua orientação, pelos ensinamentos e pela dedicação em todos os momentos deste projeto.

Ao Prof. Dr. Fernando Chahud, por sua dedicação, cuidado e sabedoria em todas as fases histológicas do estudo. Eternamente grato por cada minuto que ficou ao meu lado durante o trabalho com as lâminas no laboratório.

À minha irmã Dra. Thaisângela Rodrigues Lopes e Silva, pelo seu carinho, estímulo e pelas sugestões durante todo este processo de construção para a conquista de um sonho acadêmico.

À professora Dra Silvana A. Schellini, pelas orientações, pela sabedoria, pelo carinho e pela amizade durante todos esses anos de minha vida profissional. Gratidão eterna!

Aos membros da banca examinadora, por terem aceito o meu convite e pela contribuição científica enriquecedora ao meu estudo.

Apoio Financeiro

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Bolsa).

Resumo

SILVA, M. R. L. **Análise clínica e histopatológica de um implante oco e multiperfurado de polimetilmetacrilato em olhos eviscerados de coelhos.** 2018. 100f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2018.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a resposta tecidual e clínica a um implante orbitário de polimetilmetacrilato (PMMA), oco e multiperfurado em sua porção posterior em modelo animal de evisceração. Dezesesseis coelhos da raça Nova Zelândia foram submetidos à evisceração do globo ocular direito. Todos receberam implante de polimetilmetacrilato de 12 mm de diâmetro multiperfurado em sua semiesfera posterior. O estudo foi dividido em avaliação clínica e histopatológica. A avaliação clínica foi diária até 14 dias pós-evisceração e, a cada sete dias, até completar 180 dias. Os animais foram divididos em grupos de quatro animais e cada um foi submetido à exenteração com 07, 30, 90 e 180 dias e depois à eutanásia. A análise histopatológica teve por fim caracterizar o padrão inflamatório, a estrutura do colágeno e o grau de neovascularização. Para isso, além da tradicional coloração pela hematoxilina-eosina (HE), utilizou-se o corante *Picrosirius Red* (PSR) e imunohistoquímica com o marcador CD34. Não houve sinais de infecção, exposição ou extrusão do implante em nenhum animal durante o estudo. Já no sétimo dia, o tecido neoformado migrou para dentro do implante formando uma rede fibrovascular através dos canais posteriores. A resposta inflamatória diminuiu ao longo do tempo avaliado e não foram encontradas células gigantes multinucleadas. O implante analisado é biocompatível, inerte e sua estrutura permite a sua integração aos tecidos orbitários pelo crescimento fibrovascular.

Palavras-chave: Evisceração. Cavidade anoftálmica. Implante orbitário. Polimetilmetacrilato.

Abstract

SILVA, M. R. L. **Clinical and histopathological analysis of a hollow and multiperforated polymethylmethacrylate implant in eviscerated rabbit eyes.** 2018. 100f. Thesis (Phd) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2018.

The objective of the present study was to evaluate the tissue and clinical response to a hollow and multiperforated polymethylmethacrylate (PMMA) orbital implant in its posterior portion in an evisceration animal model. Sixteen New Zealand rabbits were submitted to evisceration of the right eyeball. All animals were implanted with 12 mm diameter of PMMA multiperforated in their posterior hemisphere. The study was divided into clinical and histopathological evaluation. The clinical evaluation was daily during the 14 days after evisceration, and every seven days until completing 180 days. The animals were divided into groups of four animals and each was exenterated at 07, 30, 90 and 180 days and then at euthanasia. Histopathological analysis was aimed at characterizing the inflammatory pattern, the collagen structure and the degree of neovascularization. For this, in addition to the traditional hematoxylin-eosin staining (HE), we used the Picrosirius Red dye (PSR) and immunohistochemistry with the CD34 marker. There were no signs of infection, exposure or extrusion of the implant in any animal during the study. On the seventh day, the newly formed tissue migrated into the implant, forming a fibrovascular network through the posterior channels. The inflammatory response decreased over time and no multinucleated giant cells were found. The implant analyzed is biocompatible, inert and its structure allows its integration into the orbital tissues by fibrovascular growth.

Key words: Evisceration. Anophthalmic cavity. Orbital implant. Polymethylmethacrylate.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Visão anteroposterior de órbita esquerda	23
Figura 2 -	Corte axial das órbitas	24
Figura 3 -	Musculatura ocular extrínseca	25
Figura 4 -	“Eclepharon” de Ambroise-Paré	33
Figura 5 -	Prótese ocular em olho eviscerado.....	34
Figura 6 -	Matrizes utilizadas na confecção das semiesferas de PMMA	47
Figura 7 -	Semiesfera posterior de PMMA perfurada.....	48
Figura 8 -	Semiesfera anterior do implante de PMMA	49
Figura 9 -	Implante esférico de PMMA oco e multiperfurado posteriormente	50
Figura 10 -	Implante utilizado no estudo	51
Figura 11 -	Peritomia límbica	53
Figura 12 -	Incisão justalimbar	54
Figura 13 -	Remoção de todo conteúdo intraocular	54
Figura 14 -	Esclerotomia 360º	55
Figura 15 -	Colocação do implante de PMMA.....	55
Figura 16 -	Sutura escleral.....	56
Figura 17 -	Sutura da cápsula de Tenon e conjuntiva.....	56
Figura 18 -	Primeiro passo da exenteração com a incisão periorbitária com lâmina 15	58
Figura 19 -	Exenteração da órbita com implante integrado aos tecidos.....	59
Figura 20 -	Peça exenterada.....	60
Figura 21 -	Projeções teciduais.....	61
Figura 22 -	Contagem de células inflamatórias.....	64
Figura 23 -	Quemose e secreção no primeiro e terceiro dias pós-evisceração.....	66

Figura 24 -	Aspecto da cavidade após 180 dias de evisceração	67
Figura 25 -	Aspecto interno do implante de animal exenterado sete dias após evisceração.....	68
Figura 26 -	Implante 30 dias após evisceração.....	69
Figura 27 -	Implante 90 dias após evisceração.....	69
Figura 28 -	Implante 180 dias após evisceração.....	70
Figura 29 -	Aspecto microscópico de uma projeção tecidual sete dias após evisceração.....	71
Figura 30 -	Corte transversal de uma projeção sete dias após evisceração	72
Figura 31 -	Aspecto microscópico de uma projeção tecidual 30 dias após evisceração.....	73
Figura 32 -	Presença de células inflamatórias e neovasos com 30 dias de pós-operatório.....	73
Figura 33 -	Projeção tecidual aos 90 dias de pós-operatório	74
Figura 34 -	Projeção tecidual 180 dias de pós-operatório.....	75
Figura 35 -	Número de células inflamatórias em função do tempo	77
Figura 36 -	Número de vasos sanguíneos em função do tempo.....	78
Figura 37 -	Fibras colágenas nas projeções teciduais em função do tempo de pós-operatório (HE)	79
Figura 38 -	Fibras colágenas nas projeções teciduais em função do tempo de pós-operatório (Picrosirius).....	80
Figura 39 -	Neovasos nas projeções teciduais em função do tempo de pós-operatório.....	81

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	76
-------------------------	-----------

Lista de Símbolos e Abreviaturas

ARVO-	<i>Association for Research in Vision and Ophthalmology</i>
ASOPRS-	<i>American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery</i>
FDA-	<i>Food and Drug Administration</i>
HA-	Hidroxiapatita
HE-	Hematoxilina-eosina
IM-	Intramuscular
MOE-	Músculos oculares extrínsecos
PMMA-	Polimetilmetacrilato
PMN-	Neutrófilos polimorfonucleares
PO-	Pós-operatório
PP-	Polietileno poroso
PSR-	<i>Picrosirius red</i>
PVPI-	Polivinil pirrolidona iodo
µm-	Micrômetro

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Cavidade anoftálmica	20
1.2. Órbita	21
1.3. Enucleação e evisceração.....	27
1.4. Importância do tratamento.....	31
1.5. Prótese ocular	32
1.6. Os implantes orbitários - Considerações históricas	34
1.7. Complicações dos implantes.....	41
1.8. Justificativa para realização do estudo	41
2. OBJETIVOS.....	43
3. MATERIAIS E MÉTODOS	45
3.1. Animais.....	46
3.2. Considerações éticas	46
3.3. Implante orbitário.....	46
3.4. Delineamento experimental.....	51
3.4.1. Grupo experimental	51
3.4.2. Procedimentos cirúrgicos.....	52
3.4.2.1. Evisceração e colocação do implante	52
3.4.2.2. Cuidados pós-operatórios imediatos	57
3.4.2.3. Intervalo entre os procedimentos	57
3.4.2.4. Exenteração da órbita e sacrifício dos animais	57
3.5. Histopatologia.....	60
3.6. Protocolos de avaliação	62
3.6.1. Registros fotográficos das lâminas.....	62
3.6.2. Avaliação clínica	62
3.6.3. Análise histológica quantitativa	63
3.6.4. Análise histológica qualitativa.....	64
4. RESULTADOS.....	65
4.1. Avaliação clínica.....	66
4.2. Avaliação histopatológica.....	67
4.2.1. Avaliação macroscópica	67
4.2.2. Coloração por hematoxilina eosina (HE).....	70
4.2.3. Coloração por <i>picrosirius red</i> (PSR).....	78
4.2.4. Imuno-histoquímica com marcador CD34.....	80
5. DISCUSSÃO	82
6. CONCLUSÕES.....	89
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
8. ANEXOS	98

1- Introdução

1.1 Caverna anoftâmica

Caverna anoftâmica é definida como a órbita desprovida de bulbo ocular¹, podendo ser congênita ou adquirida.

A anoftalmia congênita é uma alteração embriológica por defeito precoce no desenvolvimento da vesícula óptica, no qual o olho não é formado (CHEN; HEHER, 2004). Apresenta incidência de 0.18 - 0.4 para cada 10.000 nascimentos e não tem predileção por sexo ou raça (RAGGE; SUBAK-SHARPE; COLLIN, 2007). No conteúdo orbitário podem ser encontrados remanescentes embrionários ou cistos microftâmicos, detectáveis em exames de imagem. A ausência completa desses tecidos oculares rudimentares, caracteriza a anoftalmia congênita verdadeira, que é bem mais rara (VERMA; FITZPATRICK, 2007). A anoftalmia pode ser unilateral ou bilateral e em mais de 50% dos casos pode estar associada a anormalidades sistêmicas (RAGGE; SUBAK-SHARPE; COLLIN, 2007).

As anoftalmias adquiridas são causadas pela remoção cirúrgica do globo ocular (enucleação) ou de seu conteúdo (evisceração). As principais indicações de enucleação e evisceração são olho cego doloroso, trauma ocular grave, tumor maligno intraocular, endoftalmite não resolvida com antibioticoterapia e melhora estética de olhos desfigurados (PHAN; HWANG; McCULLEY, 2012).

A evisceração e enucleação levam a mudanças anatômicas dos tecidos orbitários e na estética facial do paciente (TIMOTHY; FREILICH; LINBERG, 2003). Acredita-se que a evisceração promova melhor aparência estética e funcional do que a enucleação (PHAN; HWANG; MCCULLEY, 2012).

¹Na Nomina Anatomica, o olho é referido como bulbo ocular. Contudo, seguindo a nomenclatura clínica empregada em todas as publicações internacionais de oftalmologia, os termos “globo ocular”, ou simplesmente globo, serão também usados indistintamente como sinônimos de olho.

Na região centro-oeste do Estado de São Paulo, a frequência da ocorrência de cavidade anoftálmica em mulheres foi de 0.7%, enquanto nos homens foi de 1.3%; fato já esperado, levando-se em conta que os homens estão mais sujeitos a traumas recreacionais ou laborais (SOUSA et al., 2013).

A cavidade anoftálmica pode ser classificada de acordo com o grau de contração da mucosa conjuntival e dos fórnices conjuntivais em: grau I, quando os fórnices são normais; grau II, quando fórnice inferior é raso; grau III, quando fórnices superior e inferior são rasos; grau IV, quando todos os fórnices estão retraídos, inclusive o lateral e medial; e grau V, quando existe a microorbita e microblefaria (SOARES et al., 1997).

1.2 Órbita

O desenvolvimento facial ocorre mediante processos que se tornam evidentes a partir da terceira semana da embriogênese. O conteúdo orbitário e as paredes ósseas são formadas por células da crista neural cranial e mesoderma paraxial (MISHINA; SNIDER, 2014). As células da crista neural são células multipotentes e transitórias durante o desenvolvimento embrionário. São formadas em todos os níveis axiais, porém as formadas em níveis craniofaciais diferenciam-se em vários tipos de células, contribuindo com grande porção de estruturas craniofaciais adultas. As moléculas de sinalização, como os fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), desempenham papel crítico no crescimento, na diferenciação e sobrevivência das células. Estudos genéticos em seres humanos e modelos animais revelaram uma série de fatores de crescimento e de transcrição regulados pela sinalização do fator

de crescimento, especialmente o *Fgf8*, importante para o desenvolvimento de células cranianas da crista neural (MISHINA; SNIDER, 2014).

A ossificação e fusão dos ossos orbitários se iniciam entre o sexto e sétimo mês de gestação (BERGER; KAHN, 2012). A ossificação do crânio apresenta boa interação entre mesoderma e células da crista neural cranial (NCCs). Os ossos da abóbada craniana, também conhecida como calvária, sofrem ossificação membranosa, enquanto que os da base craniana e *viscerocranium* são gerados por ossificação endocondral. Na ossificação membranosa, as células mesenquimais diferenciam-se diretamente em osteoblastos e na ossificação endocondral, as células primeiro se diferenciam em condrócitos e progenitores de cartilagem e depois em osteoblastos. Ambos os tipos de ossificação podem derivar do mesoderma ou NCCs. Na órbita, apenas a placa orbital do osso frontal (teto) é formada por ossificação membranosa (MISHINA; SNIDER, 2014).

A forma e posição da órbita são influenciadas pelo crescimento e migração dos olhos. O crescimento dos olhos proporciona uma força de expansão que separa os esqueletos neurais e faciais nas suturas frontomaxilares e frontozigomática. Os globos oculares crescem rapidamente e as órbitas completam metade de seu crescimento durante os dois primeiros anos de vida (BERGER; KAHN, 2012).

A órbita é definida como a cavidade óssea que contém o globo ocular, os músculos extraoculares, a gordura, os nervos e vasos sanguíneos. É constituída por quatro paredes: teto (asa menor do esfenoide e frontal); parede lateral (asa maior do esfenoide e zigomático); assoalho (zigomático, maxilar e palatino); parede medial (etmoide, esfenoide, lacrimal e maxilar) (Figura 1).

Figura 1 - Visão anteroposterior de órbita esquerda

Apresenta formato piriforme, sendo o ápice a porção mais profunda, onde se encontra o canal óptico e se alarga lateralmente até a margem orbital, formando uma abertura quadrangular. O volume orbitário médio é de 25 a 30 cm³, tendo o globo correspondendo a 7 cm³ do volume total. As paredes laterais se posicionam a 90° uma com a outra e apresentam profundidade de 50 mm, aproximadamente (LUCARELLI; KIM, 2008).

Figura 2 - Visão axial das órbitas demonstrando as dimensões e as relações entre estruturas associadas

Fonte: (LUCARELLI; KIM, 2008).

A periórbita (periósteo orbital) é uma membrana periostal que reveste os ossos da órbita. Ela é fracamente aderida aos ossos, ao contrário do que ocorre na margem orbitária anterior (rima orbital), nas cristas lacrimais, fissuras, nos forames e no canal óptico. Posteriormente, a periórbita é contínua com a dura-máter, que reveste o nervo óptico e, anteriormente, se funde com o septo orbitário anterior (McQUEEN et al., 1995). A periórbita confere sustentação e proteção contra a disseminação de infecções e tumores dos seios paranasais e dos ossos para dentro da órbita (LUCARELLI; KIM, 2008). Cada órbita contém um globo ocular, músculos oculares extrínsecos (MOE), sistema fascial, glândula lacrimal, rede vascular e nervosa e gordura orbital. O globo ocular está posicionado na porção anterior da órbita, discretamente anterior e lateral ao centro orbital. A superfície anterior do

bulbo se encontra no mesmo plano das rimas superior, inferior e medial da cavidade orbital. Aderido ao globo estão os MOE, o nervo óptico, as artérias ciliares posteriores e anteriores, os nervos ciliares curtos e longos e as veias vorticosas. A motilidade ocular é estabelecida pela ação de seis MOE: reto superior, reto medial, reto lateral, reto inferior, oblíquo superior e oblíquo inferior. O oblíquo inferior se origina na parede inferior da órbita e os demais emergem do ápice orbitário, no chamado Anel de Zinn (Figura 3).

Figura 3 -Musculatura ocular extrínseca e suas inserções

Fonte: (YANOFF; DUKER; AUGSBURGER, 2003).

O sistema fascial que sustenta as estruturas orbitárias e mantém as relações dinâmicas das mesmas é dividido em cápsula de Tenon, bainha fascial do MOE e extensões e ligamentos que conectam as bainhas musculares à periórbita e às pálpebras (KOORNNEEF, 1979). A cápsula de Tenon ou fásia bulbi é uma membrana fibroelástica que se estende do nervo óptico até o limbo da córnea, onde se funde com a conjuntiva. Ela separa o globo da gordura orbitária e sua dissecação e manutenção em cirurgias de enucleação são importantes no processo de reabilitação da cavidade. A gordura orbital ocupa o espaço não ocupado pelo globo ocular, sistema fascial, pelos vasos, nervos e pela glândula lacrimal, e permite a movimentação, sustentação e o amortecimento do olho. A atenuação da gordura é observada no envelhecimento humano, levando ao enoftalmo e afundamento do sulco superior (REGENSBURG et al., 2011). Esta atenuação não é observada em cavidades anoftálmicas. A gordura não sofre atrofia, mas sim remodelação espacial com os tecidos orbitários (KRONISH et al., 1990).

A glândula lacrimal principal situa-se no quadrante lateral superior da órbita e se divide em porção orbitária e palpebral pela presença do ligamento de Whitnall (WHITNALL, 1932).

O suprimento arterial da órbita provém da artéria oftálmica, do primeiro ramo da artéria carótida interna e das artérias meníngea média e maxilar, que são ramos da carótida externa. A drenagem venosa ocorre pelas veias oftálmicas superior e inferior. Classicamente, a órbita é considerada como um território desprovido de vasos linfáticos. No entanto, estudos recentes com técnicas de imuno-histoquímica mostraram a presença de pequenos contingentes de vasos linfáticos na glândula lacrimal e bainha do nervo óptico (DICKINSON; GAUSAS, 2006).

A órbita contém cinco dos doze pares cranianos: nervo óptico (II), oculomotor (III), troclear (IV), abducente (VI) e trigêmeo (V). Junto com contribuições simpáticas e parassimpáticas esses nervos convergem e entram na órbita através do ápice orbital. A inervação motora ocorre pelos III, IV e VI pares cranianos e a sensitiva pelo V par craniano (LUCARELLI; KIM, 2008).

1.3 Enucleação e evisceração

A enucleação consiste na remoção do globo ocular, com a secção do nervo óptico. Pode-se considerar como a cirurgia mais antiga da oftalmologia (MOSHFEGHI D. M.; MOSHFEGHI A. A.; FINGER, 2000). Em 1555, Johannes Lange foi mencionado como primeiro idealizador da enucleação “moderna”, embora não tenha registro de uma descrição precisa do procedimento. Bartisch, um contemporâneo de Lange, descreveu a técnica com uso de gancho e tração para retirada do globo (MOSHFEGHI D. M.; MOSHFEGHI A. A.; FINGER, 2000). A enucleação foi, posteriormente, descrita em 1826 por Cleoburey e em 1841 por O’Ferral e Bonnet. Apesar da descoberta da túnica *vaginalis* por O’Ferral, sua descrição não relatava o fechamento conjuntival. Isso só foi modificado no fim do século XIX (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

Após a enucleação, ocorre redistribuição da gordura orbitária, o que leva ao aprofundamento do sulco superior. Por isso, a importância da reposição de volume nesse tipo de cirurgia. A colocação de um implante dentro da cápsula de Tenon, reduz a retração dos tecidos, redistribui a gordura e diminui a deformidade do sulco superior (MOSHFEGHI D. M.; MOSHFEGHI A. A.; FINGER, 2000). A partir de 1846,

com a anestesia geral, os cirurgiões puderam refinar a técnica com o uso de implantes orbitais. Mules e Frost foram pioneiros neste processo (MOSHFEGHI D. M.; MOSHFEGHI A. A.; FINGER, 2000). Desde então, uma variedade de implantes foram propostos para preencher a cavidade anoftálmica.

O material e a estrutura do implante podem afetar a incidência de várias complicações associadas ao processo de enucleação, incluindo a migração, infecção, exposição, e extrusão. Quando os implantes porosos são utilizados em enucleação, sua superfície áspera pode levar à erosão dos tecidos e consequente exposição do implante (REMULLA et al., 1995). Além disso, uma variedade de fatores afetam a probabilidade de um implante se tornar exposto. O mau fechamento da ferida, um campo cirúrgico infectado, um implante excessivamente grande ou um conformador ou prótese mal ajustados podem contribuir para a degradação e exposição da ferida (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

O emprego de materiais de revestimento nos implantes porosos veio proporcionar uma superfície lisa para diminuir o atrito com a conjuntiva e um meio para fixação dos músculos extrínsecos do olho. Esta conexão dos músculos extraoculares com o material de revestimento é fundamental para estabelecer a motilidade (CUSTER, 2000). Smith e Petrelli (1978) descreveram o uso, com sucesso, de enxerto de gordura para reconstituir o volume na cavidade de uma paciente que teve o seu implante extruído.

Apesar dos inúmeros avanços na técnica de enucleação, ainda se busca avanços adicionais que permitam o aumento na velocidade e qualidade de integração do implante aos tecidos. A superfície dos implantes também pode ter

características melhoradas, com redução de exposição e eliminação do uso de materiais de revestimento.

A primeira descrição de evisceração provavelmente foi feita por James Beer, em 1817, após uma hemorragia expulsiva, durante uma iridectomia. O autor removeu o conteúdo do globo, preservando a concha escleral com resultado cosmético aceitável (PHAN; HWANG; McCULLEY, 2012). Em 1939, Burch descreveu a técnica de evisceração com preservação da córnea, o que permitia a colocação de um implante maior e a diminuição da probabilidade de enoftalmo pós-operatório. A desvantagem na preservação corneana é a manutenção dos ramos terminais do nervo trigêmeo, que leva à dor ocular contínua após a cirurgia e necrose em muitos casos (CYTRYN; PERMAN, 1999). Em 1841, Noyes propôs o uso da evisceração com excisão de córnea para o tratamento de endoftalmite. Em 1885, Mules modificou esse procedimento e foi o primeiro a utilizar um implante de cavidade, com o uso de uma esfera oca de vidro.

Mais recentemente, foram descritas modificações do procedimento clássico para permitir a colocação de implantes maiores na cavidade orbitária; favorecendo, assim, a melhora dos resultados cosméticos e funcionais e redução da incidência de complicações pós-operatórias como exposição, extrusão, migração e infecção. A extrusão do implante orbital é uma complicação importante da cirurgia de evisceração, relatada em até 22% dos casos (MASSRY; HOLDS, 2001). Uma causa significativa dessa complicação é o uso de implante orbital grande que gera tensão no fechamento da esclera, cápsula de Tenon e conjuntiva. Jordan e Anderson (1997), na tentativa de expandirem a concha escleral, preferiram desinserir o nervo óptico e confeccionar esclerotomias radiais.

Na tentativa de permitir a colocação de implantes maiores com fechamento escleral sem tensão, Stephenson (1987) relatou uma série de 15 eviscerações com esclerotomias meridionais e equatoriais. Não teve nenhuma extrusão ou outra complicação durante os 10 anos de avaliação. Yang et al. (1997) avaliaram 17 pacientes submetidos à evisceração com quadridissecção escleral sem desinserção do nervo óptico. Em seu estudo, nenhum dos pacientes apresentou complicações após seguimento médio de 10,7 meses.

Long, Tann e Girkin (2000) descreveram uma técnica de evisceração com implantação orbitária retroescleral. A esclera é aberta posteriormente e o implante orbital é colocado atrás dela, no espaço intracônico. Não foi observada nenhuma extrusão do implante após 49 procedimentos.

Sales-Sanz e Sanz-Lopez (2007) desenvolveram uma técnica de evisceração que envolve quatro esclerotomias completas do limbo ao nervo óptico com desinserção do nervo óptico para formar quatro pétalas, cada uma contendo uma inserção do músculo reto. As quatro pétalas são trazidas anteriormente sobre o implante e suturadas em duas camadas. Os autores não observaram nenhuma extrusão ou migração de implante após 73 procedimentos, durante 43 meses de acompanhamento.

Massry e Holds (2001) descreveram seu procedimento de evisceração com modificações esclerais. Duas abas esclerais foram criadas e avançadas para cobrir o implante orbital. Nesse estudo não houve casos de exposição, extrusão, migração ou infecção após 34 meses de seguimento.

Masdottir e Sahlin (2007) avaliaram 60 pacientes que foram eviscerados usando a mesma técnica de esclerotomia. Nesse estudo, três pacientes (5%)

tiveram exposição do implante e um paciente evoluiu com migração do implante (2%) durante o período de acompanhamento. Smith et al. (2011) confeccionaram dois *flaps* esclerais, com cortes superotemporal, inferonasal e um 360° próximo ao nervo óptico. Obtiveram com a mesma técnica empregada em 201 pacientes taxa de 8,46% de complicações, sendo 1,49% relacionadas com exposição do implante.

Embora várias variações da técnica de evisceração clássica tenham sido propostas, até o momento, a maioria dos estudos publicados sobre essas diferentes técnicas tem sido desenvolvida com pequenas séries de pacientes. A técnica cirúrgica, o tamanho do implante, tipo de implante e a experiência do cirurgião provaram ter influências na incidência de complicações maiores e menores após a evisceração do olho.

1.4 Importância do tratamento

Existem perdas que provocam grandes alterações na vida das pessoas (CYRILLO, 1987). A perda de um olho é uma amputação e muitos a encaram com luto. Além da mudança cosmética, há a mudança psicológica, e muitas pessoas veem essa mudança facial como algo muito maior do que qualquer outro defeito (BOTELHO; VOLPINI; MOURA, 2003).

Na vida de qualquer indivíduo existe a natural tendência em manter os aspectos físicos, psíquicos e sociais em constante estado de equilíbrio. A alteração em qualquer um desses aspectos pode, eventualmente, desarticular temporária ou permanentemente a vida desse indivíduo e dependendo de como isso ocorre, pode haver consequências de maior ou menor gravidade (CYRILLO, 1987).

A visão é um dos órgãos do sentido que atua em vários aspectos relevantes

para a sobrevivência, tais como defesa, segurança e alimentação. A sua perda leva a modificações bruscas, afetando diretamente o comportamento e o modo de agir. Grande parte dos pacientes reativa sentimentos de ansiedade, isolamento, depressão, baixa autoestima e sentem medo da exclusão, da repulsa ou ainda se sentem inferiorizados (THOMPSON; KENT, 2001). Por isso, é importante que o paciente tenha um acompanhamento psicológico, associado aos procedimentos técnicos e cirúrgicos, para conquistar melhores condições de convívio e integração social (BOTELHO; VOLPINI; MOURA, 2003).

1.5 Prótese ocular

A prótese ocular é um instrumento de reabilitação que abrange os aspectos anatômico, estético, pessoal e interpessoal (BOTELHO; VOLPINI; MOURA, 2003). Segundo os aspectos anatômico e estético, a prótese ocular restabelece a harmonia facial e favorece a recuperação da autoimagem do indivíduo. Quanto ao aspecto pessoal, a prótese ocular possibilita à reinserção sociocultural. Já no aspecto interpessoal, ao restabelecer a harmonia facial a prótese ocular diminui a chance da sociedade discriminar o paciente ou tratá-lo com compaixão ou repulsa, já que reagem e interagem naturalmente com esses indivíduos (CYRILLO, 1987).

Os relatos históricos evidenciam que os primeiros olhos artificiais foram confeccionados por egípcios em múmias e estátuas e usavam pedras preciosas, prata ou ouro. Em 1561, Ambroise-Paré descreveu dois tipos de próteses oculares, uma sob as pálpebras, chamada de “hyplepharon” e outro sobre as pálpebras, chamada de “eclepharon” (RAIZADA; RANI, 2007). Esta se apresentava como um

aro metálico que contornava a cabeça, terminando em uma peça oval convexa que se adaptava à região orbital (Figura 4). Essas primeiras próteses eram muito rudimentares e causavam pressão na cavidade, edema palpebral, irritação, infecção e outras complicações decorrentes de lesões palpebrais (TONKELAAR; HENKES; LEERSUM, 1991).

Figura 4 - Primeira publicação de um “eclepharon”, por Ambroise-Paré

Fonte: (TONKELAAR; HENKES; LEERSUM, 1991).

Em 1579, o vidro foi introduzido na confecção das próteses e apresentou boa tolerância. A Alemanha se destacou na arte de confeccionar próteses, desde 1853, com Ludwig Muller-Uri que confeccionava olhos artificiais para bonecas. A partir da Segunda Guerra Mundial, a resina acrílica (polimetilmetacrilato - PMMA) substituiu o vidro na confecção de olhos artificiais. Devido à grande demanda na recuperação

estética, os esforços voltados para a confecção de próteses oculares redobram, contribuindo com o avanço das técnicas de recuperação da cavidade anoftálmica. Atualmente, o material utilizado para confecção das próteses possibilita que sejam duráveis, resistentes a quedas, leves e sob medida (RAIZADA; RANI, 2007). A Figura 5 mostra a melhora da estética facial de uma paciente após a evisceração e adaptação de uma prótese ocular.

Figura 5 - (A) Paciente com olho cego doloroso; **(B)** Paciente após evisceração e adaptação da prótese ocular

1.6 Os implantes orbitários - considerações históricas

A utilização de implante na restituição do volume de cavidades foi um avanço para se reduzir a retração da mesma, favorecendo a redistribuição da gordura intraorbitária, diminuição da deformidade de sulco superior e o uso de próteses mais leves. Tradicionalmente, considera-se que um globo, cujo comprimento axial médio

de 24 mm, corresponda à perda de 7,0 ml. Estudos mais recentes sugerem que a perda média de volume é maior, cerca de 7,5 - 8,0 ml, enfatizando a variabilidade substancial (5,5 - 9,0 ml). Um implante esférico de 20 mm tem um volume de 4,2 ml. O volume remanescente (cerca de 3 - 4 ml) deve ser substituído pela prótese. O volume médio de prótese é cerca de 2,0 - 2,5 ml. Um estudo recente sugeriu que o limite superior do volume protético é cerca de 4,2 ml (na presença de um pequeno implante). Curiosamente, entre os pacientes com tamanhos de implante de 14 - 22 mm e ajuste protético ótimo, os volumes médios de prótese foram notavelmente similares: 2,2 - 2,3 ml (JORDAN; KHOURI, 2001; KALTREIDER, 2000; SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

Os implantes podem ser colocados de forma primária, quando concomitante à cirurgia de enucleação ou evisceração; ou secundária, quando colocado num segundo tempo cirúrgico, seja por situação de neoplasia ou infecção associada (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

Em 2002, na American Academy of Ophthalmology (AAO), foi discutida a terminologia integrável dos implantes. Acreditava-se que a integração estava relacionada ao contato dos músculos extraoculares com o implante. Outros defendiam a ideia de integração relacionada ao contato do implante com a prótese. Então, foi estabelecido que integração está relacionada com a natureza do contato entre implante e prótese (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

A história da remoção cirúrgica do globo ocular e o uso de material para preencher a cavidade remonta a alguns milênios atrás. No processo de mumificação, os egípcios tiravam os olhos dos cadáveres e preenchiam a órbita com cera e usavam pedras preciosas para simular a íris. Há evidências de que cerca de 500 aC,

egípcios e romanos confeccionavam próteses de argila e as pintavam para reconstruírem cavidades desfiguradas. Até a Idade Média, grande variedade de materiais incluindo lã, argila, ouro e prata foram usados na tentativa de reconstrução de cavidade anoftálmica. No final do século 16, surgiram os fabricantes venezianos de vidro, que começaram a confeccionar próteses de vidro (BAINO; POTESTIO, 2016).

O marco revolucionário da reconstrução de cavidade, foi quando P. H. Mules, em 1885, descreveu a técnica de evisceração com a colocação de um implante esférico e oco de vidro. No ano seguinte, Frost utilizou o mesmo implante na cirurgia de enucleação e apenas uma extruiu de seis pacientes. Inicialmente, os implantes de Mules tinham altas taxas de extrusão (50-90%), mas com o aprimoramento da técnica cirúrgica e assepsia, as taxas de extrusão foram diminuindo. Observaram que as esferas ocas de vidro eram frágeis a impactos e sensíveis às mudanças bruscas de temperatura (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

Em 1945, com o objetivo de melhorar a motilidade da prótese, Ruedemann propôs o primeiro implante de peça única com a prótese. Apesar do excelente aspecto estético pela motilidade, o implante foi rapidamente abandonado pelas complicações como infecção e impossibilidade de polimento da prótese (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007). Os estudos, nessa época, se direcionavam ao interesse de melhorar a motilidade da prótese por meio de sua relação com o implante. Em 1950, Allen desenhou um implante cuja irregularidade da face anterior serviria de encaixe com a face posterior da prótese. Esse implante era de PMMA e possuía quatro túneis por onde os músculos retos eram passados e suturados de maneira sobreposta. Esse modelo não prosperou, pois o implante formava um anel

que causava erosão conjuntival e consequente exposição. Tentando resolver essa situação, foi desenhado o implante de *Iowa*, que apresentava quatro protuberâncias sobre as quais eram suturadas a tenon e a conjuntiva. Esse modelo reduziu a taxa de erosão conjuntival e preservou a motilidade da prótese. Sua grande desvantagem estava relacionada à dificuldade com a técnica cirúrgica.

Em 1954, Troutman propôs outra forma de se melhorar a motilidade da prótese, com o uso de pares de ímãs no implante e na prótese. A ideia não apresentou o resultado esperado, além de evoluir com erosão conjuntival e exposição do implante (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007). Jordan et al. (1987) aprimoraram o implante de *Iowa* e desenvolveram o implante universal, com o objetivo de facilitar a técnica cirúrgica, reduzir complicações e preservar a motilidade da prótese. Apesar dos bons resultados apresentados em 24 pacientes submetidos à evisceração e acompanhados durante dois a sete anos, os implantes universais entraram em desuso pela maior facilidade e segurança das esferas de silicone ou PMMA. Logo em seguida, as pesquisas se direcionaram para o interesse na integração dos tecidos orbitários com o implante. O objetivo do crescimento de tecido fibrovascular aos poros do implante era diminuir a sua exposição e migração (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

Guist introduziu o uso de osso carbonizado dentro do cone muscular após enucleação. Acreditava-se ser um implante satisfatório, porém sua antigenicidade e fragilidade deixou seu uso com cautelas (MOLTENO; ELDER, 1991). Em 1989, após dois anos de estudo experimental em animais, Perry apresentou a hidroxiapatita (HA) natural, que já era amplamente utilizada na odontologia e ortopedia, para a comunidade científica oftalmológica (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007). O seu uso

foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para colocação intraorbitária com a denominação de *Bio-eye, Integrated Orbital Implants* (DUTTON, 1991). A HA é um sal de fosfato de cálcio ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), que compõe a porção mineral do osso humano. Perry extraiu este sal de coral marinho, do gênero *Porites*, que era convertido em carbonato de cálcio (CaCO_3), por meio de reação hidrotérmica, em fosfato de cálcio ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (PIECUCH, 1982). O implante de HA permite o crescimento de tecido fibrovascular em seus poros, sem encapsulamento, porém incita uma reação de células gigantes do corpo estranho. Além disso, a superfície áspera da HA pode produzir exposições em que implante e prótese entram em contato (GOLDBERG; HOLDS; EBRAHIMPOUR, 1992). Com o propósito de reduzir o índice de exposição precoce, os cirurgiões passaram a revestir o implante com esclera preservada, que serviria como superfície de fixação dos músculos. Exposições tardias passaram a ser relatadas posteriormente (REMULLA et al., 1995). Houve então, o desenvolvimento de HA sintética com características químicas e funcionais semelhantes à HA natural. Na França, destacou-se o uso do FCI (Issy-Les-Moulineaux), cujo implante de terceira geração tem apenas diferença, sob microscopia eletrônica, na arquitetura dos poros, em relação ao Bio-Eye (JORDAN et al., 2000b).

Há relatos de que o implante de HA chinês (HHOY Comprehensive Technologies, Philadelphia, PA) contém algumas impurezas de óxido de cálcio. Quando hidratado em tecidos, pode se formar hidróxido de cálcio, que é cáustico (JORDAN et al., 1999). O implante brasileiro de HA (disponível apenas no Brasil) tem maior peso e menor porosidade do que o Bio-Eye. Embora este implante seja menos dispendioso e não exija um processo de fabricação caro, as características

estruturais do material não oferecem vantagens teóricas ou clínicas em relação às outras HA (JORDAN et al., 2000a).

Com a mesma característica da porosidade, surgiu o Polietileno Poroso (PP), cujo material sintético é formado pela polimerização de moléculas de etileno, sob alta pressão e temperatura (GOLDBERG et al., 1994). Em 1991, se tornou disponível para implantação orbital (Porex Surgical Inc., Newman, GA) e em estudos experimentais apresentou menor reação inflamatória que a HA (GOLDBERG et al., 1994). Os implantes de PP possuem características desejáveis como biocompatibilidade, maleabilidade, fibrovascularização e superfície menos rugosa, quando comparado à HA (JORDAN et al., 2004). Pela maleabilidade é possível a fixação dos músculos diretamente ao implante com o auxílio de uma agulha transfixante (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

A facilidade de manufaturar o PP permite que o mesmo seja confeccionado em diferentes formatos, além da esfera clássica (ANDERSON et al., 2002). Exemplo disso é o modelo de implante de polietileno poroso quase integrado, experimentado por Anderson et al. que se inspiraram nos modelos Universal e Iowa. Este implante apresenta a superfície anterior com formato irregular, criando um mecanismo de acoplamento indireto entre implante e prótese, permitindo maior mobilidade para a prótese (CHALASANI et al., 2007).

Hicks et al. (1999) realizaram um estudo experimental e utilizaram o *poly* (2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) em um modelo com face anterior porosa e posterior sólida. A ideia era permitir a fibrovascularização anterior e evitar aderências posteriormente. Obtiveram resultados satisfatórios, porém observaram a necessidade em alterações no molde do implante.

O último material analisado dos implantes porosos foi o óxido de alumínio (Alumina, Al_2O_3). É disponível no molde esférico ou oval e comercialmente conhecido como Biocerâmica (FCI Ophthalmic). O material é estruturalmente resistente, sem contaminantes, bioinerte e de fácil fabricação (CHALASANI et al., 2007). Foram demonstradas maior biocompatibilidade e maior capacidade de proliferação de fibroblastos em relação à HA ou ao PP (MAWN; JORDAN; GILBERG, 2001). Jordan et al. (2003) apresentaram resultados favoráveis aos implantes de alumina em 107 pacientes submetidos à enucleação, evisceração e implantação secundária. A taxa de exposição foi de 2% no período de 38 meses.

Outra opção para restituição de volume de cavidades é o enxerto dermo adiposo. Sua indicação principal é para casos de implante secundário proveniente de migração, exposição ou extrusão do implante, bem como na presença de cavidades atróficas. Além de restituir o volume orbital, favorece a integridade dos fórnices (SMITH; PETRELLI, 1978). A hipertrofia do enxerto dermo adiposo pode se dar em crianças em crescimento, porém a atrofia é sua principal desvantagem e ocorre principalmente em idosos (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

Em 2003, foi apresentado um modelo de implante autoinflável no Congresso da Sociedade Americana de Cirurgia Oftalmológica Plástica e Reconstructora (ASOPRS) (SCHITTKOWSKI; GUTHOFF, 2006). Este modelo permite a expansão do implante ao injetar hidrogel em seu interior, definindo o volume de acordo com a necessidade da cavidade. A ideia do modelo de implante inflável já tinha sido descrita em 1967, quando Soll criou um implante de silicone, com gel de silicone em seu interior. Este implante foi projetado para expandir, principalmente, a região

superior da cavidade e diminuir o déficit de sulco superior (SAMI; YOUNG; PETERSEN, 2007).

1.7 Complicações dos implantes

Em 2007, em um estudo retrospectivo, a ASOPRS apresentou alguns cuidados que diminuem as complicações dos implantes. Consideraram fatores importantes como o uso de antibióticos no pós-operatório precoce, boa limpeza da cavidade no per-operatório, uso de implante de tamanho adequado à cavidade, tempo adequado de adaptação da prótese ocular externa, realização de esclerotomia posterior e a experiência do cirurgião (LIU, 2007).

Dentre as complicações mais comuns, podem ser citadas a migração, exposição e extrusão, que estão relacionadas com técnica cirúrgica inadequada, tamanho de implante grande ou infecção. Enftalmia e deformidade superior de sulco, resultante de reposição incompleta de volume orbitário são complicações bastante frequentes (CHALASANI et al., 2007).

1.8 Justificativa para realização do estudo

Na busca de um implante com características que diminuam os índices de extrusão e migração e que seja comercialmente acessível, foi desenvolvido um modelo de implante de PMMA oco e multiperfurado em sua semiesfera posterior, com o objetivo de favorecer a integração do implante aos tecidos da cavidade anoftálmica. Comprovando a integração deste modelo, semelhante ao observado

nos implantes de HA e PP, acredita-se na possibilidade de se obter um implante integrável e de baixo custo. A necessidade de se pensar em custos é de extrema importância em nossa realidade social.

Assim, neste estudo, buscou-se estudar a resposta clínica e tecidual à presença do implante esférico de PMMA.

2. Objetivos

O presente estudo objetivou

- Avaliar a viabilidade de integração tecidual de um modelo de implante orbitário de PMMA oco e multiperfurado em sua porção posterior em cavidades evisceradas.
- De forma mais específica, analisar a morfologia do implante orbitário e a resposta clínica e tecidual do hospedeiro em relação ao material, em olhos de coelhos eviscerados e submetidos à esclerotomia posterior.

3. Material e Métodos

3.1 Animais

Foram utilizados dezesseis coelhos da espécie leporina (*Oryctogalus cuniculus*), da raça Nova Zelândia, adultos, machos, com peso variando de 2000 a 4200 g (peso médio: 3000g), provenientes do Serviço de Biotério da Prefeitura do Campus Administrativo da Universidade de São Paulo - Campus de Ribeirão Preto. Foram selecionados animais sadios, identificados e mantidos em gaiolas individuais e em ambiente sob condições apropriadas de temperatura e iluminação, recebendo água potável e ração apropriada *ad libitum*.

3.2 Considerações éticas

O protocolo da pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) Processo nº 111/2012 (Anexo A). Igualmente, seguiram-se os princípios éticos de Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), bem como os cuidados bioéticos em pesquisas oftalmológicas preconizados pela *Association for Research in vision and Ophthalmology* (ARVO). Assim, foi utilizado um número mínimo de animais necessário para um índice de confiabilidade.

3.3 Implante orbitário

O modelo de implante de PMMA multiperfurado analisado foi elaborado pelo Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz e Doutora Denise Miyashita e patenteados

no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (I.N.P.I) sob o número BR.10.2012.001751.2 (Anexo B). Sua confecção foi realizada no Laboratório de Prótese Parcial Removível do Departamento de Materiais Dentários e Prótese da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob a supervisão da Profa. Dra. Cláudia Helena Lovato da Silva. O implante é composto por duas partes (semiesferas), podendo ser fabricado em tamanhos variáveis, mecanicamente, por meio da confecção de matrizes (Figura 6).

Figura 6 - Matrizes utilizadas na confecção das semiesferas de PMMA

As semiesferas foram esterilizadas separadamente por óxido de etileno, sob a responsabilidade da empresa Oximed Tecnologia em Esterilização Ltda. O modelo utilizado teve diâmetro de 12 mm. A parte posterior do implante constitui-se de uma

semiesfera de 6 mm de raio, 2 mm de espessura, interior vazio e furos circulares de 1,5 mm em toda a sua superfície (Figura 7). As regularidades e angulações dos furos para formação de canais foram padronizadas e com a mesma quantidade.

Figura 7 - Semiesfera posterior de PMMA perfurada. Furos confeccionados com angulações e distâncias padronizadas.

A parte anterior do implante é uma semiesfera de 6 mm de raio, interior vazio e com 2 mm de espessura. Sua superfície anterior não contém furos. Apresenta apenas dois furos nas laterais, de forma a permitir a passagem do fio de *nylon* e fixação com a semiesfera posterior (Figura 8).

Figura 8 - Semiesfera anterior do implante de PMMA, com superfície lisa e diâmetro de 12 mm.

A união das duas partes é feita com fio de sutura inabsorvível *nylon* 6.0 (Figuras 9 e 10).

Figura 9 - Implante esférico de PMMA oco e multiperfurado posteriormente

Figura 10 - Implante esférico de PMMA utilizado no estudo

3.4 Delineamento experimental

3.4.1 Grupo experimental

Dezesseis coelhos foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos. Cada grupo teve um período de seguimento pós-operatório (PO) avaliado: 7, 30, 90 e 180 dias. Todos os animais foram submetidos à evisceração do globo ocular direito com realização de esclerotomia posterior em 360° e colocação do implante de 12 mm de diâmetro.

3.4.2 Procedimentos cirúrgicos

3.4.2.1 Evisceração e colocação do implante

Antes do procedimento cirúrgico, todos os animais foram pesados e sedados com acepromazina 0,2% (Acepran®, Univet, Brasil), 1 mg/kg de peso, intramuscular (IM). Após dez minutos da sedação, foram anestesiados com cloridrato de quetamina (Quetamina®, Vetnil, Brasil), 30 mg/kg, dose IM, uma gota de proximetacaína tópica (Anestalcon®, Alcon, Brasil) e injeção peribulbar de 1,0 mL, via transconjuntival, de cloridrato de lidocaína a 2,0% (Xylestesin®, Cristália, Brasil), sem vasoconstritor.

A assepsia e antissepsia da região periocular foi realizada com polivinil pirrolidona iodo (PVPI) tópico. Após colocação de campo estéril ocular e blefarostato para manutenção da abertura palpebral, a conjuntiva bulbar foi incisada usando-se tesoura *Westcott* (Figura 11). Realizada peritomia límbica em 360°, com incisão escleral, justalimbar (Figura 12), houve remoção da córnea e retirada do conteúdo intraocular, com cureta de evisceração, até se obter esclera livre de tecido uveal (Figura 13). A seguir, realizou-se esclerotomia posterior de 360° com lâmina de bisturi número 11 (Feather®, Japão), na região próxima ao nervo óptico (Figura 14), seguindo-se a colocação do implante orbitário.

Na colocação do implante, teve-se o cuidado de posicioná-lo na forma correta, isto é, a superfície lisa anteriormente e a multiperfurada, posteriormente (Figura 15). A parte anterior da esclera foi suturada utilizando-se fio trançado não absorvível de fibroína preta 4,0 (Seda®, Ethicon, Brasil) em pontos separados (Figura 16). A

cápsula de Tenon e conjuntiva foram fechadas, separadamente, com fio trançado absorvível de poliglactina 6,0 (Vicryl®, Ethicon, Brasil), em sutura de pontos separados (Figura 17).

Figura 11 - Peritomia límbica 360° com tesoura *Westcott*

Figura 12 - Incisão justalimbar com remoção de córnea

Figura13 - Remoção de todo o conteúdo intraocular, deixando a esclera limpa de tecido uveal

Figura 14 - Esclerotomia de 360° próximo ao nervo óptico

Figura 15 - Colocação de implante de PMMA em cavidade anoftálmica

Figura 16 - Sutura da esclera com pontos separados e fio trançado não absorvível

Figura 17 - Sutura de Tenon e conjuntiva com fio trançado absorvível

3.4.2.2 Cuidados pós-operatórios imediatos

A analgesia pós-operatória foi estabelecida com o cloridrato de tramadol (Tramadol®, Teuto, Brasil), na dose de 10 mg/kg de peso corpóreo, por via subcutânea. Esta dose foi repetida após 12 horas. Como medida preventiva de infecção, instilou-se uma gota de moxifloxacino 0,5% (Vigamox®, Alcon, Brasil), a cada 12 horas, durante três dias consecutivos.

3.4.2.3 Intervalo entre os procedimentos

O período entre a evisceração e exenteração com sacrifício dos animais foi o critério diferencial entre os quatro grupos de coelhos. Os intervalos entre os procedimentos foram de 7, 30, 90 e 180 dias.

3.4.2.4 Exenteração da órbita e sacrifício dos animais

Os coelhos foram previamente sedados com acepromazina 0,2% (Acepran®, Univet, Brasil) (1 mg/kg) IM, e após 10 minutos foram anestesiados com uma injeção IM contendo cloridrato de quetamina (Quetamina®, Vetnil, Brasil) (30 mg/kg) e cloridrato de xilazina a 2% (Xilazin®, Syntec, Brasil), 5 mg/kg. Também foi instilada uma gota de proximetacaína tópica (Anestalcon®, Alcon, Brasil) no olho direito e administrado tiopental sódico (Thiopentax®, Cristália, Brasil), endovenoso na veia auricular (20 mg/kg), para manutenção da analgesia durante a cirurgia e em superdosagem (40 mg/kg) para sacrifício dos animais.

Foi realizado reparo da margem palpebral superior e inferior com fio de fiboroína 4,0 (Seda®, Ethicon, Brasil). A seguir, procedeu-se à exenteração total da órbita, incisando-se com lâmina de bisturi número 15 (Feather®, Japão), desde a área palpebral superior e inferior, até a retirada de todo o conteúdo orbitário contendo o implante, com tesoura *Mayo* curva. As Figuras 18 a 20 mostram os principais passos técnicos do procedimento da exenteração orbitária.

Figura 18 - Primeiro passo da exenteração com a incisão periorbitária com lâmina 15

Figura 19 - Exenteração da órbita com implante integrado aos tecidos.

Figura 20 - Peça exenterada. **(A)** Acima visão lateral; **(B)** e anterior; **(C)** aspecto posterior. Não há sinais de extrusão

3.5 Histopatologia

A peça cirúrgica obtida pela exenteração foi lavada com solução salina 0,9% e imediatamente imersa em solução fixadora de formol tamponado a 10%, permanecendo por 48 horas, até o momento da avaliação macroscópica e inclusão do fragmento em parafina. O implante foi retirado do conteúdo orbitário usando-se

tesoura de *Westcott*. Os fragmentos de tecido orbitário mais próximos ao implante, incluindo a esclera, aqui denominados de “cápsula”, foram preparados para análise microscópica. O tecido proveniente do crescimento tecidual através dos canais e no interior da esfera, foi identificado como “projeção” (Figura 21).

Figura 21 - Abertura do implante de um coelho eviscerado há sete dias e visualização das projeções penetrando em seu interior

Foram realizadas colorações com hematoxilina-eosina (HE) e *Picrosirius red* (PSR), e análise imuno-histoquímica com o marcador CD34.

3.6 Protocolos de avaliação

3.6.1 Registros fotográficos das lâminas

Para análise microscópica das células inflamatórias foram realizadas três fotografias de cada uma das 16 lâminas coradas por HE, com aumento de 400x. Na análise do tecido conjuntivo foi realizada uma fotografia em cada uma das 16 lâminas, coradas por PSR, sob luz de fundo brilhante, com aumento de 100x. Já na contagem de alças capilares, foram realizadas três fotografias de cada uma das 16 lâminas e feito estudo imuno-histoquímico com o marcador CD34. A análise histológica foi feita em microscópio Leica Qwain V3 e as lâminas foram fotografadas por meio da câmara: SC 30 # 57003511; Resolution: 2048 X 1532. Todas as fotografias foram registradas em formato digital, JPEG, com resolução de 300 dpi. A seleção das áreas registradas foi realizada pelo médico patologista que, após avaliação das lâminas, não identificadas, escolheu as áreas, denominadas “hot spot”, que continham a maior concentração de células inflamatórias ou de tecido conjuntivo.

3.6.2 Avaliação clínica

A avaliação clínica foi realizada entre o período da evisceração e exenteração com sacrifício dos animais a cada 24 horas, durante 14 dias consecutivos. No grupo de sete dias, a avaliação clínica foi somente de sete dias. Procurou-se analisar os sinais clínicos, como: presença de secreção ocular, quemose, hemorragia, deiscência de sutura, exposição e extrusão dos implantes. Posteriormente, as

avaliações foram realizadas a cada sete dias. Os sinais clínicos, como quemose, hemorragia e secreção ocular, foram quantificados em cruzes, considerando-se (-) quando ausente, (+) leve, (++) moderado e (+++) intenso. Para deiscência de sutura, exposição e extrusão do implante foi considerado (-) quando ausente e (+) quando presente. Caso fosse identificada alguma mudança de comportamento nos animais e/ou na região orbitária, estes eram tratados e, se necessário, sacrificados e retirados do estudo. Os animais mortos ou excluídos do estudo foram repostos, mantendo-se os mesmos grupos e procedimentos cirúrgicos.

3.6.3 Análise histológica quantitativa

Em cada fotografia, o número de vasos sanguíneos e de células inflamatórias, neutrófilos polimorfonucleares (PMN) e mononucleares (macrófagos, linfócitos e plasmócitos) foi contado manualmente com a ajuda do programa *Image J software* versão 1.42, que possui uma ferramenta (“plugin”) específica para a quantificação de células (“cell counter”) e vasos (Figura 22). Imuno-histoquímica com o marcador CD34 (proteína presente na membrana plasmática de células de linhagem hematopoiética) foi empregada para facilitar a identificação de neovasos.

Figura 22 - Contagem de células inflamatórias pelo Programa *Image J* de um coelho sacrificado com 30 dias de evisceração

Somou-se o número de vasos e células inflamatórias por meio das três fotografias de cada lâmina, sendo utilizadas média e mediana na análise do evento, além da análise de variância não paramétrica Kruskal-Wallis.

3.6.4 Análise histológica qualitativa

Qualitativamente, analisou-se a formação e maturação do colágeno pelo método histoquímico de coloração PSR. Este método é específico para detecção de fibras colágenas e consiste na reação do corante vermelho sírio com o ácido pícrico. Na microscopia, as fibras de colágeno aparecem em vermelho e sob luz polarizada, através da birrefringência, o colágeno tipo I apresenta-se como fibras grossas e de coloração amarelo-alaranjado. Já o colágeno tipo III, mostra-se como fibras mais finas, pouco compactadas e de coloração esverdeada. A birrefringência do colágeno correlaciona-se com o brilho do colágeno, quando visualizada com luz polarizada.

4. Resultados

4.1 Avaliação clínica

A presença de secreção conjuntival de aspecto mucoide, não purulenta, na cavidade orbitária, foi observada em todos os animais no primeiro dia de PO de forma leve (+) a moderada (++), reduzindo para ausente (-) durante o período estudado. A quemose esteve presente de forma leve (+) a moderada (++) nos primeiros dias de PO, evoluindo para ausente (-) durante o período avaliado (Figura 23). Não ocorreu hemorragia (-) na cavidade operada de nenhum animal e não houve deiscência de sutura (-), exposição (-) ou extrusão (-) do implante. A Figura 24 mostra o ótimo aspecto da cavidade contendo o modelo de implante de PMMA estudado com 180 dias de PO.

Figura 23 - Quemose e secreção observadas no primeiro dia pós-evisceração (à esquerda) e no terceiro dia pós-evisceração (à direita)

Figura 24 - Aspecto da cavidade em coelhos exenterados com 180 dias pós-evisceração

Não houve substituição ou exclusão de animais submetidos ao experimento, pois não foi constatada alteração sistêmica dos mesmos.

4.2 Avaliação histopatológica

4.2.1 Avaliação macroscópica

Após 48 horas em solução de formol tamponado a 10%, o conteúdo orbitário com o implante foi avaliado em seu aspecto macroscópico e, posteriormente, submetido a inclusão em parafina. Inicialmente, foram retirados os músculos extraoculares e a gordura da esclera. Observou-se integridade da esclera em todos os grupos estudados. Foram avaliadas, também, a formação e aderências de tecido dentro do implante. No primeiro grupo do estudo, sete dias de evisceração,

observou-se a formação de tecido no interior dos canais, isto é, a formação das projeções (Figura 25). Os implantes puderam ser facilmente removidos sem grandes adesões ao tecido escleral.

Figura 25 - Aspecto interno do implante de animal exenterado sete dias após evisceração. Observadas pequenas projeções teciduais em direção ao centro da esfera

Em relação ao crescimento tecidual, verificou-se no segundo grupo, 30 dias de evisceração, o preenchimento de metade do espaço interno do implante, com tecido neoformado denso (Figura 26). No grupo de 90 dias de evisceração, o tecido neoformado se estendeu à semiesfera anterior (Figura 27). No último grupo de estudo, 180 dias de evisceração, notou-se tecido neoformado denso em quase todo o interior do implante (Figura 28). A separação tecidual na porção perfurada do implante foi difícil devido à formação de aderências (tecido denso e fibrótico) e a espessa cápsula entre o implante e a esclera.

Figura 26 - Implante exenterado com 30 dias após evisceração. Observada ocupação de tecido denso e fibroso em toda a porção interna da semiesfera multiperfurada. Ausência tecidual no interior da semiesfera lisa

Figura 27 - Implante exenterado com 90 dias após evisceração. O tecido denso e fibroso se estende à porção interna da semiesfera não perfurada. Essa se desprende com muita facilidade dos tecidos orbitários

Figura 28 - Implante exenterado com 180 dias pós-evisceração

4.2.2 Coloração por hematoxilina-eosina (HE)

A avaliação do processo inflamatório e cicatricial foi realizada, analisando-se três lâminas de cada animal. Nos animais exenterados com sete dias, identificou-se grande quantidade de células inflamatórias, PMN, neovasos e tecido conjuntivo frouxo (Figuras 29 e 30).

Figura 29 - Aspecto microscópico de uma projeção tecidual - sete dias de PO (HE, 40x)

Figura 30 - Lâmina feita a partir de um corte transversal de uma projeção. Presença de grande quantidade de células inflamatórias e neovasos - sete dias de PO (HE, 400x)

Nos animais exenterados com trinta dias, identificou-se menor quantidade de células inflamatórias e de neovasos, em relação ao primeiro grupo. Observou-se tecido conjuntivo frouxo repleto de fibroblastos (Figuras 31 e 32).

Figura 31 - Aspecto microscópico de uma projeção tecidual - 30 dias de PO (HE, 25x)

Figura 32 - Lâminas feitas a partir de corte transversal de uma projeção aos 30 dias de PO. Presença de células inflamatórias e neovasos. Grande quantidade de fibroblastos. **(A)** HE, 200x; **(B)** HE, 400x

Nos animais exenterados com noventa dias, verificou-se aumento do número de células de tecido conjuntivo, como os fibroblastos, com formação de colágeno mais denso, e pequena quantidade de células inflamatórias e neovasos (Figura 33).

Figura 33 - Área de projeção aos 90 dias de PO, com poucos neovasos e células inflamatórias. Aumento na quantidade de fibroblastos e fibras de colágeno. **(A)** HE, 200x; **(B)** HE, 400x

Nos animais exenterados com 180 dias, observou-se tecido conjuntivo organizado, maduro, bastante denso, com alguns vasos e poucas células inflamatórias (Figura 34).

Figura 34 - Área de projeção formada aos 180 dias de PO, com poucas células inflamatórias e colágeno denso e organizado. **(A)** HE, 400x; **(B)** HE, 200x

Não foram observadas células gigantes multinucleadas ou epitelioides no infiltrado inflamatório nos cortes realizados, em nenhum momento do experimento. A Tabela 1 mostra a quantidade (média e mediana) de células inflamatórias e de vasos em cada animal.

Tabela 1 - Número de células inflamatórias e vasos sanguíneos por animal

Grupo	Animal	Células inflamatórias (N)		Vasos sanguíneos (N)	
		Mediana	Média	Mediana	Média
7 dias	1	24,0	26,7	7,0	7,3
	2	26,0	20,7	14,0	12,0
	3	13,0	12,7	6,0	5,7
	4	23,0	24,7	11,0	12,3
30 dias	13	2,0	2,0	4,0	4,0
	14	3,0	2,7	4,0	3,7
	15	5,0	5,3	7,0	7,7
	16	4,0	3,7	6,0	7,3
90 dias	9	3,0	2,7	4,0	4,3
	10	1,0	1,0	3,0	2,7
	11	1,0	1,0	3,0	3,7
	12	1,0	1,3	4,0	3,7
180 dias	5	1,0	1,3	3,0	2,7
	6	1,0	0,7	2,0	1,7
	17	1,0	1,0	3,0	3,7
	18	0,0	0,3	3,0	3,0

Obs: Os valores listados representam os parâmetros de três medidas para cada animal

Nas Figuras 35 e 36 está representada, graficamente, a evolução temporal da quantidade (mediana) de células inflamatórias e dos vasos sanguíneos em função do tempo. Nos dois casos houve evidente decaimento exponencial (em ambos os casos, o coeficiente de determinação (R^2) foi igual a 0,98). A ANOVA não-paramétrica (Kruskal-Wallis) mostrou que as variações do número de células e vasos foram altamente significativas (células, $p < 0,0001$ e vasos, $p = 0,01$).

Figura 35 - Decaimento exponencial da quantidade (mediana) de células inflamatórias

Figura 36 - Decaimento exponencial da quantidade (mediana) de vasos sanguíneos

4.2.3. Coloração por *Picrosirius red* (PSR)

As lâminas coradas por PSR evidenciaram, qualitativamente, ao sétimo dia de PO, uma malha frouxa de fibras colágenas nas bases das projeções, com a captação do corante vermelho sírio (Figura 37 A), e sob luz polarizada, notado por pouco verde, mas com áreas escuras nas extremidades das projeções, denotando ausência de tecido colagenoso (Figura 38 A). Com 30 dias de PO, identificou-se maior quantidade de fibras colágenas, ocorrendo mistura das cores verde e amarela sob a luz polarizada (Figura 38 B). A partir de 90 dias de PO, verificou-se aumento na densidade das fibras, predominando o amarelo sob luz polarizada (Figura 38 C). Por fim, aos 180 dias, notou-se maturação do colágeno, com maior densidade, bem

demonstrada pelo vermelho, em campo brilhante (Figura 37 D) e pelo amarelo, sob polarização (Figura 38 D). A orientação das fibras colágenas seguiu o eixo maior das projeções em todos os momentos da análise.

Figura 37- (A) Projeção com sete; (B) trinta; (C) noventa e (D) 180 dias PO, evoluindo com mínima quantidade de colágeno para uma grande quantidade de fibras colágenas densas em HE (PSR, 100x).

Figura 38 - Fibras colágenas nas projeções teciduais em função do tempo de pós-operatório em luz polarizada (PSR, 100x). **(A)** Projeção com sete; **(B)** trinta, **(C)** noventa e **(D)** 180 dias PO

4.2.4 Imuno-histoquímica com marcador CD34

A neovascularização foi observada e quantificada já nos animais com sete dias de PO. Neste grupo verificou-se maior atividade angiogênica, com maior quantidade de vasos neoformados. Esta atividade esteve menos presente nos animais com 30 dias de PO. Nos animais com 90 e 180 dias de PO, observou-se

pequena quantidade de vasos neoformados e os mesmos apresentavam células endoteliais maduras, remodelando os tubos capilares (Figura 39).

Figura 39 - Neovasos nas projeções teciduais em função do tempo de PO (CD34, 100x). **(A)** Projeção com sete; **(B)** trinta; **(C)** noventa e **(D)** 180 dias PO, evoluindo para mínima quantidade de neovasos ao longo do período analisado.

5. Discussão

De acordo com a natureza do material, os implantes de cavidade anoftálmica são classificados em porosos e não porosos. Os implantes porosos, como a HA, polietileno poroso (Medpor) e biocerâmica, favorecem, pela sua estrutura de canais interligados, o crescimento de tecido fibrovascular no seu interior, resultando na integração do implante com a órbita. Ressalta-se que não somente o tamanho e a quantidade dos microporos são importantes, mas também a interconexão dos mesmos (ORIA et al., 2006). Os implantes não porosos, constituídos de PMMA ou silicone, podem ou não serem integráveis. Nesse caso, depende do modelo do implante utilizado (TRICHOPOULOS; AUGSBURGER, 2005).

Miyashita et al. (2013) estudaram um modelo de implante esférico de PMMA multiperfurado e observaram o crescimento dos tecidos dentro da esfera, mesmo o material não sendo poroso. Os autores verificaram a integração do implante aos tecidos, sem migração, extrusão e exposição da esfera. No mesmo estudo, notou-se afinamento na porção anterior da esclera. Foi, então, sugerido que a ausência de perfurações na porção anterior da esfera seria uma medida para diminuir a fricção e consequente exposição do implante. Na tentativa de corrigir possíveis deficiências do modelo testado, os autores propuseram um novo modelo de implante, objeto da análise do presente estudo. O modelo avaliado consiste em duas semiesferas ocas de PMMA, que foram confeccionadas a partir de uma matriz. A semiesfera posterior foi perfurada com brocas cortantes e unida à semiesfera anterior por duas suturas com fio não absorvível 6.0 (nylon).

Kormann, Crescente e Foggiatto (2013), em estudo recente, utilizaram um equipamento de prototipagem rápida (Éden 250®) na confecção de implantes de resina líquida (FullCure 720®), cuja solidificação resultou em um modelo

tridimensional sólido de acrílico. Esta opção se tornou uma possibilidade na confecção das semiesferas, avaliadas posteriormente.

O implante foi esterilizado com óxido de etileno por uma empresa que segue os padrões exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Os animais utilizados no estudo foram coelhos, por serem animais consagrados em pesquisas oftalmológicas, pelo fácil manejo e manutenção. Houve o cuidado de se utilizar a quantidade mínima de animais, suficiente para aplicação de testes estatísticos comprobatórios e análise do objetivo proposto. Os mesmos foram sedados e submetidos à anestesia peribulbar. Por existir uma tendência ao aumento da evisceração, atualmente indicada até em casos de *phthisis bulbi* (GEORGESCU et al., 2010), optou-se pela evisceração com esclerotomia posterior do olho direito. A evisceração apresenta vantagens sobre a enucleação pela simplicidade da técnica cirúrgica, menor manipulação, menor risco de atrofia de gordura e melhor conservação do volume orbitário. Além disso, a colocação do implante na concha escleral diminui o risco de migração e proporciona maior motilidade ao implante (GEORGESCU et al., 2010).

Pesquisa realizada na Inglaterra em 2007 mostrou a preferência pela evisceração, exceto para olho cego doloroso, secundário a trauma (VISWANATHAN; SAGOO; OLVER, 2007). Evidentemente, deve-se respeitar a indicação da enucleação para casos de presença ou suspeita de tumores malignos intraoculares (CHAUDHRY et al., 2007).

A esclerotomia posterior de 360° foi realizada por favorecer o contato do implante com tecidos orbitários e consequente crescimento fibrovascular dentro do implante. As técnicas de esclerotomia posterior disponíveis permitem a colocação de

grandes implantes com excelentes resultados (JORDAN; ANDERSON, 1997) e possibilita, também, a reconstrução de cavidades de volume reduzido, como *phthisis bulbi* e microftalmia. Além do mais, o volume escleral maior, garantido pela esclerotomia, diminui a probabilidade de exposição ou extrusão do implante. Alguns estudos mostram a associação da esclerotomia posterior com a colocação de implantes intraconais, ou seja, atrás da esclera posterior (JORDAN; ANDERSON, 1997; JORDAN; STOICA, 2016).

O modelo do implante em estudo tem a vantagem de ser multiperfurado na porção posterior, o que lhe confere a propriedade de integração tecidual, pela penetração de tecido fibrovascular em seu interior. Este crescimento tecidual foi observado nos animais exenterados com sete dias, através de projeções dentro das perfurações. Já com 30 dias, o tecido fibrovascular ocupava quase a metade do espaço interno do implante. Os implantes removidos nos demais momentos tinham seus espaços internos quase todos ocupados por tecido fibrovascular. Estes resultados são semelhantes aos estudos experimentais de evisceração que mostraram crescimento fibrovascular em torno de quatro semanas em implantes de HA e biocerâmica e doze semanas nos implantes de PP (JORDAN et al., 2004; RUBIN et al., 1994).

Outra vantagem do implante em estudo é o fato de sua porção anterior ser lisa e não perfurada, o que diminui a possibilidade de erosão dos tecidos e consequente exposição do implante. A erosão tecidual na porção anterior é muito comum nos implantes porosos quando usados em enucleação e menos comum nas eviscerações (CHALASANI et al., 2007; RUBIN et al., 1994), havendo a necessidade do uso de materiais para recobri-los e assim diminuir o atrito (CHALASANI et al.,

2007).

São utilizados materiais autógenos, autólogos e sintéticos para revestir estes implantes. Hoje o mais usado é a esclera doadora, porém existem outros materiais como o pericárdio humano ou bovino processado, fásia lata, poliglactina, ácido poliglicólico e politetrafluoretileno expandido. Embora diminuam os riscos de exposição e extrusão, esses materiais aumentam o custo e tempo da cirurgia, além de retardarem o tempo de crescimento fibrovascular no interior do implante (CUSTER; TRINKAUS, 2007; GAYRE; LIPHAM; DUTTON, 2002).

Custer e Trinkaus (2007) revisaram 49 relatos e artigos publicados entre 1989 e 2004, sobre implantes porosos. A taxa de exposição média dos implantes de PP, após a evisceração, foi de 2,4%. Os autores acreditam que a evisceração, ao dar ao implante uma camada adicional de esclera, aumenta a proteção contra a exposição.

A semiesfera anterior também pode colaborar com o aumento ou a diminuição do volume do implante, de acordo com a necessidade da cavidade. Caso a cavidade tenha necessidade de maior volume, pode-se utilizar uma semiesfera anterior com maior convexidade, estabelecendo a harmonia entre implante e cavidade. Esta característica não foi analisada no presente estudo, uma vez que foram analisadas órbitas de tamanhos homogêneos. Outra característica positiva do implante em estudo é o seu baixo peso. Por ser uma esfera oca, confere uma estrutura leve à cavidade, diminuindo a possibilidade de migração e extrusão do implante, por conta da ação da gravidade sobre o peso (AGAHAN; TAN, 2004; SU; YEN, 2004).

O tamanho dos implantes orbitários utilizados, 12 mm de diâmetro, é semelhante ao encontrado em estudos experimentais sobre implantes orbitários e que utilizaram o coelho como modelo animal (FERNANDEZ-BUENO et al., 2015;

JORDAN et al., 2004; RUBIN et al., 1994; SCHELLINI et al., 2003;).

Após colocação do implante na concha escleral, foi empregado para sutura da esclera o fio seda 4.0. Para sutura da cápsula de Tenon e conjuntiva foi utilizado o Vicryl 6.0. São fios que apresentam pouca reação tecidual e usados rotineiramente em cirurgias de evisceração e enucleação, tanto em modelos animais como em humanos. Há publicações em que se empregam fios absorvíveis na sutura da esclera (ALWITRY et al., 2007; ORIA et al., 2006; PARK; PAIK; YANG, 2010), porém Liu (2007) afirmou que o tipo de fio não influencia na taxa de extrusão do implante. Neste estudo, adotou-se o fio inabsorvível pela maior frequência de uso.

O crescimento fibrovascular no interior do implante dificultou a retirada do tecido para estudo histológico. Ficou evidente a redução exponencial da atividade inflamatória com menos células mononucleares e PMN a partir do sétimo dia de pós-operatório. A reação inflamatória mais intensa no início do estudo se deu pela resposta tecidual ao trauma cirúrgico induzido e não como reação ao implante. O padrão de crescimento tecidual dentro dos implantes foi semelhante aos estudos com implantes integráveis de PP (GOLDBERG et al., 1994; RUBIN et al., 1994).

Outro dado importante no presente estudo foi a ausência de células gigantes multinucleadas nos tecidos analisados, o que descarta a ocorrência de reação inflamatória granulomatosa do tipo corpo estranho ao implante. Rubin et al. (1994) observaram que as células gigantes estão presentes em implantes integráveis (HA e PP), mas com baixo nível de inflamação e sem manifestações clínicas.

Além da ausência de reação de células gigantes, a integração do implante pôde ser observada pelo processo de maturação das fibras colágenas, com a coloração com PSR sob luz polarizada. O processo de substituição dos depósitos de

ácido hialurônico e fibronectina em colágeno tipo I e III ocorreu semelhante ao observado no processo cicatricial fisiológico. O colágeno tipo III, visualizado pela coloração verde, representa o colágeno do tecido de granulação produzido por fibroblastos jovens. Posteriormente, houve formação do colágeno tipo I, que é o produto final da cicatrização por reparação tecidual. A deposição destes dois tipos de colágenos promove a formação do tecido cicatricial com maior força tensora (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2005).

Desta forma, pode-se dizer que o modelo de implante de PMMA oco e multiperfurado em sua porção posterior apresentou boa biocompatibilidade, baixa reação inflamatória e integração tecidual semelhante à observada em implantes integráveis. A penetração de tecido fibrovascular está relacionada com a presença de furos e não à porosidade do material. Nenhum animal apresentou migração, exposição ou extrusão do implante. Outro fator positivo ao implante analisado é a facilidade no processo de esterilização, pois as duas semiesferas favorecem a praticidade e segurança no processo de limpeza e esterilização. Além disso, este modelo de implante integrável tem baixo custo e é de fácil confecção.

6. Conclusões

- O implante testado apresentou boa resposta tecidual e clínica em coelhos.
- Houve crescimento de tecido fibrovascular para o interior do implante, que foi totalmente preenchido.
- A maturação do colágeno no interior do implante se processou de maneira normal.
- A evolução temporal do número de células inflamatórias e neovasos mostraram que o implante é inerte e biocompatível.

7. Referências Bibliográficas²

²Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

AGAHAN, A. L. D.; TAN, A. D. Use of hollow polymethylmethacrylate as an orbital implant. **Philipp J Ophthalmol**, v. 29, n. 1, p. 21-5, 2004.

ALWITRY, A. et al. Long-term follow-up of porous polyethylene spherical implants after enucleation and evisceration. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 23, n. 1, p. 11-5, Jan-Feb 2007.

ANDERSON, R. L., et al. The quasi-integrated porous polyethylene orbital implant. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 18, n. 1, p. 50-5, Jan 2002.

BAINO, F.; POTESIO, I. Orbital implants: State-of-the-art review with emphasis on biomaterials and recent advances. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 69, p. 1410-28, Dec 2016.

BERGER, A. J.; KAHN, D. Growth and development of the orbit. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 24, n. 4, p. 545-55, Nov 2012.

BOTELHO, N. L. P.; VOLPINI, M.; MOURA, E. D. M. Aspectos psicológicos em usuários de prótese ocular. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 66, n. 5, p. 637-46, 2003.

CHALASANI, R. et al. Porous orbital implants in enucleation: a systematic review. **Surv Ophthalmol**, v. 52, n. 2, p. 145-55, Mar-Apr 2007.

CHAUDHRY, I. A. et al. Current indications and resultant complications of evisceration. **Ophthalmic Epidemiol**, v. 14, n. 2, p. 93-7, Mar-Apr 2007.

CHEN, D.; HEHER, K. Management of the anophthalmic socket in pediatric patients. **Curr Opin Ophthalmol**, v. 15, n. 5, p. 449-53, Oct 2004.

CUSTER, P. L. Enucleation: past, present, and future. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 16, n. 5, p. 316-21, Sep 2000.

CUSTER, P. L.; TRINKAUS, K. M. Porous implant exposure: Incidence, management, and morbidity. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 23, n. 1, p. 1-7, Jan-Feb 2007.

CYRILLO, P. I. Aspectos psicológicos relacionados aos portadores de lesões oculares e a utilização de prótese. In: FONSECA, E. P. D. **Prótese ocular**. São Paulo: CIP; 1987. p. 181-7.

CYTRYN, A. S.; PERMAN, K. I. Evisceration. In: MIGLIORI, M. E. (Ed.). **Enucleation, evisceration and exenteration of the eye**. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999. p. 105-12.

DICKINSON, A. J.; GAUSAS, R. E. Orbital lymphatics: do they exist? **Eye (Lond)**, v. 20, n. 10, p. 1145-8, Oct 2006.

DUTTON, J. J. Coralline hydroxyapatite as an ocular implant. **Ophthalmology**, v. 98, n. 3, p. 370-37, Mar 1991.

FERNANDEZ-BUENO, I. et al. Safety and biocompatibility of a new high-density polyethylene-based spherical integrated porous orbital implant: an experimental study in rabbits. **J Ophthalmol**, v. 2015, n. 2, p. 1-7, 2015.

GAYRE, G. S.; LIPHAM, W.; DUTTON, J. J. A comparison of rates of fibrovascular ingrowth in wrapped versus unwrapped hydroxyapatite spheres in a rabbit model. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 18, n. 4, p. 275-80, Jul 2002.

GEORGESCU, D. et al. Evisceration with equatorial sclerotomy for phthisis bulbi and microphthalmos. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 26, n. 3, p. 165-7, May-Jun 2010.

GOLDBERG, R. A.; HOLDS, J. B.; EBRAHIMPOUR, J. Exposed hydroxyapatite orbital implants. Report of six cases. **Ophthalmology**, v. 99, n. 5, p. 831-6, May 1992.

GOLDBERG, R. A. et al. Animal model of porous polyethylene orbital implants. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 10, n. 2, p. 104-9, Jun 1994.

JORDAN, D. R. et al. A preliminary report on the universal implant. **Arch Ophthalmol**, v. 105, n. 12, p. 1726-31, Dec 1987.

JORDAN, D. R.; ANDERSON, R. L. The universal implant for evisceration surgery. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 13, n. 1, p. 1-7, Mar 1997.

JORDAN, D. R. et al. A new variety of hydroxyapatite: the chinese implant. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 15, n. 6, p. 420-4, Nov 1999.

JORDAN, D. R. et al. Brazilian hydroxyapatite implant. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 16, n. 5, p. 363-9, Sep 2000a.

JORDAN, D. R. et al. The bioceramic orbital implant: a new generation of porous implants. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 16, n. 5, p. 347-55, Sep 2000b.

JORDAN, D. R.; KHOURI, L. M. Evisceration with posterior sclerotomies. **Can J Ophthalmol**, v. 36, n. 7, p. 404-7, Dec 2001.

JORDAN, D. R. et al. Fibrovascularization of porous polyethylene (Medpor) orbital implant in a rabbit model. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 20, n. 2, p. 136-43, Mar 2004.

JORDAN, D. R.; STOICA, B. Evisceration With Implant Placement Posterior to Posterior Sclera. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 32, n. 3, p. 178-82, May-Jun 2016.

KALTREIDER, S. A. The ideal ocular prosthesis: analysis of prosthetic volume. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 16, n. 5, p. 388-92, Sep 2000.

KOORNNEEF, L. Orbital septa: anatomy and function. **Ophthalmology**, v. 86, n. 5, p. 876-80, May 1979.

KORMANN RB, M. H.; CRESCENTE, G.; FOGGIATTO, J. A. Experimental study of new material for biocompatibility as orbital implant. **Arq Bras Oftalmol**, v. 76, n. 3, p. 141-6, 2013.

KRONISH, J. W. et al. The pathophysiology of the anophthalmic socket. Part II. Analysis of orbital fat. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 6, n. 2, p. 88-95, 1990.

KUMAR,V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robins & Cotran - Patologia: bases patológicas das doenças**. 7ª ed. Elsevier, 2005.

LIU, D. Evisceration techniques and implant extrusion rates: A retrospective review of two series and a survey of ASOPRS surgeons. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 23, n. 1, p. 16-21, Jan-Feb 2007.

LONG, J. A.; TANN, T. M. 3rd; GIRKIN, C. A. Evisceration: a new technique of trans-scleral implant placement. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 16, n. 5, p. 322-5, Sep 2000.

LUCARELLI, M. J.; KIM, N. Applied anatomy of orbit. In: SUBRAHMANYAM, M. (ed.). **Surgical atlas of orbital diseases**. Nova Deli: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2008. cap. 1, p. 3-22.

MASDOTTIR, S.; SAHLIN, S. Patient satisfaction and results after evisceration with a split-sclera technique. **Orbit**, v. 26, n. 4, p. 241-7, Dec 2007.

MASSRY, G. G.; HOLDS, J. B. Evisceration with scleral modification. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 17, n. 1, p. 42-7, Jan 2001.

MAWN, L. A.; JORDAN, D. R.; GILBERG, S. Proliferation of human fibroblasts in vitro after exposure to orbital implants. **Can J Ophthalmol**, v. 36, n. 5, p. 245-51, Aug 2001.

McQUEEN, C. T. et al. Orbital osteology: a study of the surgical landmarks. **Laryngoscope**, v. 105, n. 8 Pt 1, p. 783-8, Aug 1995.

MISHINA, Y.; SNIDER, T. N. Neural crest cell signaling pathways critical to cranial bone development and pathology. **Exp Cell Res**, v. 325, n. 2, p. 138-47, Jul 2014.

MIYASHITA, D. et al. Tissue ingrowth into perforated polymethylmethacrylate orbital implants: an experimental study. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 29, n. 3, p. 160-3, May-Jun 2013.

MOLTENO, A. C.; ELDER, M. J. Bone implants after enucleation. **Aust N Z J Ophthalmol**, v. 19, n. 2, p. 129-36, May 1991.

MOSHFEGHI, D. M.; MOSHFEGHI, A. A.; FINGER, P. T. Enucleation. **Surv Ophthalmol**, v. 44, n. 4, p. 277-301, Jan-Feb 2000.

ORIA, A. P. et al. Evaluation of a double-setting alpha-tricalcium phosphate cement in eviscerated rabbit eyes. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 22, n. 2, p. 126-30, Mar-Apr 2006.

PARK, Y. G.; PAIK, J. S.; YANG, S. W. The results of evisceration with primary porous implant placement in patients with endophthalmitis. **Korean J Ophthalmol**, v. 24, n. 5, p. 279-83, Oct 2010.

PHAN, L. T.; HWANG, T. N.; McCULLEY, T. J. Evisceration in the modern age. **Middle East Afr J Ophthalmol**, v. 19, n. 1, p. 24-33, Jan 2012.

PIECUCH, J. F. Extrasketal implantation of a porous hydroxyapatite ceramic. **J Dent Res**, v. 61, n. 12, p. 1458-60, Dec 1982.

RAGGE, N. K.; SUBAK-SHARPE, I. D.; COLLIN, J. R. A practical guide to the management of anophthalmia and microphthalmia. **Eye (Lond)**, v. 21, n. 10, p. 1290-300, Oct 2007.

RAIZADA, K.; RANI, D. Ocular prosthesis. **Cont Lens Anterior Eye**, v. 30, n. 3, p. 152-62, Jul 2007.

REGENSBURG, N. I. et al. Age and gender-specific reference values of orbital fat and muscle volumes in Caucasians. **Br J Ophthalmol**, v. 95, n. 12, p. 1660-3, Dec 2011.

REMULLA, H. D. et al. Complications of porous spherical orbital implants. **Ophthalmology**, v. 102, n. 4, p. 586-93, Apr 1995.

RUBIN, P. A. D. et al. Comparison of fibrovascular ingrowth into hydroxyapatite and porous polyethylene orbital implants. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 10, n. 2, p. 96-103, 1994.

SALES-SANZ, M.; SANZ-LOPEZ, A. Four-petal evisceration: a new technique. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 23, n. 5, p. 389-92, Sep-Oct 2007.

SAMI, D.; YOUNG, S.; PETERSEN, R. Perspective on orbital enucleation implants. **Surv Ophthalmol**, v. 52, n. 3, p. 244-65, May-Jun 2007.

SCHELLINI, S. A. et al. Comparison of synthetic hydroxyapatite and porous polyethylene implants in eviscerated rabbit eyes. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 19, n. 2, p. 136-9, Mar 2003.

SCHITTKOWSKI, M. P.; GUTHOFF, R. F. Injectable self inflating hydrogel pellet expanders for the treatment of orbital volume deficiency in congenital microphthalmos: preliminary results with a new therapeutic approach. **Br J Ophthalmol**, v. 90, n. 9, p. 1173-7, Sep 2006.

SMITH, B.; PETRELLI, R. Dermis-fat graft as a movable implant within the muscle cone. **Am J Ophthalmol**, v. 85, n. 1, p. 62-6, Jan 1978.

SMITH, R. J. et al. Complications of two scleral flaps evisceration technique: analysis of 201 procedures. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 27, n. 4, p. 227-31, Jul-Aug 2011.

SOARES, E. J. C. et al. Cavidades anoftálmicas. In: SOARES, E. J. C.; MOURA, E. M.; GONÇALVES, J. O. R. **Cirurgia plástica ocular**. São Paulo: Roca; 1997. p. 327-69.

SOUSA, R. L. F. D. et al. Frequência de ocorrência de cavidade anoftálmica na região centro-oeste paulista e características dos portadores. **Arq Bras Oftalmol**, v. 76, p. 90-3, 2013.

STEPHENSON, C. M. Evisceration of the eye with expansion sclerotomies. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 3, n. 4, p. 249-51, 1987.

SU, G. W.; YEN, M. T. Current trends in managing the anophthalmic socket after primary enucleation and evisceration. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 20, n. 4, p. 274-80, Jul 2004.

THOMPSON, A.; KENT, G. Adjusting to disfigurement: processes involved in dealing with being visibly different. **Clinical Psychology Review**, v. 21, n. 5, p. 663-82, 2001.

TIMOTHY, N. H.; FREILICH, D. E.; LINBERG, J. V. Evisceration versus enucleation from the ocularist's perspective. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 19, n. 6, p. 417-20; discussion 420, Nov 2003.

TONKELAAR, I.; HENKES, H.; LEERSUM, G. Herman Snellen (1834-1908) and Müller's 'Reform-Auge'. **Documenta Ophthalmologica**, v. 77, n. 4, p. 349-54, 1991.

TRICHOPOULOS, N.; AUGSBURGER, J. J. Enucleation with unwrapped porous and nonporous orbital implants: a 15-year experience. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 21, n. 5, p. 331-6, Sep 2005.

VERMA, A. S.; FITZPATRICK, D. R. Anophthalmia and microphthalmia. **Orphanet J Rare Dis**, v. 2, p. 47, Nov 26 2007.

VISWANATHAN, P.; SAGOO, M. S.; OLVER, J. M. UK national survey of enucleation, evisceration and orbital implant trends. **Br J Ophthalmol**, v. 91, n. 5, p. 616-9, May 2007.

WHITNALL, S. E. **Anatomy of the human orbit and accessory organs of vision.** 2ª Ed. London: Krieger Publishing Company. 1932.

YANG, J. G. et al. Hydroxyapatite implantation with scleral quadrisection after evisceration. **Ophthalmic Surg Lasers**, v. 28, n. 11, p. 915-9, Nov 1997.

YANOFF, M.; DUKER, J. S.; AUGSBURGER, J. J. **Ophthalmology.** 2nd Ed. London: Mosby, 2003. 1678p.

8. *Anexos*

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Comissão de Ética em Experimentação Animal

3602-3301

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo para Uso de Animais em Experimentação nº 111/2012, sobre o projeto intitulado "*Análise experimental de reação tecidual ao modelo de implante orbitário de polimetilmetacrilato, oco e multiperfurado*", sob a responsabilidade do **Professor Doutor Antônio Augusto Velasco e Cruz** está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi **APROVADO** em reunião de 24 de setembro de 2012.

(We certify that the protocol n° 111/2012, about "*Experimental analysis of tissue reaction to the orbital implant model of polymethylmethacrylate, hollow and multiperforated*", agrees with the ETHICAL PRINCIPLES IN ANIMAL RESEARCH adopted by Brazilian College of Animal Experimentation (COBEA) and was approved by the College of Medicine of Ribeirão Preto of the University of São Paulo Ethical Commission of Ethics in Animal Research (CETEA) in 09/24/2012.

Ribeirão Preto, 24 de setembro de 2012.

Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior
Vice-Presidente da Comissão de Ética em
Experimentação Animal, em exercício

ANEXO B

COMPROVANTE DE DEPÓSITO DA PATENTE

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

OF. AG. USP Inovação / 0120 / 2012

São Paulo, 27 de janeiro de 2012.

REF.: DEPÓSITO DO PEDIDO DE PATENTE DE INVENÇÃO "IMPLANTE ORBITÁRIO INTEGRÁVEL PERFURADO".

Senhor(a) Professor(a)

Informamos a V.Sa., que em 26.01.12, foi protocolado junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial - I.N.P.I./S.P., o depósito do pedido de patente de invenção em referência o qual recebeu o nº. **BR 10 2012 001751 2**, conforme cópia anexa.

Colocamo-nos à inteira disposição para eventuais esclarecimentos que se fizerem necessários.

Atenciosamente,

Cleide do Nasc. G. Vieira
Téc. Adm. de Apoio a Inovação

Ilm^o(^a). Sr(^a).
Prof(^a). Dr(^a). ANTÔNIO AUGUSTO VELASCO E CRUZ
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – FMRP
DEPTO.: Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço

AGÊNCIA USP INOVAÇÃO

AV. BRASIL, 1971 - JARDIM PAULISTA - SÃO PAULO - S. P. 01431 - 001
TEL.: (11) 3091.4474 / 4415 - <http://www.inovacao.usp.br> - e-mail: inovacao@usp.br