

FERNANDA CARRILHO DE MENEZES

**ESTUDO DA REAÇÃO TECIDUAL À ADMINISTRAÇÃO
INTRAPERITONEAL DE POLIMETILMETACRILATO (PMMA)
EM RATOS DA LINHAGEM WISTAR**

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
UBERLÂNDIA – MG

2009

FERNANDA CARRILHO DE MENEZES

**ESTUDO DA REAÇÃO TECIDUAL À ADMINISTRAÇÃO
INTRAPERITONEAL DE POLIMETILMETACRILATO (PMMA)
EM RATOS DA LINHAGEM WISTAR**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Ciências da Saúde
da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Uberlândia, como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre

Área de Concentração : Ciências da Saúde

Orientador: Professor Dr. Augusto Diogo Filho

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
UBERLÂNDIA

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFU / Setor de Catalogação e Classificação

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M543e Menezes, Fernanda Carrilho de, 1975-

Estudo da reação tecidual à administração intraperitoneal de polimetilmetacrilato (PMMA) em ratos da linhagem Wistar / Fernanda Carrilho de Menezes. - 2009.

140 f. : il.

Orientador: Augusto Diogo Filho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Dermatologia cirúrgica - Teses. I. Diogo Filho, Augusto. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.5-089

FERNANDA CARRILHO DE MENEZES

**ESTUDO DA REAÇÃO TECIDUAL À ADMINISTRAÇÃO
INTRAPERITONEAL DE POLIMETILMETACRILATO (PMMA)
EM RATOS DA LINHAGEM WISTAR**

BANCA EXAMINADORA

Presidente da banca: Prof. Dr. Augusto Diogo Filho (Orientador- UFU)

TITULARES

Prof. Dr. Luis Carlos Cucé – USP/ UNISA

Profa. Sônia Antunes Oliveira Mantese - UFU

Prof. Arnaldo Moreira da Silva – UFU

SUPLENTES

Prof. Dr Luiz Carlos M. Oliveira – UFU

Prof. Tânia Machado de Alcântara – UFU

Aprovada em 26/03/09

DEDICATÓRIA

A **Deus** que é a razão de tudo...

Em especial minha filha, **Giovanna**,

Aos meus pais, **Miguel e Marilda**,

Ao meu marido, **José Carlos**

A minha irmã **Alessandra**.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** pela força nos momentos de extrema dificuldade.

Ao meu orientador **professor Dr. Augusto Diogo Filho** pelas diretrizes seguras, orientação, apoio, confiança e incentivo.

Ao técnico do laboratório **Sr. Antônio** pelo enorme esforço e dedicação no auxílio à esta pesquisa.

Aos acadêmicos **Ricardo e Luanda**, bolsistas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Ao **Dr. Henrique Borges da Silva** e à **Professora Dra. Tânia Machado de Alcântara** pela imensa contribuição nos achados histopatológicos;

Ao amigo **Valdir Emanuel Colo** pela ajuda nas imagens.

À **UFU** por tornar este trabalho possível.

Ao **Programa de Pós-graduação** pela formação proporcionada.

A **CAPES** pelo apoio à pesquisa.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram na execução deste trabalho.

RESUMO

O presente estudo experimental teve como objetivo analisar as respostas teciduais e a migração de polimetilmetacrilato (PMMA) após implantação na cavidade peritoneal de ratos. Método: Foram utilizados 80 ratos Wistar, machos, adultos, pesando entre duzentos e noventa e quatrocentos gramas, distribuídos de maneira aleatória em 4 grupos: S4 (n=20) grupo no qual foi administrado 0,4 mL de soro fisiológico a 0,9%; S2 (n=20) grupo no qual foi administrado 2,0 mL de soro fisiológico a 0,9 %; P4 (n=20) grupo no qual foi administrado 0,4 mL de PMMA; P2 (n=20) grupo no qual foi administrado 2,0 mL PMMA. Estes por sua vez, foram divididos em 4 subgrupos de acordo com o dia de eutanásia: 1°, 7°, 14° e 28° dias. Resultados: Observaram-se, em todos os tempos do procedimento, reação inflamatória discreta, rica em histiócitos, com células gigantes, aumento de vasos sanguíneos e do número de fibroblastos, na região pericapsular dos órgãos estudados, nos grupos em que se implantou PMMA. Em 29 casos, foi identificado material acinzentado, compatível com PMMA. Conclusão: Não houve migração de PMMA para o parênquima dos órgãos examinados. As alterações teciduais foram as mesmas independentemente do volume de PMMA implantado. Palavras-chave: ratos, polimetilmetacrilato, histologia.

ABSTRACT

This experimental study aims to analyze the responses and tissue migration of Polymethylmetacrylate (PMMA) after implantation in the peritoneal cavity of rats. Methods: We used 80 male Wistar rats, adult, weighing between two hundred and ninety-four hundred grams, distributed in randomly in 4 groups: Group in which it was administered 0.4 ml of 0.9% saline S4 (n = 20), group which was administered in 2 ml of 0.9% saline S2 (n = 20), in which group was given 0.4 ml of PMMA P4 (n = 20), group which was administered in 2 ml P2 PMMA (n = 20) for each experimental period. These in turn were divided into 4 subgroups according to the day of euthanasia, 1, 7, 14 and 28 days. Results: There was a predominance in all the times the procedure, the inflammatory reaction mild, rich in histiocytes in the peri-capsular organs studied. The giant cells were seen from the 7th day. Cells foreign body type was more common in the group in which PMMA is injected with a higher period of time. There was an increased number of fibroblasts in the region studied peri-capsular bodies throughout the time of the experiment. The presence of blood vessels was higher in groups where implanted PMMA. Greyish material was identified, compatible with PMMA, in 29 cases. Conclusion: There was no migration of PMMA to parenchymal organs like liver, spleen, lungs and kidneys after intraperitoneal administration at the abdomen in rats. The microparticles of PMMA, when found, were located mainly in the peri-capsular bodies. Changes in tissue organs such as liver, spleen and kidneys were similar, independent of the volume of PMMA injected into the peritoneal cavity. Key words: polymethylmethacrylate, rats, histology

LISTA DE QUADROS E TABELAS

página

QUADROS

Quadro 1.	Características químicas e físicas do PMMA	30
Quadro 2.	Indicações estéticas para uso do PMMA.....	36
Quadro 3.	Demonstrativo do delineamento experimental	56

TABELAS

Tabela 1.	Presença e intensidade da reação inflamatória nos cortes histológicos de baço, rins, pulmões e fígado examinados nos diferentes subgrupos	66
Tabela 2.	Principais células encontradas no infiltrado inflamatório dos subgrupos estudados	70
Tabela 3.	Presença de inflamação nos órgãos de choque dos diferentes subgrupos	71
Tabela 4.	Presença de células gigantes, tipo corpo estranho, granulomas, proliferação fibroblástica e vascular no fígado, baço, pulmões e rins com 1, 7, 14 e 28 dias	72
Tabela 5.	Presença de micro-esferas de polimetilmetacrilato após administração intraperitoneal de 0,4 mL e 2,0 mL nos diferentes intervalos de tempo	76
Tabela 6 .	Presença de reação granulomatosa tipo corpo estranho nos diferentes grupos com 1, 7, 14 e com 28 dias.....	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	(A) Antes do tratamento com PMMA para suavizar os sulcos nasolabiais . (B) Três meses depois do tratamento com PMMA para suavizar os sulcos nasolabiais.....	21
Figura 2	Foto das microesferas de polimetilmetacrilato, vistas por microscopia eletrônica após processos de lavagem e purificação.	23
Figura 3	Unidade química de repetição do Poli (metacrilato de metilo).....	28
Figura 4	Estrutura do PMMA-H	29
Figura 5	Estrutura do PMMA-HH.....	29
Figura 6	Estrutura do PMMA-MA.....	30
Figura 7	Esfregaço de Newplastic ® (HE: 10X), mostrando partículas com diferentes tamanhos. Fonte: Menezes, 2008 (figura não publicada).....	34
Figura 8	(A) Diagrama e (B) fotografia mostrando o ângulo correto de colocação do preenchedor na derme profunda	39
Figura 9	Injeção de micro-esferas de PMMA e colágeno na derme profunda para correção de rugas	41
Figura 10	Nódulos (grumos) nos lábios depois de injeção de PMMA.....	49
Figura 11	Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno em grupos de 5 ratos.....	52
Figura 12	Distribuição da amostra.....	53
Figura 13	Implantação de polimetilmetacrilato no quadrante inferior direito em um dos ratos da linhagem Wistar	57
Figura 14	Visão macroscópica dos órgãos estudados de rato Wistar (Rattus norvegicus albinus) dissecados no laboratório de Cirurgia Experimental da disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da FAMED- UFU	62

Figura 15	Tecido esplênico normal de um dos ratos do grupo P2/7 (HE- 4X)	63
Figura 16	Visão panorâmica da cortical do tecido renal, normal, constituída principalmente de túbulos contorcidos proximais , túbulos contorcidos distais e glomérulos, em um dos ratos do grupo P4/14 (HE- 10X)	63
Figura 17	Tecido hepático normal em um dos ratos do grupo P2/28 (HE-10X).	64
Figura 18	Tecido pulmonar normal em um dos ratos do grupo P4/7 (HE-10X)	64
Figura 19	Tecido perirrenal mostrando: (A) infiltrado inflamatório rico em neutrófilos no grupo P2/1 e (B) infiltrado inflamatório predominantemente linfo-histiocitário em um dos ratos do grupo P2/28 (HE: 10X)	67
Figura 20	Corte histológico de um dos ratos do grupo P4/7 com 28 dias, mostrando a presença de infiltrado inflamatório na periferia do implante e em tecido hepático (B), um aumento do espaço entre as micro-esferas com a presença de granulomas (HE- 40 X)	68
Figura 21	Corte histológico de baço com 28 dias após administração do PMMA. As setas em A e B indicam células gigantes	68
Figura 22	Corte histológico de tecido peri-hepático em (A): fibroblastos jovens em um dos ratos do grupo P4/1 (HE: 10X) e em (B): seta mostrando fibroblasto maduro envolto por colágeno denso e infiltrado inflamatório basicamente linfo-histiocitário em um dos ratos do grupo P4/28 (HE: 10X).....	74
Figura 23	(A) Área de hiperemia leve em grupo P2/1 e (B) área com neoformação vascular em grupo P4/28 (HE: 10X) encontradas em tecido perirrenal. (C e D) Tecido esplênico com intensa neoformação vascular após 28 dias de administração de 2,0 mL de PMMA em um dos ratos estudados (HE: 10X)	74
Figura 24	Figura 30. Micro-esferas de PMMA envoltas por infiltrado linfo-histiocitário (E), com presença de células gigantes tipo Langhans (A,B) e tipo corpo estranho (C,E), proliferação vascular (D) e proliferação fibroblástica (E) com 28 dias de administração em abdome, visualizadas em região pericapsular do baço (HE: 10x).	75

Figura 25	Micro-esferas de PMMA com tamanhos variados na região pericapsular do rim (A) e do fígado (B) (HE: 10X).....	75
-----------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

CBEA	- Conselho Técnico-Científico do Centro de Bioterismo e Experimentação Animal
COBEA	- Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
<i>et al.</i>	- colaboradores
FAMED	- Faculdade de Medicina
FDA	- Food and Drug Administration
Fig.	- figura
HE	- Hematoxilina e eosina
IL1	- interleucina 1
IL6	- interleucina 6
P	- Grupo no qual foi feita a administração de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos.
P2	- Grupo no qual foi feita a administração de 2,0 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos.
P2/1	- Grupo no qual foi feita a administração de 2,0 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 24 horas.
P2/14	- Grupo no qual foi feita a administração de 2,0 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 14 dias.
P2/28	- Grupo no qual foi feita a administração de 2,0 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 28 dias.
P2/7	- Grupo no qual foi feita a administração de 2,0 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 7 dias.
P4	- Grupo no qual foi feita a administração de 0,4 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos.

P4/1	- Grupo no qual foi feita a administração de 0,4 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 24 horas.
P4/14	- Grupo no qual foi feita administração de 0,4 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 14 dias.
P4/28	- Grupo no qual foi feita a administração de 0,4 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 28 dias.
P4/7	- Grupo no qual foi feita a administração de 0,4 mL de polimetilmetacrilato na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 7 dias.
PGE2	- Prostaglandinas
PMMA	- Polimetilmetacrilato
S	- Grupo no qual foi feita a administração de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos.
S2	- Grupo no qual foi feita a administração de 2 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos.
S2/1	- Grupo no qual foi feita a administração de 2,0 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 24 horas.
S2/14	- Grupo no qual foi feita a administração de 2,0 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 14 dias.
S2/28	- Grupo no qual foi feita a administração de 2,0 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 28 dias.
S2/7	- Grupo no qual foi feita a administração de 2,0 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 7 dias.
S4	- Grupo no qual foi feita a administração de 0,4 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos.
S4/1	- Grupo no qual foi feita a administração de 0,4 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 24 horas.

S4/14	- Grupo no qual foi feita a administração de 0,4 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 14 dias.
S4/28	- Grupo no qual foi feita a administração de 0,4 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 28 dias.
S4/7	- Grupo no qual foi feita a administração de 0,4 mL de soro fisiológico a 0,9 % na cavidade peritoneal dos ratos e com morte dos animais em 7 dias.
TGF- α	- Fator de Crescimento Transformador – alfa
TGF- β	- Fator de Crescimento Transformador – beta
UFU	- Universidade Federal de Uberlândia
VEGF	- Fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE SINAIS E SÍMBOLOS

®	- Marca registrada
µm	- Micrometro
°C	- Grau Celsius
cm	- Centímetro
G	- Gauge (medida padrão usada para determinar o calibre das agulhas)
g	- gramas
mg	- miligramas
mL	- Mililitro
mm	- Milímetro

SUMÁRIO

página

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DA LITERATURA	27
2.1	Características químicas, físicas e imunológicas do PMMA	28
2.2	Apresentações disponíveis	33
2.3	Indicações	35
2.4	Modo de ação	37
2.5	Técnica de injeção no homem	37
2.6	Resposta à implantação	42
2.7	Duração da ação	45
2.8	Contra indicações para uso de PMMA.....	46
2.9	Complicações do uso de PMMA.....	46
3	MATERIAL E MÉTODO	50
3.1	Material de experimentação.....	51
3.2	Animal de experimentação	51
3.2.1	Caracterização da amostra	52
3.2.2	Ambiente de experimentação.....	52
3.3	Distribuição dos grupos	53
3.4	Etapas experimentais	54
3.4.1	Anestesia, preparo do animal para procedimento cirúrgico	54
3.4.2	Laparotomia	54
3.4.3	Administração e laparorrafia	55
3.5	Pós-operatório	57
3.6	Morte dos animais sob anestesia	57
3.7	Análise macroscópica	58
3.8	Análise microscópica	58
3.9	Análise estatística	59

4. RESULTADOS	60
4.1 Mortalidade e morbidez	61
4.2 Exame macroscópico da cavidade abdominal, após morte	61
4.3 Exame microscópico dos órgãos	62
4.3.1 Parênquima dos órgãos	62
4.3.2 Peritônio parietal dos órgãos	65
4.3.2.1 Infiltrado inflamatório	65
4.3.2.2 Proliferação fibroblástica	69
4.3.2.3 Proliferação vascular	73
4.3.2.4 Micro-esferas de PMMA	73
5 DISCUSSÃO	78
5.1 Escolha do animal	79
5.2 Escolha do preenchedor.....	80
5.3 Escolha da técnica de implantação	80
5.4 Infusão de diferentes volumes de PMMA (0,4 mL e 2,0 mL).....	83
5.5 Aspectos microscópicos Perimplante ou no peritônio visceral de órgãos	84
5.5.1 Tipo e intensidade da reação inflamatória	84
5.5.2 Proliferação fibroblástica e micropartículas	87
5.5.3 Proliferação Vascular	88
6 CONCLUSÃO	90
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
ANEXOS	111
Anexo 1. Análise bioética (Biologia).....	112
Anexo 2. Análise bioética (CEUA)	113
Anexo 3. Análise estatística.....	114
Anexo 4. Tabelas de análise histológica	120
Anexo 5. Portaria nº 213 incluindo tabela de serviços prestados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) inclui o preenchimento facial com PMMA para pacientes portadores do vírus HIV	130
APÊNDICE.....	136
Apêndice 1. Ficha de acompanhamento dos ratos	137

1. INTRODUÇÃO

Com o intuito de corrigir e preencher sulcos, rugas e cicatrizes, por razões estéticas ou reconstrutivas, diversos materiais são utilizados nos últimos anos como preenchedores dérmicos: colágeno bovino, ácido hialurônico, gordura autóloga, fibroblastos autólogos, matriz dérmica autóloga, matriz dérmica homóloga, dimetilsiloxane, polimetilmetacrilato com colágeno bovino, polimetilmetacrilato, poliacrilamida, ácido lático, dentre outros. O objetivo é elevar a área tratada e melhorar seu aspecto. Embora vários materiais injetáveis de preenchimento estejam disponíveis no mercado, a substância ideal ainda não existe ^(7,9,24,25,26,37,38,49,50,81,91).

Segundo Lemperle, Morthenn e Charrier (2003) a substância ideal deve ser biocompatível, segura, estável no local da implantação, manter seu volume no hospedeiro, não causar protrusão através da pele ou das mucosas, induzir mínima reação de corpo estranho, não ser removida por fagocitose, não possuir potencial migratório para locais distantes e não causar granuloma tipo corpo estranho. O material deve ser inerte aos fluidos corporais, de fácil manipulação na mesa cirúrgica e não provocar rejeição ^(60,62).

Embora a permanência tenha sido mencionada como uma qualidade de um preenchedor injetável, a longevidade do aumento nem sempre é desejável. A duração transitória dos preenchedores injetáveis é vantajosa no caso do paciente ficar insatisfeito com o resultado. No entanto, o potencial

para resultados permanentes representa um interesse contínuo em materiais sintéticos ⁽⁸⁷⁾.

O polimetilmetacrilato (PMMA) foi sintetizado pela primeira vez em 1902 pelo químico alemão Röhm e patenteado como Plexiglass® em 1928. Este composto foi utilizado pela primeira vez em 1938 na correção de defeitos cranianos em macacos. Logo foi utilizado como cimento ósseo em cirurgia ortopédica. Além de fixar, o PMMA foi condutor de medicamentos associados à gentamicina. Em 2001, o PMMA foi usado no tratamento do refluxo gastroesofágico, através de implante na submucosa do esôfago, por via endoscópica transoral ^(13,14,17,18,27,28,39,48,53,65,67,71).

O material também é utilizado na correção de deformidades corporais, lentes intraoculares, como hemostasia preventiva em cirurgia de quadril e no controle de incontinência urinária na mulher ^(14,19,36,74,75,78,79,97,98,102).

Os implantes dérmicos de polimetilmetacrilato (PMMA) são conhecidos como “bioplastia”, que se define como uma plástica sem cortes e cirurgia. Tal técnica é minimamente invasiva e consiste no implante de biomateriais em planos anatômicos profundos. Por ser um procedimento simples e isento de riscos, pode ser realizado no próprio consultório médico (Fig. 1) ^(74,75,76).



Fig. 1 - (A) Antes do tratamento com PMMA para suavizar os sulcos nasolabiais. (B) Três meses após o tratamento
FONTE: Serra, 2001.

Uma portaria do Ministério da Saúde em 2004 incluiu na tabela de serviços prestados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) o preenchimento facial com PMMA para portadores do vírus HIV (Anexo A). De acordo com Gonella *et al.*, o PMMA mostrou-se eficaz na correção volumétrica facial e corporal da lipodistrofia gerada pelo uso de antirretrovirais em portadores do vírus HIV 1 e 2, com altos índices de satisfação dos pacientes (Fig. 1) (32,45,46,70,93).

O PMMA é um polímero acrílico biológico sob a forma de um veículo gelatinoso conhecido como Tween 80. Outros veículos foram estudados para substituir o Tween 80 que, ao ser reabsorvido, agrega as esferas e favorece a formação de nódulos (56,67).

Nos estudos histológicos experimentais iniciais, Lemperle *et al.* (1991) mostram que o PMMA é biocompatível e não gera resposta inflamatória quando implantado sob a pele, além de permanecer maior tempo no local ⁽⁵³⁾.

Poderia ser a solução ideal para o preenchimento dérmico devido aos raros efeitos colaterais e resultados duradores. Na literatura estudada, há apenas um relato, de 1954, de carcinogênese com formação de fibrosarcomas em uma incidência de 25 %, tendo o primeiro tumor surgido 257 dias após o implante ⁽⁵²⁾ por causas desconhecidas. Contudo, com a popularização do uso, há aumento de complicações publicadas (20,22,30,32,33,34,39,41,65,86,87).

De acordo com Lemperle *et al.* (2003), muitas complicações adveem de impurezas aderidas às microesferas⁽⁶⁵⁾. Por isso, em 1994, as microesferas do PMMA (Artecoll[®]) foram modificadas para que tivessem superfícies absolutamente lisas e esféricas (Fig. 2).

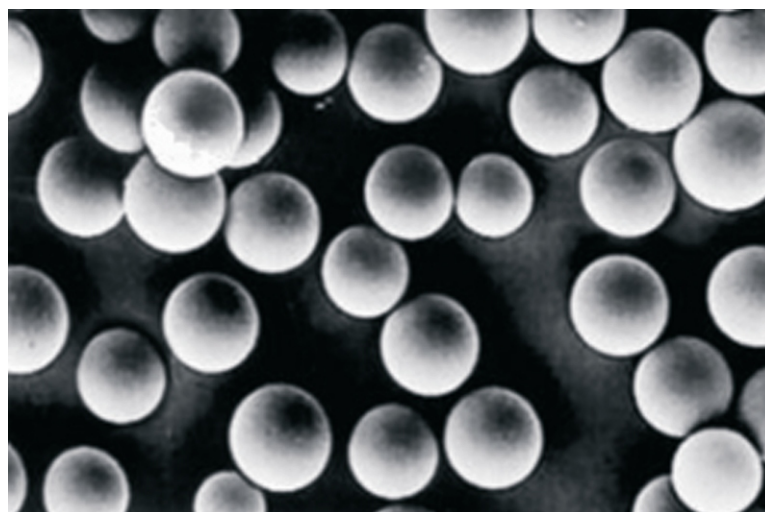


Fig. 2 - Microesferas de polimetilmetacrilato (PMMA), vistas por microscopia eletrônica, após processos de lavagem e purificação
FONTE: Lemperle, 2003.

Na tentativa de diminuir as complicações, novas técnicas para a retirada de impurezas são utilizadas ^(8,9,10).

A nova versão de PMMA (Artecoll[®]) é comercializada em diversos países. Em 2003, a Rofil Medical International apresentou uma taxa de complicação, com formação de granuloma tipo corpo estranho, em apenas 0,01% dos mais de 200.000 pacientes tratados ⁽⁶²⁾.

Em 2004, o órgão regulador americano *Food and Drug Administration* (FDA), autorizou a comercialização do implante cutâneo contendo microesferas de PMMA, em colágeno bovino. Em 2006, foi apresentada a terceira geração deste produto, denominada Artefill[®], com controle mais rigoroso na purificação das microesferas, com diâmetros de 30 a 50 μm ^(19,63).

No Brasil, somente dois produtos são aprovados pela ANVISA para o uso em humanos. Estes produtos variam em relação à substância carreadora e ao tamanho das microesferas ^(68,74,75,76). O Metacrill[®] e o Newplastic[®] são compostos de microesferas de PMMA com diâmetro médio em torno de 40 μm , em suspensão que contém meio colóide de carboximetilcelulose e hidroxietilcelulose, respectivamente ^(68,74,75,76). Rosa (2001) refere que as microesferas que compõem esses produtos nacionais podem apresentar diferentes tamanhos, cujas esferas poderiam variar de 1 a 80 μm ^(86,87).

Partículas menores de 15 μm podem ser fagocitadas por histiócitos teciduais e transportadas para outros locais do corpo, o que gera células

xantomizadas e repletas do produto de preenchimento, à semelhança do observado em doenças de depósito ^(20,86).

O presente estudo propõe-se a avaliar o comportamento do Newplastic[®] quando implantado na cavidade peritoneal, principalmente a possibilidade de migração para órgãos de choque e as reações teciduais no sítio de implantação.

JUSTIFICATIVA

Há diversos estudos em animais e seres humanos para avaliar a biocompatibilidade e as reações do hospedeiro à administração do PMMA (6,7,22,29,31,33,41,62,66,76,101,103,104). No entanto, a falta de ensaios clínicos bem delineados e com tempo de seguimento adequado, motivou a realização do presente estudo, para que se avaliem melhor a migração e as reações teciduais locais. Os estudos disponíveis foram realizados em sua grande maioria com a substância holandesa (Artecoll[®]), que apresenta diferente composição das substâncias que contém PMMA fabricadas e comercializadas no Brasil.

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Analisar as respostas teciduais e a migração de micropartículas de PMMA após administração na cavidade peritoneal de ratos.

Objetivos específicos

- 1) Detectar a presença de micropartículas de PMMA em órgãos como fígado, baço, pulmões e rins, após a administração intraperitoneal em ratos, nos volumes de 0,4 mL e 2,0 mL, com 1, 7, 14 e 28 dias.
- 2) Avaliar as alterações teciduais após administração intraperitoneal de micropartículas de PMMA, em órgãos como fígado, baço, pulmões e rins de ratos, nos volumes de 0,4 mL e 2,0 mL, com um, sete, 14 e 28 dias.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS, FÍSICAS E IMUNOLÓGICAS DO PMMA

O PMMA (metacrilato de metilo) é um termoplástico duro, rígido e transparente, que tem boa resistência em condições ambientais e é mais resistente ao impacto do que o vidro. É o material mais importante do grupo de termoplásticos designados por acrílico (Fig. 3) ^(8,10, 40, 65,67,80).

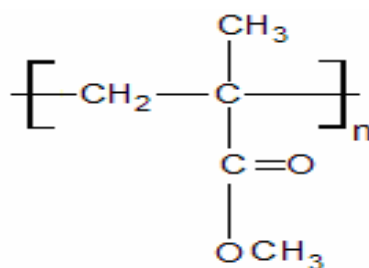


Fig. 3 - Unidade química de repetição do Poli (metacrilato de metilo)

A ligação à cadeia principal de grupos metilo e metacrilato, átomo de carbono sim, átomo de carbono não, origina bloqueios espaciais consideráveis, o que torna o PMMA rígido e relativamente resistente. A configuração aleatória dos átomos de carbono assimétricos origina uma estrutura completamente amorfa, que é muito transparente à luz visível ^(8,10,40, 65,67,80).

O PMMA pode conter a totalidade ou algumas das seguintes cadeias em sua composição: cadeias saturadas como o PMMA-H, cadeias saturadas caracterizadas por ligações cabeça-cabeça (PMMA-HH), ou ainda cadeias insaturadas tal como o PMMA com um grupo vinil (PMMA-CH=CH₂) ou metallyl (PMMA-MA=) terminal (Figs. 4, 5 e 6) ^(8,10, 40, 65,67,80).

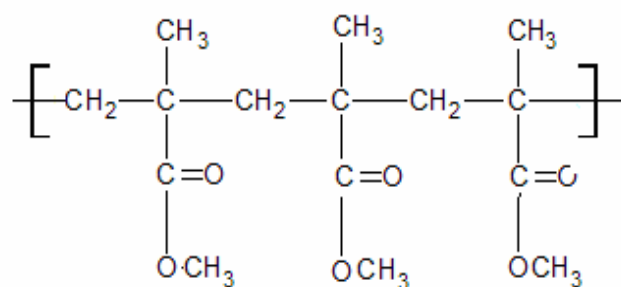


Fig. 4 - Estrutura do PMMA-H

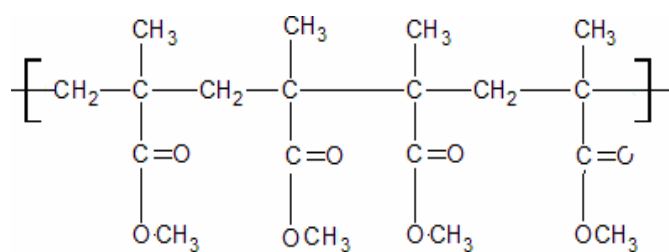


Fig. 5 - Estrutura do PMMA-HH

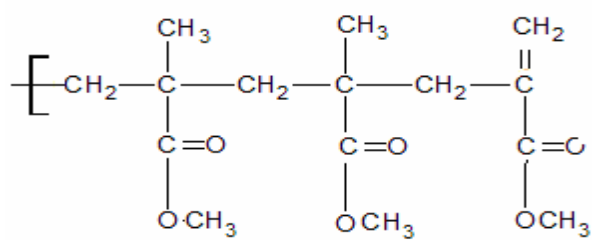


Fig. 6 - Estrutura do PMMA-MA

As características químicas e físicas do PMMA são representadas no quadro 1 ^(8,10, 40, 65,67,80).

Quadro 1 – Características químicas e físicas do polimetilmetacrilato.
Fonte: Mendes, 2006.

RESISTÊNCIA QUÍMICA	
Ácidos concentrados	Boa
Ácidos diluídos	Baixa
Agentes oxidantes	Baixa
Álcoois	Baixa
Aldeídos	Boa
Bases	Regular
Cetonas	Baixa
Ésteres	Baixa
Hidrocarbonetos alifáticos	Boa
Hidrocarbonetos aromáticos	Baixa
Hidrocarbonetos halogenados	Baixa
Óleos minerais	Excelente
Óleos vegetais	Baixa
RESISTÊNCIA A PROCESSOS	
Esterilização em autoclave	Não
Esterilização c/ gás	Sim
Esterilização seca a quente	Não
Esterilização com raios gama	Sim
Esterilização química	Não
OUTROS DADOS	
Temperatura máxima °C	-6
Temperatura mínima °C	80
Transparência	Transparente
Flexibilidade	Rígido
Permeabilidade nitrogênio	s/ dado
Permeabilidade dióxido carbono	s/ dado
Permeabilidade oxigênio	s/ dado
Massa específica kg/m ³	1160-1180
Resistividade ohm m	>10 ¹²
Constante dielétrica	2,8-4
Ponto de fusão °C	100
Absorção de água %	0,3
Coefficiente expansão 10 ⁻⁵ 1/°C	s/ dado
Calor específico kJ/kg °C	1,47
Rigidez dielétrica kV/mm	17

As partículas com superfícies irregulares desencadeiam maior reação inflamatória granulomatosa quando comparadas com estruturas esféricas lisas ⁽⁶⁷⁾.

Tobada e Ikada (1988) observam a importância do tamanho e carga elétrica dos polímeros na indução de fagocitose por macrófagos *in vitro*. O tamanho capaz de induzir máxima fagocitose foi de 1 a 2 μm . Microesferas com superfícies hidrofóbicas foram mais facilmente fagocitadas. A carga elétrica não interferiu no grau de fagocitose ⁽¹⁰¹⁾.

A biocompatibilidade do preenchedor depende de: composição química, tamanho, formato, estrutura de superfície e carga elétrica. As partículas de superfície lisa são mais facilmente envoltas por colágeno, enquanto que partículas irregulares podem desencadear resposta inflamatória aguda intensa ^(6,29).

Os biomateriais com carga elétrica positiva desencadeiam maior reação inflamatória do que os sem carga elétrica ⁽⁶⁷⁾.

Tamanho, formato e superfície das partículas de PMMA são características mais importantes do que o número total de esferas na ativação de macrófagos e na indução de reação granulomatosa tipo corpo estranho ^(33,97).

McClelland *et al.* (1997) realizaram um estudo envolvendo 24 cobaias após a implantação intradérmica superficial de Artecoll[®] e observaram que este preenchedor, por possuir proteína animal, poderia desencadear uma reação de hipersensibilidade retardada e formar anticorpos anti-pepsina. A pepsina foi uma impureza encontrada no veículo ⁽⁶⁶⁾.

De acordo com Krauss (1999), o preenchedor ideal não deve ser imunogênico depois de injetado. A menor reação inflamatória após o preenchimento assegura maior permanência do produto ^(47,51).

Lemperle *et al.* (2000) atribuem a formação de granulomas à carga elétrica na superfície das esferas de PMMA e à presença de nanopartículas do mesmo material. Segundo eles, a carga elétrica é gerada durante a manufatura dos implantes ⁽⁵⁸⁾.

Tomazic-Jezic, Merrit e Umbreit (2001) realizaram um estudo em 30 ratos adultos que receberam injeções intraperitoneais de partículas compostas de PMMA e poliestireno. Os resultados indicam que partículas de tamanhos e composições diferentes, quando introduzidas no organismo, induzem reações de corpo estranho com padrões e intensidades variáveis. Tais reações são mediadas por macrófagos e resultam na liberação de citocinas por meio da produção de TGF- α , IL1 e IL 6 ⁽¹⁰³⁾.

Morhenn, Lemperle e Gallo (2002) comparam a capacidade de microesferas de PMMA com tamanhos variados em estimular a fagocitose e produção de TGF por células humanas macrofágicas símile (U937). Concluem que uma esfera com diâmetro superior a 40 μ m tem menor chance de induzir reação inflamatória aguda quando implantada no plano subdérmico ⁽⁷³⁾.

Lemperle, Morhenn e Charrier (2003) demonstram que microesferas com 100 μ m de diâmetro promovem aproximadamente 56% de

neocolagênese contra 78% das mesmas com 40 μm . Segundo eles, o diâmetro das esferas quando acima de 32 μm mantém relação inversamente proporcional com a síntese de colágeno ⁽⁶⁰⁾.

2.2 APRESENTAÇÕES DISPONÍVEIS

Diversos produtos comerciais de PMMA estão disponíveis no mercado, que variam principalmente em relação à substância carreadora e ao tamanho das microesferas. Podem ser encontrados preparados em seringas ou em frascos de vidro ^(16,19,74,75,76).

Este material é conhecido por várias denominações comerciais: Artecoll[®], Artefill[®], Metacrill[®] e Newplastic[®] ^(16,19,74,75,76).

O Artecoll[®] é a apresentação mais utilizada e descrita na literatura mundial. É composto por microesferas de PMMA com 30 μm a 42 μm de diâmetro, esféricas, de superfície polimerizada e lisa, produzida pela Rofil Medical International, Breda, Holanda. São suspensas em um gel carreador à base de água, composto por colágeno bovino a 3,5%, com remoção do final de uma cadeia telopeptídica imunogênica, o que diminui sua antigenicidade. Sua aplicação em planos profundos é restrita pela associação com anestésico local (0,3% de lidocaína), que impossibilita aplicação em grandes quantidades no corpo, como no preenchimento de glúteos ⁽³⁹⁾. O colágeno no Artecoll é também biocompatível e não-tóxico, porém mais alergênico que o PMMA isolado. Possui uma taxa de alergia de

0,08% e devido à possibilidade de reação de hipersensibilidade ao colágeno, testes cutâneos são necessários, por pelo menos quatro semanas, antes da implantação planejada ^(15,16,19,20,30,32).

O Metacrill[®] utiliza microesferas de polimetilmetacrilato de 40 a 60 μm , suspensas em colóide química e biologicamente inerte, de carboximetilcelulose, não absorvível, biocompatível em suas propriedades físicas e químicas, sem qualquer molécula protéica ^(32,68).

O Newplastic[®] utiliza microesferas de polimetilmetacrilato de 1 a 80 μm de diâmetro, em suspensão de hidrogel (hidroxietilcelulose) (Fig. 7) ^(74,75,77,104).

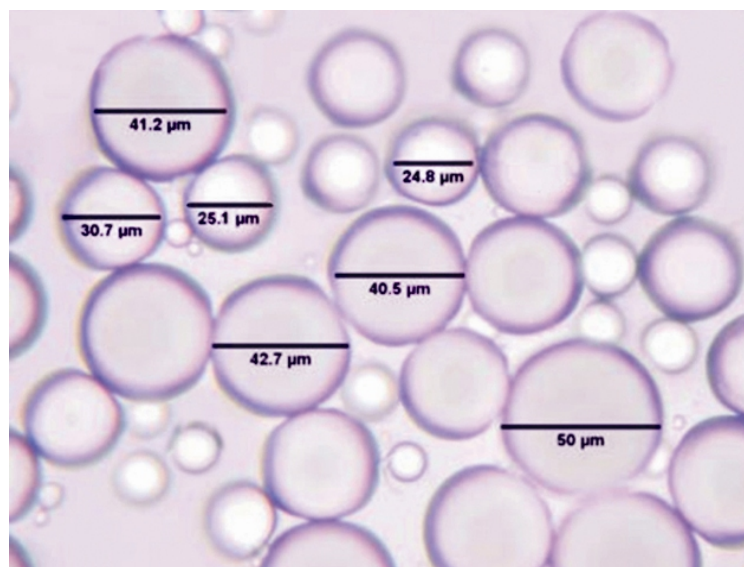


Fig. 7 - Esfregaço de Newplastic[®] (HE: 10X), que mostra partículas com diferentes tamanhos
Fonte: Menezes, 2008 (figura não publicada).

O PMMA é encontrado em diversas concentrações, tais como: 2%, 10% e 30%. O PMMA a 2% deve ser injetado na derme profunda. O PMMA a 10% deve ser injetado no tecido celular subcutâneo. Enquanto o PMMA a 30% deve ser implantado a nível profundo, como intramuscular e justa-periostal ^(32,67,74,75,76).

2.3 INDICAÇÕES

O PMMA é indicado na correção de lipodistrofia por uso de antirretrovirais em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) ^(1,2,3,70,93). Também é indicado na correção volumétrica facial e corporal. Segundo Lemperle (1995) e Hoffman et al. (1999), as indicações estéticas para uso do PMMA são as descritas no quadro 2 ^(56,41).

Quadro 2. Indicações estéticas para uso do PMMA
Fonte: Lemperle, 1998.

Linhas de expressão da Glabella (22,5%)	Irregularidades do nariz
Sulcos Nasolabiais (27%)	“Pés de galinha”
Linhas Periorais (15%)	Linhas Horizontais da testa
Cantos da boca negativos (13%)	Linhas Pré – Auriculares
Depressões malares Oblíquas	Sorriso com Exposição da Gengiva
Preenchimento malar	Correção de Rugas
Correção de Cicatrizes causadas por Acne	Linhas labiais periorais
“Olheiras”	Sulco geniano horizontal
Marionette lines	Aumento geniano
Sulcos horizontais do pescoço	Correção de Cicatrizes
Preenchimento Labial	Depressões causadas por Rinoplastia

2.4 MODO DE AÇÃO

A correção do defeito tratado é obtida pela soma do volume do produto colocado, acrescido do aporte de células e fibras que ocorrem no local^(61,73).

2.5 TÉCNICA DE INJEÇÃO NO HOMEM

A aplicação de PMMA é feita em caráter ambulatorial, extremamente simples, indolor e rápida. A técnica de tratamento é a mesma em qualquer região do corpo, com exceção de algumas correções nasais e labiais^(74,75,76).

O tratamento baseia-se em três princípios:

1. Expansão do compartimento em que se deseja aumentar o volume;
2. Deslocamento de estrutura pelo fluxo do produto que sai pelo orifício da agulha utilizada no implante e;
3. Manutenção desse deslocamento pela estaca formada após o produto implantado.

Segundo Lemperle *et al.* (2003), existem duas técnicas de preenchimento do PMMA: a técnica de microgotas e a de tunelização, ambas com vantagens e desvantagens⁽⁶¹⁾.

A técnica de microgotas paralelas é indicada principalmente em cicatrizes de acne deprimidas. Neste caso, a agulha é posicionada em ângulo de 45° a 90° com a pele, até que se obtenha o preenchimento do local. Esta técnica dificulta o controle da profundidade de implantação e é recomendável a sobrecorreção do defeito ^(15,16,20).

Cohen e Holmes (2004) relatam que, na técnica de tunelização, deve-se avançar a agulha a partir de um ponto zero até 10 mm, e ao retornar com a agulha, aplicar pressão contínua até alcançar o ponto zero, e avançar novamente no mesmo sentido, sem pressão. Esta técnica promove sangramento discreto que irá contribuir com a ativação dos fibroblastos. Deve-se interromper a pressão antes de retirar totalmente a agulha para evitar acidentes de implantação na derme papilar. Caso o implante seja aplicado somente no plano subdérmico, recomenda-se uma sobrecorreção. O bisel da agulha deve estar sempre voltado para cima e a injeção deve ser longitudinal com a linha a ser tratada (Fig. 8) ^(15,16,20).

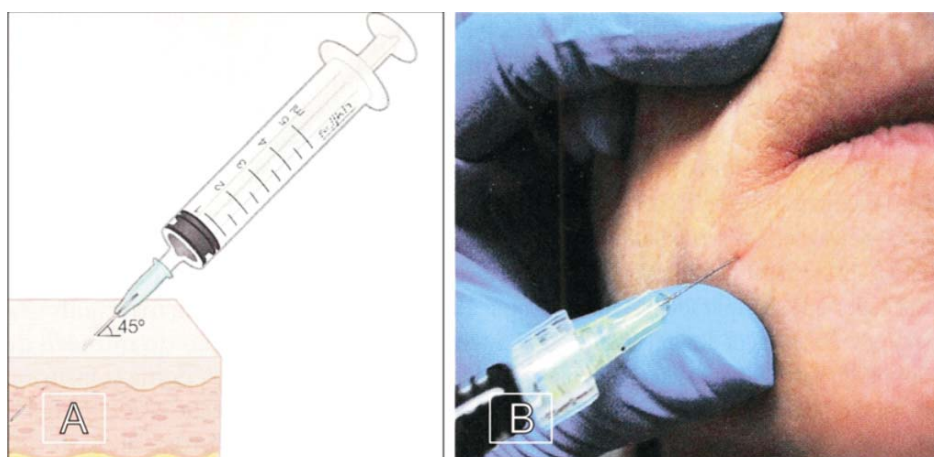


Fig. 8 - (A) Diagrama e (B) fotografia mostram o ângulo correto de colocação do preenchedor na derme profunda
Fonte: Carruthers e Carruthers (2005).

Muitos especialistas preferem a técnica em leque, na qual o PMMA é aplicado em toda a extensão do defeito cutâneo. Esta técnica permite a criação de filetes do PMMA que são aplicados de forma contínua e superposta. A vantagem desta técnica é que há menos perfurações e o resultado estético é mais suave ^(74,76,77,90,93,100).

Em contraste, a técnica de múltiplas punturas requer diversas perfurações com a agulha. A vantagem desta técnica é o fato de permitir um maior controle e colocação precisa do PMMA. Em ambos os métodos, o PMMA é injetado à medida que a agulha é retirada, reduzindo o risco de injeção vascular ⁽⁹⁰⁾.

Antes da punção, deve-se verificar se a agulha não está bloqueada, por meio da liberação de pequena quantidade do PMMA pela ponta da agulha. Esta deve ser introduzida horizontalmente entre a ruga (técnica do túnel) e, enquanto se mantém uma pressão constante no êmbolo da seringa e o movimento contínuo da agulha, preenche-se o canal na medida em que a agulha é retirada. Como este material é três vezes mais viscoso que o colágeno, requer uma pressão maior e constante na aplicação. A injeção deve ser suave e sem resistência ⁽⁹⁰⁾.

Se o PMMA for injetado muito superficialmente, isto é, na derme papilar, observa-se uma palidez cutânea indesejável. Caso isto ocorra, a agulha deve ser retirada e a implantação reiniciada mais profundamente. O paciente deve evitar uma contração muscular local nos dias após a implantação ^(6,7,11,12,13,15,16,19,20,25).

De acordo com Lemperle *et al.* (2003) uma implantação inicial de até 0,5 mL de PMMA é geralmente suficiente para corrigir linhas glabellares, prega nasolabial, lábio superior ou inferior e canto da boca ⁽⁶¹⁾.

O PMMA deve ser devidamente injetado entre a derme e o tecido subcutâneo ou plano subdérmico (Fig. 9). É importante não injetá-lo muito superficialmente, pois pode haver a formação de pequenas granulações e até granulomas. A injeção muito profunda resultará em menor efeito de preenchimento ^(61,74,75,76,90).

A injeção em lábios requer maior habilidade e bom senso do médico. É importante injetar o PMMA de forma suave ao longo da borda do vermelhão e dentro do vermelhão do lábio para evitar a formação de granuloses ^(9,15,16).

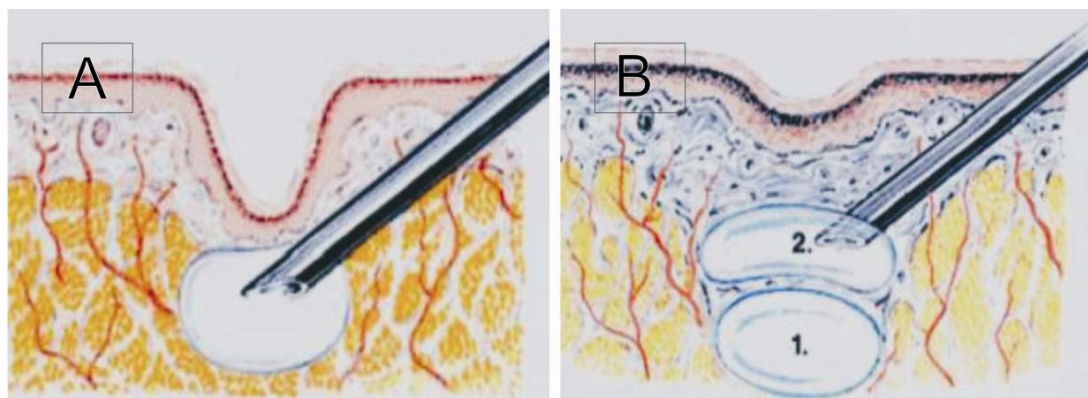


Fig. 9 - Injeção de microesferas de PMMA e colágeno na derme profunda para correção de rugas
Fonte: Cohen e Holmes (2004).

2.6 RESPOSTA À IMPLANTAÇÃO

Após a introdução de PMMA no organismo, inicia-se uma série de acontecimentos em que há comunicação intercelular, por meio de mediadores químicos. Os macrófagos, ao serem incapazes de fagocitar as esferas lisas e grandes, reúnem-se em gigantócitos que englobam esfera por esfera, já no fim da segunda semana. Desta maneira, as esferas de PMMA são fixadas nos tecidos ^(4,6,12,14,31,39,83).

Inicia-se o aparecimento de fibras elásticas e colágenas que, em alguns meses, vão promover a melhora da textura da pele. Há aumento do número de vasos sanguíneos, o que melhora a troficidade local. Este processo tem início quase imediato após o implante e pode durar meses para se completar ^(4,6,12,14,31,39,83).

Allen (1992), em um estudo longitudinal, verifica as reações celulares após injeção de implantes inertes. As reações são seguidas por uma série de eventos, de magnitude variável. Nas primeiras 24 horas, predominam neutrófilos e pequenas células redondas; em 48 horas, há predomínio de monócitos; em sete dias, há a formação de células gigantes tipo corpo estranho; em duas semanas a resposta celular já está moderada; em quatro semanas, os monócitos se diferenciam em células epitelióides e aparecem os fibroblastos; após seis semanas, verificam-se células gigantes tipo corpo estranho e a intensificação de colágeno; em oito semanas, células inflamatórias crônicas estão dispersas ao longo de uma maciça deposição

de colágeno. A partir daí, a reação celular tipo corpo estranho estabiliza-se e em seis meses, são encontradas células gigantes, pequeno grau de resposta celular, reduzida quantidade de colágeno denso e conversão dos fibroblastos em fibrócitos ⁽⁶⁾.

Rudolph *et al.* (1999), descrevem a presença de alguns eosinófilos no infiltrado inflamatório na ocorrência de granulomas. Ao microscópio óptico, observam estruturas arredondadas, bem delimitadas, translúcidas, não-birrefringentes dentro dos espaços. Algumas células gigantes continham um material fracamente basofílico ⁽⁸⁹⁾.

Reisberger *et al.* (2003) relatam que os granulomas podem ocorrer na derme, no tecido celular subcutâneo e no músculo esquelético. Na inspeção mais detalhada, visualizam-se células epitelióides, células gigantes tipo corpo estranho com corpos asteróides em seu citoplasma, além de linfócitos ⁽⁸⁴⁾.

Os granulomas aparecem de seis a 24 meses após o tratamento com o Artecoll[®] (Fig. 10) e diferem histologicamente da reação tipo corpo estranho esperada. Há uma grande distância entre as microesferas, que é preenchida por macrófagos, células gigantes, fibroblastos e feixes largos de colágeno ^(39,60,62,65,66,85,99).

Reisberger *et al.* (2003) refere que, apesar da falta de estudos histológicos apropriados a longo tempo, não se nota mudança no padrão histológico após seis meses ⁽⁸⁴⁾.

Um pequeno número de células gigantes tipo corpo estranho podem permanecer após quatro meses. O estudo histológico de biópsias, após um ano de implantação de PMMA, revela reação tipo corpo estranho ^(56,84).

Zimmermann e Clerici (2004) observam que o infiltrado inflamatório foi predominante linfo-histiocitário, perianexial e perivascular, em estudo histopatológico com pele humana após implantação de PMMA. No 9º dia, todos os espaços entre as microesferas já contém fibroblastos. No 1º mês, uma fina cápsula fibrosa envolve cada microesfera e o número de monócitos e histiócitos está reduzido. Aos dois meses, observa-se aumento da densidade do colágeno. Após três meses, todo o veículo contendo colágeno bovino a 3,5%, está completamente absorvido. A fase de fibrose e neovascularização são encerradas após quatro meses ⁽¹⁰⁴⁾.

A migração das microesferas foi detectada por alguns pesquisadores e ocorre em pequeno número, pois o seu diâmetro e superfície completamente lisa tornam difícil a fagocitose. Os estudos histológicos comprovam pequeno número de macrófagos com microesferas em seu interior, o que confere uma permanência definitiva do produto no local do implante ^(16,62,90,103).

Morhenn, Lemperle e Gallo (2002) observam que partículas de PMMA menores que 20µm são facilmente fagocitadas por macrófagos. O deslocamento do implante é impedido pelo rápido encapsulamento das esferas individualmente ⁽⁷³⁾.

Estudos microbiológicos *in vitro*, após a semeadura do microorganismo com PMMA, mostram-se favoráveis ao crescimento de microrganismos (bactérias e fungos) ⁽³³⁾.

2.7 DURAÇÃO DA AÇÃO

Alcalay *et al.* (2003), afirmam que o tempo necessário para reabsorção completa do veículo que contém colágeno bovino varia de três a seis meses. Embora o conteúdo de colágeno seja degradado em meses, as partículas de PMMA não são quebradas pelo organismo e permanecem encapsuladas dentro do tecido conjuntivo fibroso para um preenchimento subdérmico de longa duração ⁽⁴⁾.

Em 2003, Lemperle descreve a correção com PMMA como "de longo prazo", tendo em vista o processo contínuo de envelhecimento e sua experiência clínica de 10 anos com o Artecoll® ⁽⁶¹⁾.

2.8 CONTRAINDICAÇÕES

A injeção é contraindicada na vigência de processos inflamatórios próximos à área de implante ^(16,25,33).

O PMMA não deve ser injetado em músculo, pelo risco de desencadear formação de cicatrizes hipertróficas devido à movimentação muscular constante ⁽⁵⁵⁾.

As principais contraindicações apresentadas pelo FDA ao uso de Artecoll[®], principal produto que contém PMMA comercializado no momento, são ⁽⁵⁵⁾:

- aumento mamário, implantação em ossos, tendões, ligamentos ou músculo;
- na gravidez, durante a amamentação ou em pacientes menores de 18 anos, e;
- pacientes com distúrbios plaquetários ou da coagulação, pelo risco de hemorragias locais.

2.9 COMPLICAÇÕES

Após a implantação do PMMA, as reações adversas a curto prazo mais comuns são: dor, edema, equimoses, prurido, mudanças na pigmentação e elevação excessiva da pele ^(15,16,56,89).

Outras complicações são descritas por Lemperle *et al.* (1998), Rudolph *et al.* (1999) e Carruthers e Carruthers (2005), tais como reações alérgicas, infecções, hematomas, granulomas, migração e extrusão ^(15,16,56,89).

Uma das preocupações com a implantação do Artecoll® é com a reação alérgica ao colágeno. Portanto, recomenda-se teste de sensibilidade antes da implantação do produto. A presença do colágeno pode desencadear reação de hipersensibilidade alérgica, principalmente naqueles pacientes com história de atopias ^(15,16,56,89).

Há, na literatura, relato de casos de cegueira, devido a implantes de diversos materiais, inclusive do PMMA, nas rugas glabellares ⁽⁹⁷⁾. Esta complicação deve-se à rica vascularização e à grande rede vascular com intercomunicação entre os vasos cutâneos, subcutâneos e oculares e, por esse motivo, o preenchimento desta área é delicado e, se necessário, deve-se utilizar preenchedores dérmicos como colágeno ou ácido hialurônico ^(65,70,97).

Segundo Hanke *et al.* (1991), a ocorrência de necrose tecidual no local de implante é resultado de acidente de implantação intravascular, com consequente interrupção do fluxo sanguíneo local ⁽³⁸⁾.

Apesar de um número grande de complicações, não são relatadas doenças severas, trauma ou morte entre os pacientes tratados com Artecoll®, nem com quaisquer outros implantes de PMMA disponíveis. Também não há na literatura relatos de carcinogênese associada ao uso do PMMA ⁽⁴⁸⁾.

Existem complicações relacionadas à técnica de implantação ⁽⁹⁶⁾. Eritema prolongado ou grânulos visíveis são próprios de implantação muito

superficiais ^(74,75,76). Lemperle (1998) distribuiu questionários a pacientes tratados com Artecoll[®] e após um ano da aplicação, 77% dos pacientes responderam “resultado ótimo ou melhor”, 19% notaram “pequena melhora” e, 4% “sem melhora” para tratamento de rugas faciais ⁽⁵⁶⁾.

Em 1994, a taxa global de complicações com o Artecoll[®] foi estimada em 3%. Efeitos colaterais agudos e comuns incluem vermelhidão, edema e dor moderada nos primeiros dois dias após a implantação. Hematomas raramente ocorrem, mas podem durar por uma semana, e o paciente pode descrever prurido no local de implantação dentro dos primeiros meses ⁽⁵⁶⁾.

Pollack (1999) afirma que o maior percentual das complicações está relacionado com implantação na derme superficial e, segundo ele, a mais comum foi a formação de granuloma tipo corpo estranho ⁽⁸¹⁾.

Lemperle, Romano e Busso (2003) associam a ocorrência de granulomas à infecção severa e trauma local ⁽⁶⁵⁾.

Cohen e Holmes (2004) mostram que a formação de granulomas ocorre em 0,01% dos pacientes. Neste estudo, nenhum granuloma foi relatado em 251 pacientes estudados ⁽²⁰⁾.

Carruthers e Carruthers (2005) apontam como tratamento de escolha dos granulomas, injeções intralesionais de corticosteróides. Os esteróides locais trabalham pela inibição da atividade dos fibroblastos e macrófagos, que impedem a deposição de colágeno, a formação de células gigantes, edema associado, prurido e dor. No granuloma podem ser injetados, com

agulha de 30G, até 20 mg de lidocaína e triancinolona, em uma mistura de 1:1 ou 5 g de betametasona. Duas a cinco injeções, em intervalos de três semanas, podem ser necessárias. A excisão é uma opção para remover os piores casos de granulomas, cicatrizes hipertróficas ou migração do produto (Fig. 10) ⁽¹⁶⁾.

Segundo Haneke (2004), além dos nódulos, encontram-se telangiectasias, alergias e formação de anticorpos anticolágeno, quando se utiliza veículo de colágeno bovino ⁽³⁷⁾.

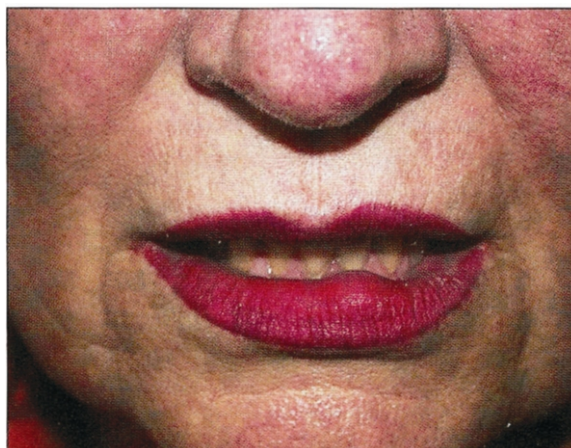


Fig. 10 - Nódulos (grumos) nos lábios depois de injeção de PMMA
Fonte: Carruthers e Carruthers, 2005.

3. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo experimental foi realizado no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), com análise histológica de órgãos-choque (fígado, pulmões, rins e baço) no Laboratório de Patologia do Hospital de Clínicas da FAMED/UFU.

Os cortes histológicos foram analisados por dois médicos patologistas sem o conhecimento de intervalo de tempo e do grupo ao qual pertenciam. Nos casos de discrepância acima de 10 % entre os pareceres, a lâmina era reconduzida a nova análise para atingir um consenso.

3.1 MATERIAL DE EXPERIMENTAÇÃO

No experimento utilizaram-se microesferas de polimetilmetacrilato (PMMA), em suspensão a 30%, em meio colóide de hidrogel (hidroxietilcelulose), comercialmente conhecido como Newplastic[®].

3.2 ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO

Todos os procedimentos descritos para a manipulação dos animais estão de acordo com as normas éticas indicadas nacionalmente (COBEA, 1991) ⁽⁸⁵⁾ e foram aprovadas pelo Presidente do Conselho Técnico-Científico do Centro de Bioterismo e Experimentação Animal – CBEA – UFU e Comitê de Ética na Utilização de Animais – UFU (CEUA) (Anexos 1 e 2).

3.3 DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS

Oitenta ratos adultos foram aleatoriamente distribuídos em quatro grupos: 20 animais para o grupo S4, 20 animais para o grupo S2, 20 animais para o grupo P4 e 20 animais para o grupo P2, onde nenhum rato foi excluído (Fig. 12). Os ratos de cada grupo foram distribuídos em 4 quatro subgrupos de cinco ratos, para serem submetidos à eutanásia com um, sete, 14 e 28 dias. Conforme o prazo de permanência constituíram os subgrupos: S4/1, S4/7, S4/14, S4/28, P4/1, P4/7, P4/14, P4 /28, S2/1, S2/7, S2/14, S2/28, P2/1, P2/7, P2/14, P2/28.

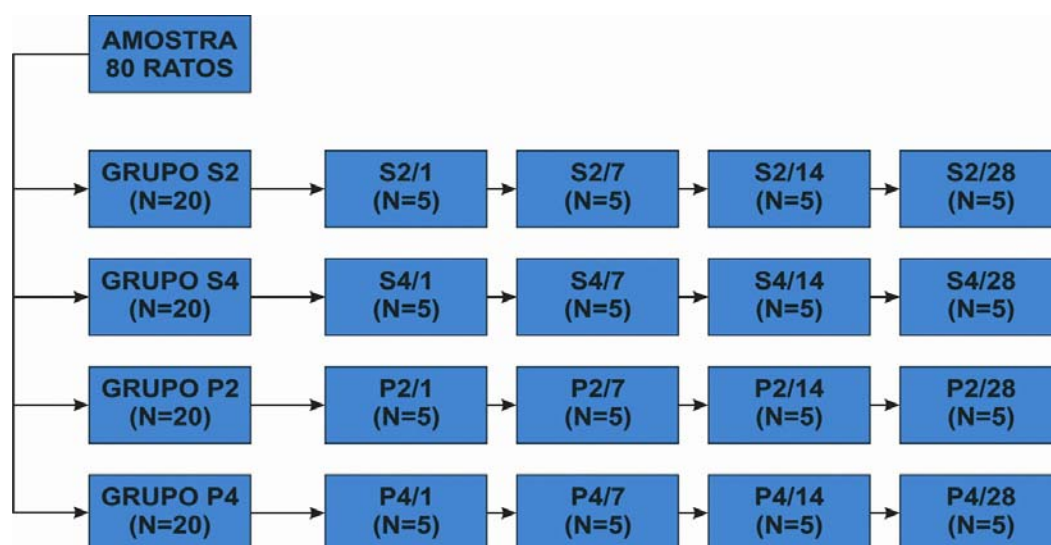


Fig. 12 - Distribuição da amostra

3.4. ETAPAS EXPERIMENTAIS

3.4.1 Anestesia, preparo do animal para procedimento cirúrgico

Após a pesagem, os animais foram anestesiados com injeção subcutânea, na face posterior da coxa, de uma associação de cloridrato de ketamina (anestésico geral), na dose de 0,04 mg/g e cloridrato de xylazina a 2% na dose de 0,1 mL/100g (anestésico, analgésico e relaxante muscular), conforme protocolo do Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental ^(44,74).

Procedeu-se à fixação do animal com fita crepe, prendendo-se as patas em prancheta cirúrgica na posição de decúbito dorsal. Realizou-se a tricotomia do abdome com lâmina descartável e a antissepsia da pele com solução contendo polivinilpirrolidona a 1% de iodo ativo (Povidine[®], Darrow).

3.4.2 Laparotomia

Selecionou-se área de cerca de 2,0 cm supra e infraumbilical na linha mediana do abdome, onde foi realizada uma incisão cutânea vertical (laparotomia mediana) com lâmina de bisturi n° 15.

3.4.3 Administração e laparorrafia

Pela abertura, injetou-se, no quadrante inferior direito da cavidade peritoneal de cada rato, soro fisiológico a 0,9 % (0,4 mL no grupo S4 e 2,0 mL no grupo S2) ou PMMA (0,4 mL no grupo P4 e 2,0 mL no grupo P2). Em seguida, foi feita laparorrafia da parede abdominal com fio de poligalactina – 910 (Vicryl[®]) 6.0 e das bordas da pele do abdome com fio mononylon 4.0 (Fig. 13).

Quadro 3 - Demonstrativo do Delineamento Experimental

Grupos estudados/Dias	Nº	Descrição de Procedimentos
S4/1	5	- Administração de 0,4 mL de SF 0,9% na cavidade peritoneal. - Morte dos animais com 24 horas.
P4/1	5	- Administração de 0,4 mL de PMMA na cavidade peritoneal . - Morte dos animais com 24 horas.
S2/1	5	- Administração de 2 mL de SF 0,9 % na cavidade peritoneal. - Morte dos animais com 24 horas.
P2/1	5	- Administração de 2 mL de PMMA na cavidade peritoneal. - Morte dos animais com 24 horas.
S4/7	5	- Administração de 0,4 mL de SF 0,9 % na cavidade peritoneal. - Morte dos animais com 7 dias.
P4/7	5	- Administração de 0,4 mL de PMMA na cavidade peritoneal . - Morte dos animais com 7 dias.
S2/7	5	- Administração de 2 mL de SF 0,9 % na cavidade peritoneal. - Morte dos animais com 7 dias.
P2/7	5	- Administração de 2 mL de PMMA na cavidade peritoneal . - Morte dos animais com 7 dias.
S4/14	5	- Administração de 0,4 mL de SF 0,9 % na cavidade peritoneal. - Morte dos animais com 14 dias.
P4/14	5	- Administração de 0,4 mL de PMMA na cavidade peritoneal . - Morte dos animais com 14 dias.
S2/14	5	- Administração de 2 mL de SF 0,9 % na cavidade peritoneal. - Morte dos animais com 14 dias.
P2/14	5	- Administração de 2 mL de PMMA na cavidade peritoneal . - Morte dos animais com 14 dias.
S4/28	5	- Administração de 0,4 mL de SF 0,9 % na cavidade peritoneal . - Morte dos animais com 28 dias.
P4/28	5	- Administração de 0,4 mL de PMMA na cavidade peritoneal . - Morte dos animais com 28 dias.
S2/28	5	- Administração de 2 mL de SF 0,9 % na cavidade peritoneal. - Morte dos animais com 28 dias.
P2/28	5	- Administração de 2 mL de PMMA na cavidade peritoneal . - Morte dos animais com 28 dias.

S 4 = 0,4 mL de Soro Fisiológico. P 4 = 0,4 mL de Polimetilmetacrilato. S 2 = 2,0 mL de Soro Fisiológico. P 2 = 2,0 mL de Polimetilmetacrilato.



Fig. 13 - Implantação de polimetilmetacrilato no quadrante inferior direito em um dos ratos da linhagem Wistar

3.5 PÓS-OPERATÓRIO

Após a recuperação anestésica, os animais foram devolvidos às gaiolas com água e ração *ad libitum*, onde permaneceram no regime até a data prevista para a eutanásia.

3.6 MORTE DOS ANIMAIS SOB ANESTESIA

Decorridos os períodos experimentais (1°, 7°, 14° e 28° dias) os animais foram mortos individualmente com uma dose letal de cloridrato de ketamina e xylazina (acima da dose preconizada para anestesia).

Trinta minutos antes da eutanásia, os ratos foram pesados, conforme consta nas fichas de acompanhamento (Apêndice 1).

3.7 ANÁLISE MACROSCÓPICA

Constatada a morte dos animais, procedeu-se com a laparatomia, inventário macroscópico da cavidade abdominal (observou-se sinais de aderências) e retirada do fígado, baço, pulmões e rins.

Os órgãos foram acondicionados em frascos unitários contendo formolina tamponada a 10%, com identificação do rato e grupo a qual pertencia.

3.8 ANÁLISE MICROSCÓPICA

Os espécimes foram encaminhados ao Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da FAMED/UFU para processamento histológico. Concluído o prazo para fixação do material, foram lavados em água corrente por 15 minutos, e desidratados em soluções com concentrações crescentes de etanol, diafanizados pelo xilol, embebidos e emblocados em parafina para obtenção dos cortes histológicos.

Cortes axiais de 5 μ m foram montados em lâminas de vidro convencionais e corados por hematoxilina e eosina (HE).

As secções histológicas foram examinadas em microscópio de luz (Olympus® CH-2), em objetiva de 4x, 10x e 40x, sendo avaliados os seguintes parâmetros: presença, intensidade e características da resposta

inflamatória, tipo celular predominante no exsudato, proliferação fibroblástica e vascular e ocorrência de imagens compatíveis com micropartículas de PMMA.

Quanto à intensidade, a resposta inflamatória foi, classificada como leve, moderada e acentuada.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para verificar a ocorrência de diferenças significativas entre os grupos e em cada tempo, para a variável peso, foi utilizada a análise de variância inteiramente casualizada (94). Inicialmente, verificaram-se as pressuposições do modelo (homogeneidade da variância e normalidade da distribuição dos erros estimados). Quando da aplicação da análise de variância, ocorreu a rejeição da hipótese de igualdade de médias, utilizou-se para compara-las o teste de Scott-Knott (92).

Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística. Desta forma, comparam-se as frequências de ocorrência e não ocorrência das variáveis estudadas (92,94). O teste utilizado foi o não paramétrico da binomial para duas proporções, onde os tratamentos foram comparados dois a dois.

4. RESULTADOS

4.1 MORTALIDADE E MORBIDEZ

Os procedimentos cirúrgicos ocorreram sem complicações nos quatro grupos.

Não houve morte de nenhum animal submetido à implantação de PMMA ou soro fisiológico. No período de observação pós-operatória, os animais não tiveram nenhuma intercorrência. Os pontos da pele foram expelidos espontaneamente por volta do décimo dia, na maioria dos casos.

4.2 EXAME MACROSCÓPICO DA CAVIDADE ABDOMINAL, APÓS MORTE

Na análise macroscópica da cavidade peritoneal em todos os grupos, não foram verificados: sinais de obstrução intestinal extrínseca, abscessos, aderências de alças entre si e com peritônio parietal e presença de coleções líquidas peritoneais. Nos órgãos estudados não foram encontrados nodulações ou sinais de implante de PMMA, bem como outras alterações macroscópicas (Fig. 14).

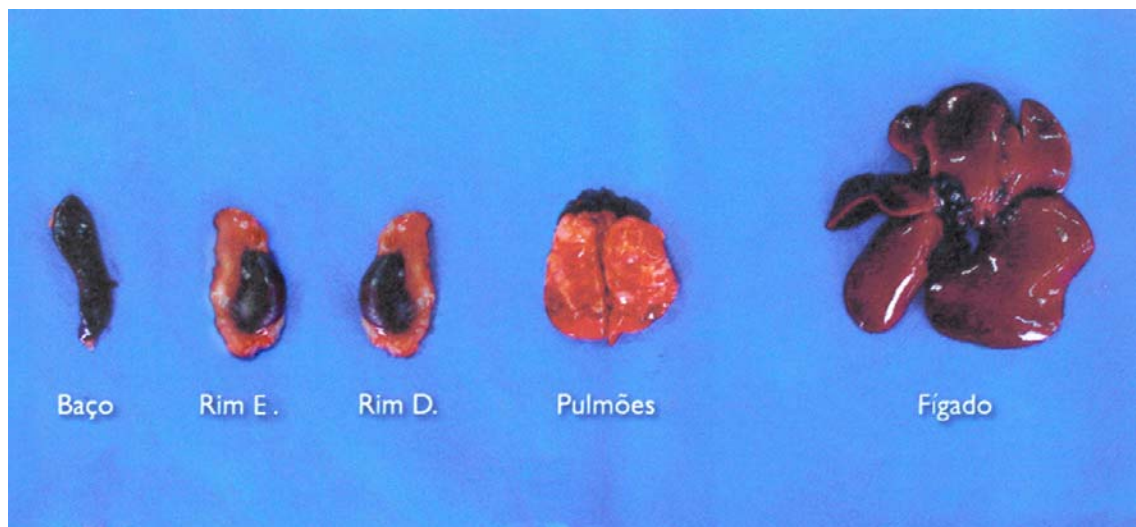


Fig. 14 - Visão macroscópica dos órgãos estudados de rato Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), dissecados no laboratório de Cirurgia Experimental da disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da FAMED-UFU

4.3 EXAME MICROSCÓPICO DOS ÓRGÃOS

4.3.1 Parênquima dos órgãos

Não foram encontradas alterações microscópicas no parênquima dos órgãos estudados (Figs. 15, 16, 17 e 18).

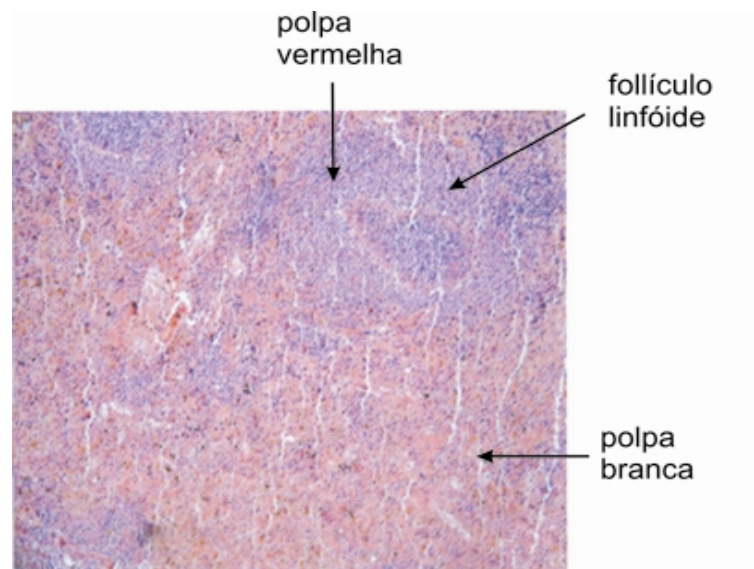


Fig. 15 - Tecido esplênico, normal, em um dos ratos do grupo P2/7 (HE: 4x)

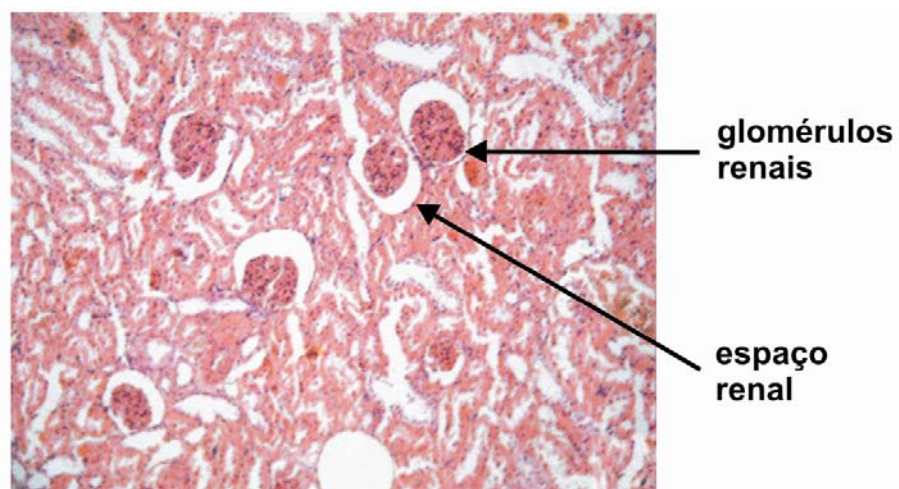


Fig. 16 - Visão panorâmica da cortical do tecido renal, normal, constituída principalmente de túbulos contorcidos proximais, túbulos contorcidos distais e glomérulos, em um dos ratos do grupo P4/14 (HE: 10x)

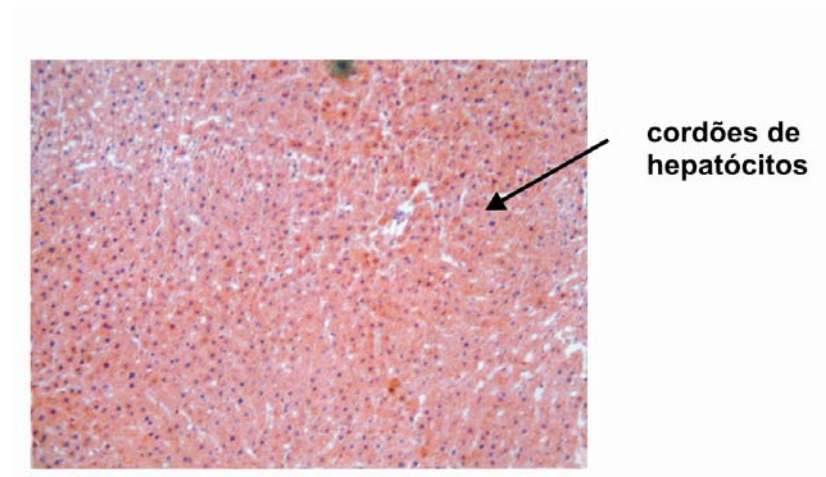


Fig. 17 - Tecido hepático, normal, em um dos ratos do grupo P2/28 (HE: 10x)

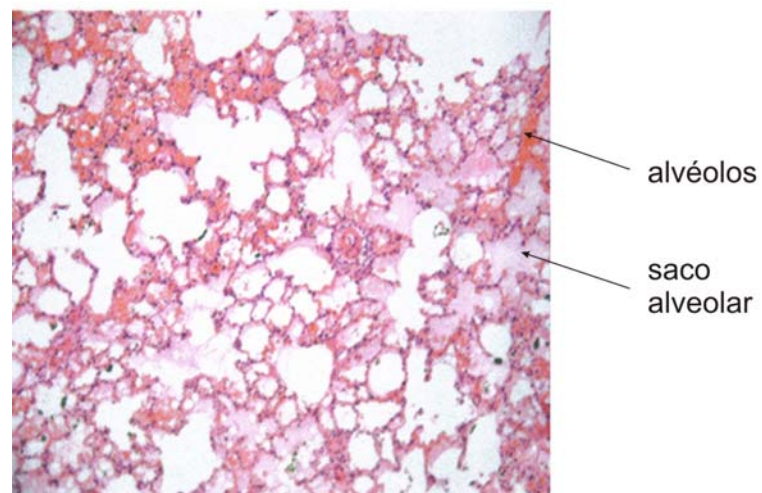


Fig. 18 - Tecido pulmonar, normal, em um dos ratos do grupo P4/7 (HE: 10x)

4.3.2 Peritônio visceral dos órgãos

4.3.2.1 Infiltrado Inflamatório

Na região pericapsular dos órgãos abdominais estudados, ocorreu reação inflamatória leve (Fig. 3), rica em macrófagos (99/30,94%), neutrófilos (61/19,06%) e linfócitos (25/7,81%) em todos os grupos estudados, na frequência apresentada na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre os grupos nos quais foram administrados 0,4 mL e 2,0 mL de PMMA, em relação à intensidade da inflamação (Tabela 1).

O número de ocorrências de inflamação, predominantemente leve, foram estatisticamente semelhantes nos grupos S2 e S4, quando comparados aos grupos P2 e P4.

Tabela 1- Presença e intensidade da reação inflamatória nos cortes histológicos de baço, rins, pulmões e fígado examinados nos diferentes subgrupos

Grupo/dia	leve	%	moderada	%	intensa	%	total	%
P4/1	4	1,25%	1	0,31%	0	0,00%	5	1,56%
S4/1	3	0,94%	1	0,31%	0	0,00%	4	1,25%
P2/1	6	1,88%	0	0,00%	0	0,00%	6	1,88%
S2/1	6	1,88%	0	0,00%	0	0,00%	6	1,88%
Sub-total	19	5,94%	2	0,63%	0	0,00%	21	6,56%
P4/7	5	1,56%	3	0,94%	0	0,00%	8	2,50%
S4/7	4	1,25%	0	0,00%	0	0,00%	4	1,25%
P2/7	3	0,94%	7	2,19%	1	0,31%	11	3,44%
S2/7	2	0,63%	0	0,00%	0	0,00%	2	0,63%
Sub-total	14	4,38%	10	3,13%	1	0,31%	25	7,81%
P4/14	3	0,94%	3	0,94%	1	0,31%	7	2,19%
S4/14	5	1,56%	1	0,31%	0	0,00%	6	1,88%
P2/14	0	0,00%	6	1,88%	0	0,00%	6	1,88%
S2/14	4	1,25%	0	0,00%	1	0,31%	5	1,56%
Sub-total	12	3,75%	10	3,13%	2	0,63%	24	7,50%
P4/28	3	0,94%	3	0,94%	0	0,00%	6	1,88%
S4/28	6	1,88%	0	0,00%	0	0,00%	6	1,88%
P2/28	7	2,19%	3	0,94%	0	0,00%	10	3,13%
S2/28	6	1,88%	1	0,31%	0	0,00%	7	2,19%
Sub-total	22	6,88%	7	2,19%	0	0,00%	29	9,06%
Total	67	20,94%	29	9,06%	3	0,94%	99	30,94%

%; Percentual sobre o número de ocorrências totais, ao considerar que cada subgrupo é composto por cinco ratos, com quatro órgãos estudados cada, que resulta em 20 ocorrências cada, em uma amostra composta por 320 órgãos estudados.

P2/1 X P2/14 → p = 0,0457	S4/7X P2/7 → p=0,0042
P2/14 X P2/28 → p = 0,0218	P2/7X S2/7 → p=0,0042
	P2/1x P2/7 → p=0,0042
	P2/1X P2/14 → p=0,0236
	P2/7X P2/28 → p=0,0042
	P2/14XP2/28 → p=0,0236
	P4/28XS4/28 → p=0,0530
	P4/28XP2/28 → p=0,0530

Identificou-se uma grande quantidade de macrófagos no 7° e 28° dia dos grupos P2 (11/3,44% e 10/3,13% respectivamente) (Tabela 2). Em relação à ocorrência deste tipo celular, houve diferença significativa, quando comparados os grupos S e P, apenas entre os subgrupos P2/7 e S2/7 ($p=0,0094$) e P2/7 e S4/7 ($p=0,0242$).

Nos grupos nos quais havia PMMA, o infiltrado inflamatório no peritônio visceral seguiu uma tendência centrípeta, iniciando na região periférica do implante a partir do 7° dia, onde desencadeou a formação de cápsula (Fig. 19). No 28° dia, seguiu em direção à região mais central e com aumento do espaço entre as microesferas (Fig. 20).

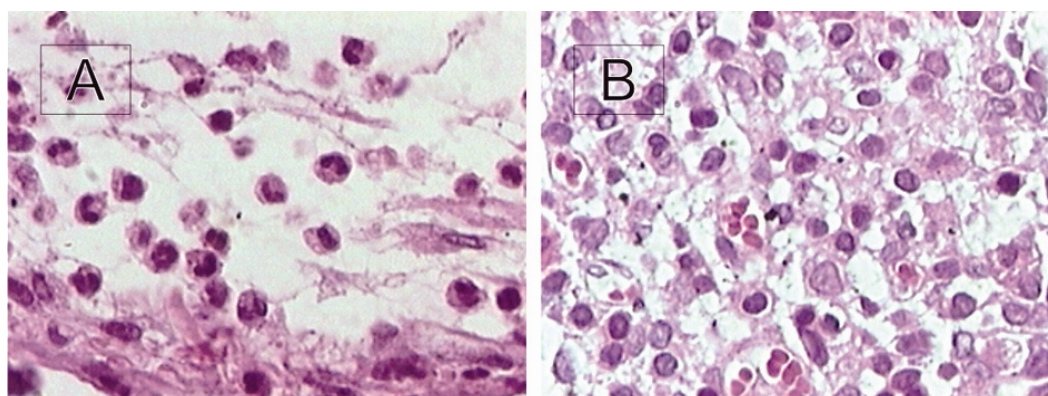


Fig. 19 - Tecido perirrenal mostra: (A) infiltrado inflamatório rico em neutrófilos no grupo P2/1 e (B) infiltrado inflamatório predominantemente linfo-histiocitário em um dos ratos do grupo P2/28. (HE: 10X)

O infiltrado inflamatório predominou nos rins (52/16,25%) e no baço (40/12,50%) dos diferentes grupos estudados. Não houve reação inflamatória nos pulmões (Tabela 3).

Nos grupos P2 e P4, a presença das células gigantes foi comum (Fig. 20). Não foram observadas diferenças significativas em relação à frequência dessas células, entre os grupos que foram infiltrados com 0,4 mL e 2,0 mL de PMMA no 1°, 14° e 28° dias, o que não aconteceu no 7° dia (Grupo P4/7 e P2/7 → $p = 0,0016$) (Tabela 4).

As células epitelióides foram encontradas em apenas sete dos trezentos e vinte órgãos estudados. Sendo que, seis casos pertencentes ao grupo no qual se injetou PMMA.

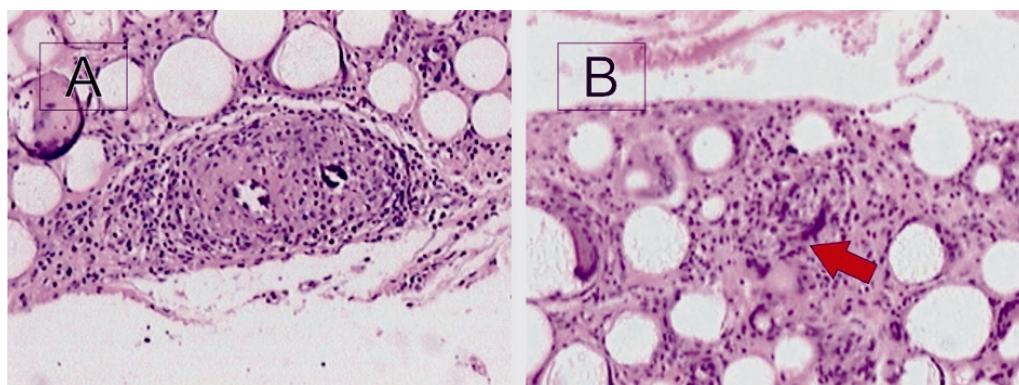


Fig. 20 - Corte histológico de um dos ratos do grupo P4/7 com 28 dias, exibido em tecido hepático: (A) a presença de infiltrado inflamatório na periferia do implante e (B) aumento do espaço entre as microesferas com a presença de granulomas (HE:10X)

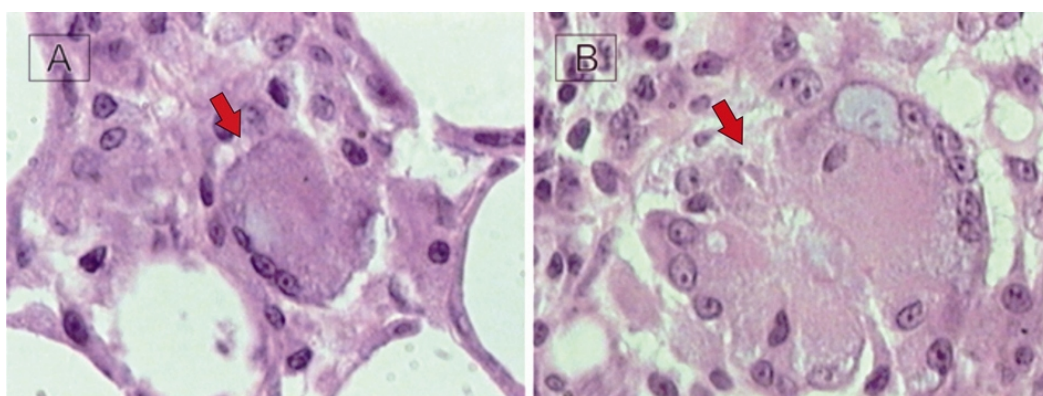


Fig. 21 - Corte histológico de baço com 28 dias após implantação do PMMA (HE: 10x). As setas em A e B indicam as células gigantes (HE: 40X)

Vinte e um, do total de 320 órgãos estudados (7,5%) nos 16 subgrupos, apresentaram reação granulomatosa do tipo corpo estranho. Não houve ocorrência de granulomas nos subgrupos de ratos mortos com um dia de administração de soro ou PMMA e nos grupos com administração de 2 mL de soro fisiológico. Nos grupos nos quais foram administrados 0,4 mL de soro fisiológico, houve apenas uma ocorrência de granuloma tipo corpo estranho com 28 dias (Tabela 6). Os órgãos mais acometidos foram o baço e o rim, sendo que não houve ocorrência no pulmão.

4.3.2.2 Proliferação fibroblástica

O aumento do número de fibroblastos na região pericapsular dos órgãos estudados foi visualizado em todos os tempos do experimento, mas com predomínio a partir de sete dias nos grupos P2 e P4. No 7º dia, todos os espaços entre as microesferas já continham fibroblastos e com 28 dias observou-se aumento de densidade do colágeno (Fig. 22). As diferenças estatísticas significativas entre os subgrupos estudados, quanto à proliferação fibroblástica, são mostradas na tabela 4.

Tabela 2 - Principais células encontradas no infiltrado inflamatório dos subgrupos estudados

Grupo/dia	Macrófagos	%	Neutrófilos	%	Linfócitos	%	Eosinófilos	%	Total	%
P4/1	5	1,56%	5	1,56%	0	0,00%	0	0,00%	10	3,13%
S4/1	4	1,25%	4	1,25%	1	0,31%	0	0,00%	9	2,81%
P2/1	6	1,88%	6	1,88%	0	0,00%	0	0,00%	12	3,75%
S2/1	6	1,88%	6	1,88%	0	0,00%	0	0,00%	12	3,75%
Sub-total	21	6,56%	21	6,56%	1	0,31%	0	0,00%	43	13,44%
P4/7	8	2,50%	3	0,94%	2	0,63%	0	0,00%	13	4,06%
S4/7	4	1,25%	3	0,94%	0	0,00%	0	0,00%	7	2,19%
P2/7	11	3,44%	11	3,44%	3	0,94%	1	0,31%	26	8,13%
S2/7	2	0,63%	2	0,63%	0	0,00%	0	0,00%	4	1,25%
Sub-total	25	7,81%	19	5,94%	5	1,56%	1	0,31%	50	15,63%
P4/14	7	2,19%	3	0,94%	4	1,25%	0	0,00%	14	4,38%
S4/14	6	1,88%	3	0,94%	0	0,00%	0	0,00%	9	2,81%
P2/14	6	1,88%	0	0,00%	3	0,94%	0	0,00%	9	2,81%
S2/14	5	1,56%	4	1,25%	2	0,63%	0	0,00%	11	3,44%
Sub-total	24	7,50%	10	3,13%	9	2,81%	0	0,00%	43	13,44%
P4/28	6	1,88%	1	0,31%	3	0,94%	1	0,31%	11	3,44%
S4/28	6	1,88%	1	0,31%	3	0,94%	0	0,00%	10	3,13%
P2/28	10	3,13%	4	1,25%	4	1,25%	0	0,00%	18	5,63%
S2/28	7	2,19%	5	1,56%	0	0,00%	0	0,00%	12	3,75%
Sub-total	29	9,06%	11	3,44%	10	3,13%	1	0,31%	51	15,94%
Total	99	30,94%	61	19,06%	25	7,81%	2	0,63%	187	58,44%

%; Percentual sobre o número de ocorrências totais, ao considerar que cada subgrupo é composto por cinco ratos, com quatro órgãos estudados cada, que resulta 20 ocorrências cada, em uma amostra composta por 320 órgãos estudados.

S4/7X P2/7 → p=0,0242	P4/7X P2/7 → p=0,0069	P4/1XP4/14 → p=0,0530
P2/7XS2/7 → p=0,0094	S4/7X P2/7 → p=0,0204	P4/1XP4/28 → p=0,0236
	P2/7X S2/7 → p=0,0204	P4/14XS4/14 → p=0,0530
	P2/1xP2/14 → p=0,0457	P4/28X2/28 → p=0,0236
	P2/7xP2/14 → p=0,0017	
	P2/7xP2/28 → p=0,0479	
	S4/28xS2/28 → p=0,0457	

Tabela 3 - Presença de inflamação na cápsula de cada órgão estudado nos diferentes subgrupos

Grupo/dia	Pulmão	%	Fígado	%	Rim	%	Baço	%	Total	%
P4/1	0	0,00%	0	0,00%	3	0,94%	2	0,63%	5	1,56%
S4/1	0	0,00%	0	0,00%	3	0,94%	1	0,31%	4	1,25%
P2/1	0	0,00%	0	0,00%	5	1,56%	1	0,31%	6	1,88%
S2/1	0	0,00%	0	0,00%	3	0,94%	3	0,94%	6	1,88%
Sub-total	0	0,00%	0	0,00%	14	4,38%	7	2,19%	21	6,56%
P4/7	0	0,00%	0	0,00%	4	1,25%	4	1,25%	8	2,50%
S4/7	0	0,00%	0	0,00%	3	0,94%	1	0,31%	4	1,25%
P2/7	0	0,00%	2	0,63%	5	1,56%	4	1,25%	11	3,44%
S2/7	0	0,00%	0	0,00%	1	0,31%	1	0,31%	2	0,63%
Sub-total	0	0,00%	2	0,63%	13	4,06%	10	3,13%	25	7,81%
P4/14	0	0,00%	0	0,00%	4	1,25%	3	0,94%	7	2,19%
S4/14	0	0,00%	0	0,00%	4	1,25%	2	0,63%	6	1,88%
P2/14	0	0,00%	2	0,63%	1	0,31%	3	0,94%	6	1,88%
S2/14	0	0,00%	0	0,00%	3	0,94%	2	0,63%	5	1,56%
Sub-total	0	0,00%	2	0,63%	12	3,75%	10	3,13%	24	7,50%
P4/28	0	0,00%	0	0,00%	1	0,31%	5	1,56%	6	1,88%
S4/28	0	0,00%	0	0,00%	2	0,63%	4	1,25%	6	1,88%
P2/28	0	0,00%	1	0,31%	5	1,56%	4	1,25%	10	3,13%
S2/28	0	0,00%	2	0,63%	5	1,56%	0	0,00%	7	2,19%
Sub-total	0	0,00%	3	0,94%	13	4,06%	13	4,06%	29	9,06%
Total	0	0,00%	7	2,19%	52	16,25%	40	12,50%	99	30,94%

%; Percentual sobre o número de ocorrências totais, ao considerar que cada subgrupo é composto por cinco ratos, com quatro órgãos estudados cada, que resulta 20 ocorrências cada, em uma amostra composta por 320 órgãos estudados.

P2/1 X P2/7 → p=0,0238
P4/28 X S2/28 → p=0,0040
S4/28 X S2/28 → p=0,0238
P4/28 X S2/28 → p=0,0239

Tabela 4 - Presença de células gigantes, células epitelióides, proliferação fibroblástica e vascular no fígado, baço, pulmões e rins com 1, 7, 14 e 28 dias

Grupo/dia	CG	%	CE	%	G	%	F	%	VS	%	total	%
P4/1	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	3	0,94%	5	1,56%	8	2,50%
S4/1	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	0,63%	4	1,25%	6	1,88%
P2/1	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	5	1,56%	5	1,56%	10	3,13%
S2/1	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	6	1,88%	4	1,25%	10	3,13%
Sub-total	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	16	5,00%	18	5,63%	34	10,63%
P4/7	0	0,00%	1	0,31%	1	0,31%	8	2,50%	1	0,31%	10	3,13%
S4/7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	4	1,25%	1	0,31%	5	1,56%
P2/7	9	2,81%	1	0,31%	9	2,81%	11	3,44%	10	3,13%	40	12,50%
S2/7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	0,63%	1	0,31%	3	0,94%
Sub-total	9	2,81%	2	0,63%	10	3,13%	25	7,81%	13	4,06%	58	18,13%
P4/14	4	1,25%	1	0,31%	4	1,25%	7	2,19%	3	0,94%	19	5,94%
S4/14	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	5	1,56%	3	0,94%	8	2,50%
P2/14	3	0,94%	1	0,31%	3	0,94%	6	1,88%	2	0,63%	15	4,69%
S2/14	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	0,63%	4	1,25%	6	1,88%
Sub-total	7	2,19%	2	0,63%	7	2,19%	20	6,25%	12	3,75%	48	15,00%
P4/28	3	0,94%	2	0,63%	3	0,94%	7	2,19%	2	0,63%	17	5,31%
S4/28	1	0,31%	1	0,31%	1	0,31%	3	0,94%	4	1,25%	10	3,13%
P2/28	3	0,94%	0	0,00%	3	0,94%	9	2,81%	7	2,19%	22	6,88%
S2/28	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	6	1,88%	3	0,94%	9	2,81%
Sub-total	7	2,19%	3	0,94%	7	2,19%	25	7,81%	16	5,00%	58	18,13%
Total	23	7,19%	7	2,19%	24	7,50%	86	26,88%	59	18,44%	198	61,88%

CG= Células gigantes; CE=Células epitelióides; F= Fibroblastos; VS= Vasos sanguíneos.
 %: Percentual sobre o número de ocorrências totais, ao considerar que cada subgrupo é composto por cinco ratos, com quatro órgãos estudados cada, que resulta 20 ocorrências cada, em uma amostra composta por 320 órgãos estudados.

P4/1 X P4/14 → p= 0,0530	P4/1 X P4/28 → p= 0,0530	P4/7 X S2/7 → p= 0,0324	P4/1 X P4/28 → p= 0,0236
P4/1 X P4/28 → p= 0,0236	P4/28 X P2/28 → p= 0,0530	S4/7 X P2/7 → p= 0,0242	P4/14 X P4/28 → p= 0,0530
P4/7 X P4/14 → p= 0,0530	P4/28 X S2/28 → p= 0,0530	P2/7 X S2/7 → p= 0,0029	P4/7 X P2/7 → p= 0,0042
P4/7 X P4/28 → p= 0,0236		P2/1 X P2/7 → p= 0,0527	S4/7 X P2/7 → p= 0,0042
P4/7 X P2/7 → p= 0,0016		S4/28 X P2/28 → p= 0,0412	P2/7 X S2/7 → p= 0,0042
S4/7 X P2/7 → p= 0,0016			P4/28 X S4/28 → p= 0,0530
P2/7 X S2/7 → p= 0,0016			P4/28 X P2/28 → p= 0,0042
P4/14 X S4/14 → p= 0,0530			
P4/14 X S2/14 → p= 0,0530			
P2/1 X P2/7 → p= 0,0016			
P4/28 X S2/28 → p= 0,0236			

4.3.2.3 Proliferação Vascular

Em 59 órgãos estudados, foi constatado aumento da quantidade de vasos sanguíneos no local do processo inflamatório (Fig. 23), em especial nos grupos em que se implantou maior quantidade de PMMA (Tabela 4). Os grupos S2 e S4 também apresentaram proliferação vascular no peritônio de órgãos estudados, embora com menor ocorrência que nos grupos P2 e P4.

4.3.2.4 Microesferas de PMMA

Estruturas esferoidais, de coloração acinzentada, condizentes com micropartículas de PMMA, foram observadas nas regiões pericapsulares de 29 órgãos (9,06%) (Figs. 24 e 25), 18 dos quais retirados dos animais que receberam maior dose de PMMA, cujo aparecimento se deu principalmente no baço (16/5%) e nos rins (8/2,5%). Estas estruturas não foram observadas nos pulmões ou no parênquima dos demais órgãos examinados (Tabela 5).

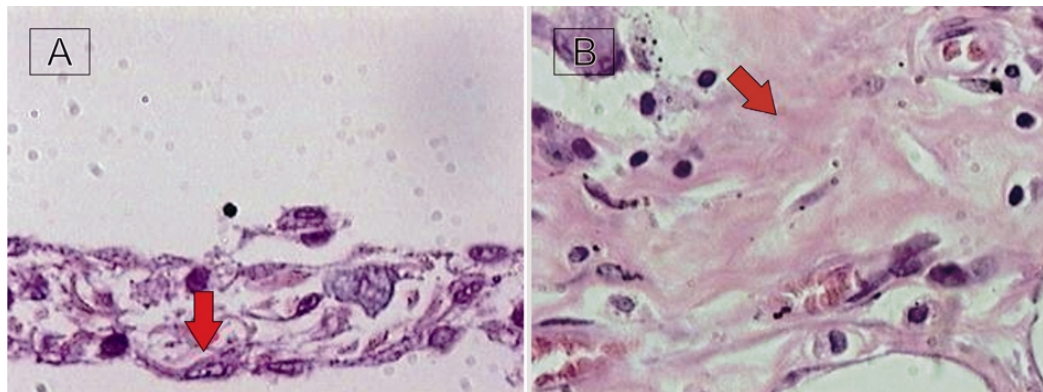


Fig. 22 - Corte histológico de tecido peri-hepático em (A): fibroblastos jovens em um dos ratos do grupo P4/1 (HE: 10X) e em (B): seta indica fibroblasto maduro envolto por colágeno denso e infiltrado inflamatório basicamente linfo-histiocitário em um dos ratos do grupo P4/28 (HE: 10X).

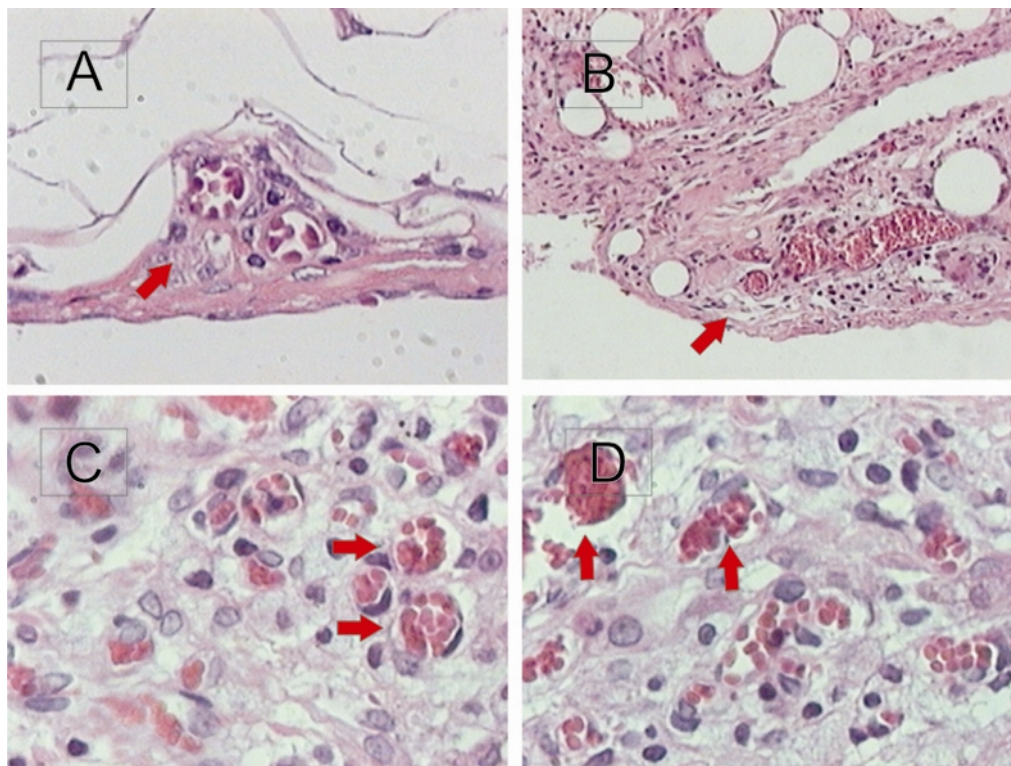


Fig. 23 - (A) Área de hiperemia leve em grupo P2/1 e (B) área com neoformação vascular em grupo P4/28 (HE: 10X) encontradas em tecido perirrenal. (C e D): Tecido esplênico com intensa neoformação vascular após 28 dias de implantação de 2,0 mL de PMMA em um dos ratos estudados (HE: 10X)

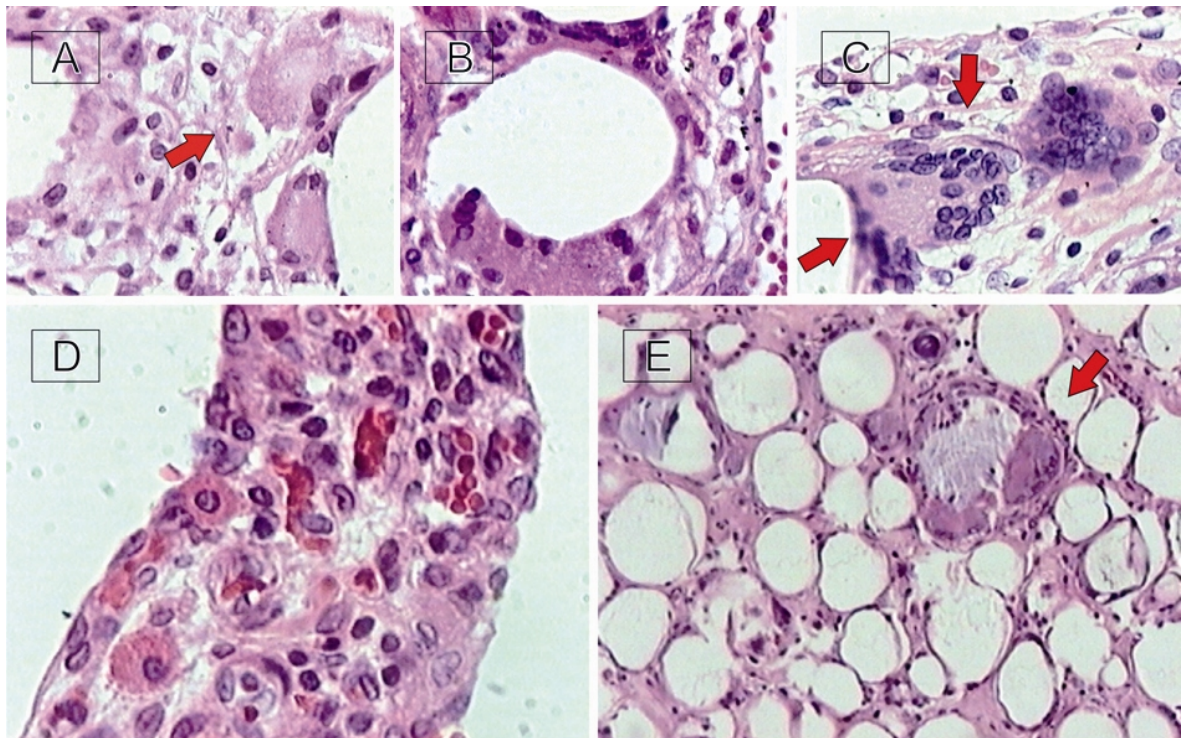


Fig. 24 - Micropartículas de PMMA envoltas por infiltrado linfo-histiocitário (E), com presença de células gigantes tipo Langhans (A, B) e tipo corpo estranho (C, E), neoformação vascular (D) e proliferação fibroblástica (E) com 28 dias de implantação em abdome, visualizadas em região pericapsular do baço (HE: 10X)

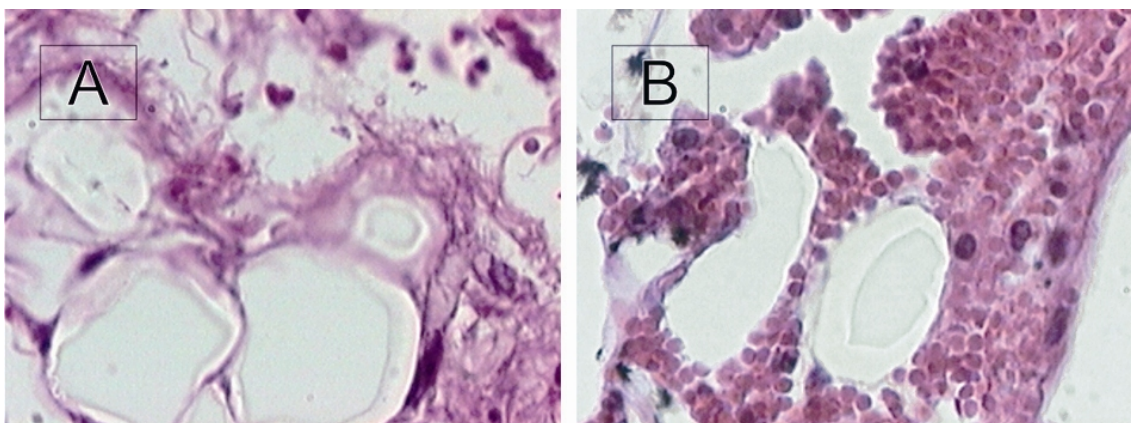


Fig. 25 - Presença de microesferas de PMMA com tamanhos variados na região pericapsular do rim (A) e do fígado (B) (HE: 10X)

Tabela 5 - Encontro de micropartículas de PMMA no peritônio visceral do fígado, do rim e do baço dos animais dos diversos subgrupos

Grupo/dia	Pulmão	%	Fígado	%	Rim	%	Baço	%	total	%
P4/1	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
S4/1	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
P2/1	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
S2/1	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Sub-total	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
P4/7	0	0,00%	0	0,00%	2	0,63%	2	0,63%	4	1,25%
S4/7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
P2/7	0	0,00%	2	0,63%	3	0,94%	3	0,94%	8	2,50%
S2/7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Sub-total	0	0,00%	2	0,63%	5	1,56%	5	1,56%	12	3,75%
P4/14	0	0,00%	0	0,00%	1	0,31%	3	0,94%	4	1,25%
S4/14	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
P2/14	0	0,00%	2	0,63%	1	0,31%	3	0,94%	6	1,88%
S2/14	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Sub-total	0	0,00%	2	0,63%	2	0,63%	6	1,88%	10	3,13%
P4/28	0	0,00%	0	0,00%	1	0,31%	2	0,63%	3	0,94%
S4/28	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
P2/28	0	0,00%	1	0,31%	0	0,00%	3	0,94%	4	1,25%
S2/28	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Sub-total	0	0,00%	1	0,31%	1	0,31%	5	1,56%	7	2,19%
Total	0	0,00%	5	1,56%	8	2,50%	16	5,00%	29	9,06%

S4/7 X P2/7 → p = 0,0238

P2/7 X S2/7 → p = 0,0238

Tabela 6 - Presença de reação granulomatosa tipo corpo estranho nos diferentes grupos com 1, 7, 14 e 28 dias

Grupo	1 d	%	7 d	%	14 d	%	28 d	%	Total	%
P4	0	0,00%	1	0,31%	4	1,25%	3	0,94%	8	2,50%
S4	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,31%	1	0,31%
P2	0	0,00%	6	1,88%	3	1,25%	3	0,94%	12	3,75%
S2	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Total	0	0,00%	7	2,19%	7	2,19%	7	2,19%	21	6,56%

%; Percentual sobre o número de ocorrências totais, ao considerar que cada subgrupo é composto por cinco ratos, com quatro órgãos estudados cada, que resulta 20 ocorrências cada, em uma amostra composta por 320 órgãos estudados.

P4/1 X P4/14 → p = 0,0220
P4/1 X P4/28 → p = 0,0409
P4/7 x P2/7 → p = 0,0283
S4/7 X P2/7 → p = 0,02834
S4/7 x P2/7 → p = 0,0067
P2/7 X S2/7 → p = 0,0067
P4/14 X S4/14 → p = 0,0220
P4/14 x S2/14 → p = 0,0220
S4/14 X P2/14 → p = 0,0409
P2/14 X S2/14 → p = 0,0409
P2/1 X P2/7 → p = 0,0067
P2/1 X P2/14 → p = 0,0409
P2/1 X P2/28 → p = 0,0409
P4/28 X S2/28 → p = 0,0409

5. DISCUSSÃO

O uso de PMMA para preenchimentos dérmicos aumenta de maneira significativa no Brasil, assim como o relato de complicações descritas inerentes ao seu uso ^(56,60,62,85,88,89).

Contudo, a quantidade de estudos e publicações sobre esta substância, como preenchedor dérmico, não acompanha a velocidade de sua popularização em todo mundo.

5.1 ESCOLHA DO ANIMAL

O rato é espécie convencional de laboratório. Apresenta características como viver em ambiente totalmente artificial e consumir dieta padronizada. Entre as vantagens, encontram-se a fácil manutenção, observação, opção de se trabalhar com maior número de animais, os quais possuem ciclos vitais curtos, e a possibilidade de padronização genética. Outro argumento é o fato de existir grande quantidade de informações a respeito da anatomia e da fisiologia disponíveis na literatura.

Lemperle *et al.* (1991) são os primeiros a realizar estudo experimental em ratos, com a utilização do PMMA em implantes cutâneos ⁽⁵³⁾.

5.2 ESCOLHA DO PREENCHEDOR

As microesferas de PMMA utilizadas neste estudo possuem as características do implante cutâneo ideal, segundo Lemperle *et al.* (1991), ao serem avaliadas até quatro semanas. São de fácil obtenção, custo acessível, quimicamente inertes, asseguram consistência física igual ao do tecido não tratado, e possuem longa duração ⁽⁵³⁾.

O PMMA utilizado neste estudo possui microesferas em média de 32 μm de diâmetro, o que reduz as chances de fagocitose. Estudos anteriores mostram que microesferas com diâmetros inferiores a 15 μm são passíveis de fagocitose e que as impurezas na superfície das microesferas estão relacionadas a reações inflamatórias exacerbadas. Logo, é importante que se tenha um controle rigoroso de qualidade das substâncias de PMMA utilizadas no Brasil ⁽²⁰⁾.

5.3 ESCOLHA DA TÉCNICA DE IMPLANTAÇÃO

Lemperle *et al.* (2004) descrevem três mecanismos pelos quais as microesferas de PMMA podem migrar:

- Via hematogênica – injeção inadvertida em algum vaso de maior calibre. O local mais provável do destino final são os capilares pulmonares.

- Via linfática – injeção dentro dos vasos linfáticos mais calibrosos.

Os linfonodos regionais e os pulmões são os órgãos mais atingidos.

Essas duas vias, quando atingidas de forma direta pelo produto, podem servir de argumento para a presença de microesferas nos linfáticos e em vísceras como o pulmão ou quaisquer órgãos que possuam a função de filtração sanguínea ou linfática ⁽⁶²⁾.

- Via fagocitose – microesferas de PMMA fagocitadas pelos macrófagos podem ser absorvidas no local do implante, que migram depois para linfonodos regionais.

Em estudo comparativo entre Zyderm[®] (colágenos) e Artecoll[®] aplicados em cobaias, mostram que o produto é passível de fagocitose e degradação, além de provocar resposta inflamatória local aumentada e sinais de imunogenicidade das partículas de PMMA. Nesse estudo, as cobaias apresentam ainda eliminação transepitelial do produto, após aplicação intradérmica ⁽⁶⁶⁾.

O peritônio, por sua grande capacidade de absorção, é alvo de estudos de avaliação de ação de substâncias nos órgãos cavitários. Na elaboração deste estudo, a proposta inicial é avaliar a possibilidade de migração do PMMA administrado na cavidade peritoneal livre para fígado, baço, pulmões e rins ^(5,6,21,43,44,100).

O estudo detecta a presença de micropartículas de PMMA em 29 órgãos dos 80 ratos estudados. Dezesesseis animais (5%) apresentam alterações perisplênicas, tais como a presença de material acinzentado compatível com PMMA. O fato das micropartículas de PMMA serem encontradas apenas na região pericapsular e não no parênquima dos órgãos estudados, indica que não há migração do produto e sim deposição por contiguidade.

Em nenhum dos pulmões deste estudo visualiza-se micropartículas de PMMA. O mecanismo de absorção peritoneal ocorre por meio da absorção linfática, através de orifícios dos linfáticos chamados “stomata”, que se localizam entre as bordas contíguas das células mesoteliais peritoneais. O material absorvido pelos “stomata” é drenado para linfáticos terminais que se situam na superfície peritoneal do diafragma chamada “lacunae”. Da “lacunae” o material é então transportado ao sistema venoso, por meio do ducto torácico principal ^(5,6,100).

Nesse caso, os linfonodos locais e os pulmões são os destinos finais mais prováveis. No entanto, isto não se observa nos pulmões.

Ao considerar estas informações, é possível levantar hipóteses para explicar o fato de não se observar microesferas de PMMA no parênquima dos órgãos estudados:

- O PMMA pode ter sido fagocitado por macrófagos peritoneais;

- As micropartículas de PMMA podem não ter sido absorvidas, devido ao seu diâmetro, maior que a do “stomata”.

5.4 INFUSÃO DE DIFERENTES VOLUMES DE PMMA (0,4 mL e 2,0 mL)

Pelo fato de não existir estudos confiáveis em relação ao uso de grandes volumes de PMMA, é proposto, de modo inovador, a injeção, na cavidade peritoneal, de 0,4 mL e 2,0 mL de PMMA. Supostamente, o volume injetado, cinco vezes maior, pode aumentar as chances de migração para os órgãos estudados, bem como produzir alterações teciduais mais intensas. No entanto, tais suposições não se mostram possíveis e são discutidas a seguir.

5.5 ASPECTOS MICROSCÓPICOS NO PERITÔNIO VISCERAL DOS ÓRGÃOS

5.5.1 Tipo e intensidade da reação inflamatória

As alterações inflamatórias peritoneais encontradas nos dois grupos (P2 e P4) em que se implanta PMMA são semelhantes às descritas na literatura por Christensen *et al.* (2005) ⁽²²⁾.

A reação inflamatória induzida pelos implantes de PMMA após intervalos que variam entre um a nove meses, em trabalho conduzido por Lemperle *et al.* (2004), é de moderada intensidade com presença de macrófagos, células gigantes tipo corpo estranho e tecido conjuntivo neoformado. As alterações que são observadas no presente experimento até 28 dias, são parcialmente destoantes do descrito acima ^(60,62,73). Isto porque, na maioria dos grupos estudados, o infiltrado predominante é de leve intensidade. No entanto, a presença dos tipos celulares são coincidentes. Tal fato pode ser explicado pela diferença de critérios adotados na quantificação do infiltrado inflamatório.

Os neutrófilos são as primeiras células a migrarem para o local do implante e são encontrados em maior quantidade nos primeiros grupos estudados (1° e 7° dia). Segundo a literatura, o pico de infiltração de neutrófilos ocorre nas primeiras 24 horas e uma vez presente no local do implante, tais células desempenham as seguintes funções: amplificam a resposta inflamatória, auxiliam no controle de infecções, por meio da fagocitose de bactérias e produção de substâncias bactericidas e participam da produção de elastases e collagenases.

Após 72 horas, cessa a migração de neutrófilos e os macrófagos passam a acumular no local do implante, o que o torna o tipo dominante de célula, o que coincide com os resultados encontrados neste estudo ⁽⁵³⁾.

Os macrófagos parecem ser o tipo celular individualmente mais importante na reparação tecidual e respondem especificamente a

substâncias quimiotáticas tais como: fragmentos de colágeno, elastina, fibronectina, trombina, fator transformador do crescimento beta (TGF β) etc., e são responsáveis pela produção de fatores de crescimento e mediação da transição da fase inflamatória para a fase de neoformação tecidual. Os macrófagos liberam fatores de crescimento como interleucina 1 (IL1), fator transformador do crescimento beta e alfa (TGF β /TGF α), fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), entre outros, essenciais à iniciação e propagação da deposição de tecido conjuntivo neoformado, que deverá se seguir. O fator transformador alfa e fator de crescimento para fibroblastos básico (bFGF) estimulam a produção de matriz pelos fibroblastos e a neoangiogênese pelas células endoteliais ⁽⁵³⁾. Nesse estudo, os cortes histológicos evidenciam que os macrófagos, por serem muito menores que as micropartículas, são incapazes de promover sua fagocitose, por isso se reúnem em gigantócitos que englobam esfera por esfera no fim da segunda semana.

Os linfócitos migram para o local do implante juntamente com os macrófagos ⁽⁵³⁾, mas encontram-se em menor número neste estudo (25/7,81%).

As células gigantes multinucleadas podem ser de vários tipos: Langhans, tipo corpo estranho, Touton etc. São formadas por coalescência e fusão de macrófagos. Podem medir entre 40 a 50 μ m e conter dezenas de núcleos. Juntamente com outros elementos celulares como células epitelióides, leucócitos e fibroblastos, as células gigantes multinucleadas

participam com frequência do processo inflamatório granulomatoso ⁽⁵³⁾. Células gigantes foram observadas no 7º, 14º e 28º dias nos grupos P2 e P4, sem haver diferenças significativas. McClelland *et al.* comentam que as células gigantes estão sempre presentes ao se tratar de microimplantes de PMMA ⁽⁶⁶⁾. Lemperle, Charrier e Lemperle relatam a ocorrência de reação de hipersensibilidade com necrose local e formação de granulomas após a implantação, quando o veículo usado é o colágeno (Artecoll®) ⁽⁵³⁾. No entanto, o veículo utilizado neste trabalho (hidroxietilcelulose) não contém proteína de origem animal, o que pode reduzir a formação deste tipo de reação celular. Riesberger *et al.* observam o aparecimento de granulomas de corpo estranho mesmo após seis anos da implantação subcutânea de PMMA ⁽⁸⁴⁾. Não é possível realizar esta análise neste estudo já que o tempo maior de observação histológica foi de 28 dias.

5.5.2 Proliferação fibroblástica e micropartículas

Neste estudo, observa-se, já no 1º dia, em todos os grupos, a presença de fibroblastos jovens próximos ao local do implante de PMMA. Ao final de uma semana, nos grupos P2 e P4, esse tipo celular organizou-se em aspecto capsular, ao envolver toda a área correspondente ao implante. O encapsulamento individual de todas as esferas é observado nos cortes histológicos de 28 dias. Estes achados ocorrem em ambos os grupos (P2 e P4) e coincidem com o que é descrito por Zimmerman e Clerici, onde o

implante necessita de período superior a um mês para estar completamente organizado ⁽¹⁰⁴⁾.

A proliferação fibroblástica é decorrente tanto da permanência do processo inflamatório, pela presença de mediadores inflamatórios e de substâncias tóxicas produzidas nos tecidos (proteases, metabólitos do oxigênio etc.), como da entrada de células como os linfócitos, que acabam por levar à lesão tissular progressiva ⁽¹⁰⁴⁾. Os achados histológicos deste estudo mostram proliferação fibroblástica semelhante na maioria dos grupos.

Alster e West (2000) mencionam que o tempo necessário para reabsorção do gel de hidroxietilcelulose, quando utilizado como veículo, é inferior a duas semanas. Por ser hidrofílico, é provável que o gel seja reabsorvido mais rapidamente que o colóide. A rápida reabsorção explicaria a proximidade entre as microesferas que se observa nas três primeiras etapas do experimento. A aproximação excessiva das esferas pode dificultar a chegada do infiltrado inflamatório ao centro da área implantada. A tendência é que o colágeno, passadas as 12 semanas, continue sofrendo alterações no sentido de tornar-se mais denso e mais resistente. Ao atingir um grau de maturação plena, chega-se a uma fase de estabilização da formação de colágeno e do processo inflamatório ⁽⁷⁾.

5.5.3 Proliferação Vascular

A proliferação de vasos sanguíneos, chamada de neoangiogênese, é fundamental para o restauro da circulação sanguínea no local implantado. O principal estímulo para essa angiogênese é a hipóxia relativa que surge logo após a implantação ⁽⁷⁾.

Segundo Allen (1992), a presença física das microesferas de PMMA estimula a neovascularização, pois induz um estímulo inflamatório (reação tipo corpo estranho) ao envolver monócitos, histiócitos e fibroblastos ⁽⁶⁾.

Alguns fatores de crescimento aceleram a proliferação dos vasos sanguíneos, tais como o FGF ou o VEGF (fator de crescimento endotelial), que são secretados principalmente pelos macrófagos ⁽⁶⁾. O predomínio de macrófagos no infiltrado inflamatório dos grupos P2 e P4 pode ser o fator estimulante do aumento do número de vasos sanguíneos no local em que se encontram as micropartículas.

Neste estudo, observam-se muitas alterações teciduais por causa da presença de micropartículas na região pericapsular dos órgãos estudados, que se assemelham às descritas na literatura em outros sítios de implantação, tais como: pele, subcutâneos, músculos etc. Apesar da via intraperitoneal não ser habitual, espera-se que esse trabalho instigue a curiosidade daqueles que utilizam o material em análise, ao contribuir para que novas pesquisas experimentais surjam para o entendimento científico do comportamento in vivo dos implantes de PMMA disponíveis no Brasil.

A ocorrência de infiltrado inflamatório nos subgrupos, nos quais foram administrados soro fisiológico, pode ser explicada pelo próprio trauma intraperitoneal decorrente da ação cirúrgica ou pela presença dos fios de sutura utilizados na laparorráfia. Tais fatores, poderiam levar à liberação de uma série de mediadores inflamatórios responsáveis pelos efeitos semelhantes aos encontrados nos subgrupos nos quais foram administrados PMMA, tais como : proliferação fibroblástica, vascular e formação de reação inflamatória granulomatosa tipo corpo estranho. Outra explicação, seria o número reduzido de amostras em cada subgrupo, limitando o poder de conclusão deste trabalho. Novos estudos experimentais, talvez com um número maior de amostras, avaliariam melhor as divergências apresentadas.

6. CONCLUSÃO

Constata-se que não houve migração de PMMA para o parênquima do fígado, do baço, dos pulmões e dos rins, após a administração intraperitoneal, em ratos. As micropartículas alojaram-se principalmente na região pericapsular destes órgãos. Nos locais do implante, as alterações teciduais encontradas correspondem às descritas na literatura em outros sítios de implantação, sem haver diferenças em função da quantidade de material administrado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ¹

¹ ABNT 2002

1. ACURSIO, F.A.; CESAR, C.C.; GUIMARÃES, M.D. Health care utilization and survival among patients with AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cadernos de Saúde Publica*, n.4, p.811-820, 1998.
2. ACURSIO, F.A.; GUIMARÃES, M.D. Use of health sevice and progression of AIDS in persons with HIV infection in Belo Horizonte (Minas Gerais), Brasil. *Revista Panam en Salud Publica*, v. 4, p. 331-340, 1998.
3. Aids.gov.br [Homepage na internet]. Vidda/SP GP. Lipodistrofia: saiba como prevenir e tratar. 1999-2007. Disponível em: www.aids.gov.br/lipodistrofia.asp/, acesso em 1 de outubro 2007.
4. ALCALAY, J.; ALKALAY, R.; GAT, A.; YORAV, S. Late-onset granulomatous reaction to Artercoll. *Dermatology Surgic.*, v. 29, n.8, p.859-862, 2003.
5. ALLEN, L.; VOGT, E. A mechanism of lymphatic absorption from serous cavities. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 119, p. 776-782, 1937.
6. ALLEN, O. Response to subdermal implantation of textured microimplants in humans. *Aesth. Plast. Surg.*, v.16, p. 227-230, 1992.
7. ALSTER, T.S.; WEST, T.B. Human-derived and new synthetic injectable materials for softtissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.*, 105 (7): 2515-25, discussion 26-8, 2000.
8. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. ASTM – F 451-99a: Standard Specifications for Acrylic Bone Cement. New York, 1999.
9. ANDERSON, G.B.; BEERNINK, K.J.; THORNTON, R.L.; EMANUEL, M.A. Hydrogen-induced platelets in disordered silicon. *Solid State Communications*. Summer, n. 99, v.(6), p. 421-431,1996.

10. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO 5833: Implantes para cirurgia – Cimentos de resina acrílica, Segunda Edição. Rio de Janeiro, 2004.
11. BERGERET-GALLEY, C.; LATOUCHE, X.; ILLOUZ, Y.G. The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery: DermaLive and DermaDeep. *Aesthetic Plast. Surg.*, v.25, p.249-255, 2001.
12. BRODER, K.W.; COHEN, S.R. An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast. Reconstr. Surg.*, v. 118 (Suppl 3), p. 7-14, 2006.
13. BUCHHOLZ, H.W.; ENGELBRECHT, H. Über die Depotwirkung einiger Antibiotika bei Vermischung unter den Kunstharz Palacos. *Chirurg* 41: 511-515, 1970.
14. CAPELLA, N.M. Aplicação de polimetilmetacrilato em prega vocal de cão: Pesquisa experimental. XXIII Congresso Brasileiro de Cirurgia, Rio de Janeiro-RJ, 1999.
15. CARRUTHERS, J.D.; CARRUTHERS, A. Facial sculpting and tissue augmentation. *Dermatology Surgical.*, v. 31, p. 1604-1612, 2005.
16. CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, A.J.D. Polymethylmethacrylate microspheres / collagen as a tissue augmenting agent: personal experience over 5 years. *Dermatology Surgical*, v.31, p.1561-1564, 2005.
17. CHANRLEY, J. Acrylic cement in orthopaedic surgery. Edinburgh and London, E & S Livingstone, 1970.
18. CHOEFI, M., LANGLAIS, F. O cimento ortopédico associado à vancomicina: comportamento mecânico e difusão do antibiótico. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v.29: p.363-370, 1994.
19. COHEN, S.R.; BERNER, C.F.; BUSO, M.; GLEASON, M.C.; HAMILTON, D.; HOLMES, R.E. et al. ArteFill: a long-lasting injectable wrinkle filler material-summary of the U.S. Food and Drug Administration trials and a progress report on 4-to 5-year outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.*, v.18 (Suppl 3), p. 64-76, 2006.

20. COHEN, S.R.; HOLMES, R.E. Artecoll: a long-lasting injectable wrinkle filler material: Report of a controlled, randomized, multicenter clinical trial of 251 subjects. *Plast. Reconstr. Surg.*, v.114 (4), p. 964-76; discussion 77-9, 2004.
21. COURTICE, F.C.; MORRIS, B. The effect of diaphragmatic movement on the absorption of protein and red cells from the pleural cavity. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, v.31.p.227-238, 1953
22. CHRISTENSEN, L., BREITING, V., JANSSEN, M., VUUST, J., HOGDALL, E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plastic Surgical*, v.29, p.34-48, 2005.
23. DUDENEY, I.H.; LIEBERMAN, M. K.; REINHARDT, M.H. Kyphoplast in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 20, p. 2382-2387, 2002.
24. DURANTI, F.; SALTI, G.; BOVANI, B. et al. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol. Surg.*, v. 24, p.1317, 1998.
25. ELSON, M.L. Soft tissue augmentation techniques. Update on available materials. *Cosmetic Dermatology*, v.12, p.13,1999.
26. ERSEK, R.A. Bioplastique a New Biphasic Polymer for Minimally Invasive Injection Implantation. *Aest. Plast. Surg.*, v.16, p.59-65, 1992.
27. FERETIS, C.; BENAKIS, P.; DIMOPOULOS, C.; DAILIANAS, A.; FILALITHIS, F., STAMOU, K.M.; MANOURAS, A.; APOSTOLIDIS, N. Endoscopic implantation of Plexigas (PMMA) microspheres for the treatment of GERD. *Gastrointest. Endosc.*, v.53, n.4, p.541-545, 2001.
28. GARFIN, S.R.; YUAN, H. A; REILEY, M.A. New technologies in Spine: Kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine*, v. 26, n.14, p. 1511-1515, 2001.

29. GELB, H.; SCHUMACHER, H.R.; CUCKLER, J.; DUCHEYNE, P.; BABER, D.G. In vivo inflammatory response to polymethylmethacrylate particulate debris: effect of size, morphology and surface area. *J. Orthop. Res.*, v.12, p. 83-92, 1994.
30. GELFER, A.; CARRUTHERS, A.; CARRUTHERS, J.; JANG, F.; BERNSTEIN, S.C. The natural history of polymethylmethacrylate microspheres granulomas. *Dermatology Surgery*, p. 33, v.5, p. 614-620, 2007.
31. GLANT, T.T. Human monocyte response to particulate biomaterials generated in vivo and in vitro. *J. Orthop. Res.*, v.13, p.792-801, 1995.
32. GONELLA, H.A. Avaliação da utilização do polimetilmetacrilato na correção das lipodistrofias faciais associadas á terapia anti-retroviral em pacientes HIV positivos. *Revista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica*, v.22, n.1, p.24-9, 2007.
33. GONZALEZ, O.; SMITH, R.L.; GOODMAN, S.B. Effect of size, concentration, surface area and volume of polymethylmethacrylate particles on human macrophages in vitro. *J Biomed Mater Res.*, v.30, p.463-473, 1996.
34. GOTTFRIED, L.; GAUTHIER-HAZAN, N.; LEMPERLE, M. PMMA-microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *J Aesthetic Plastic Surgery*, v.22, n.5, p.356-365, 1998.
35. GRASSI, S.A.; LOTIERZO, H.P.; GEMPERLI, R.; MORAIS, B.J.; ISHIDA, L.C.; PINTO GIMEZEZ, R.; MENEZES, J. FERREIRA, M.C. Complications after polymethylmethacrylate injections: Report of 32 cases. *Plastic and Reconstructive surgery*, v.121, n.5, p. 1811-1820, 2008.
36. HABOUSH, E.J. Commentary on a new operation for arthroplasty of the hip based on biomechanics, photoelasticity, fast-setting dental acrylic, and other considerations. 1953. *Bull Hosp. Jt. Dis.*, v. 55, n. 2, p. 95-111, 1996.
37. HANEKE, E. Polymethyl methacrylate microspheres in collagen. *Semin. Cutan. Medical Surgery*, v. 23, p. 227-232, 2004.

-
38. HANKE, C.W.; HINGLEY, H.R.; JOLIVETTE, D.M., et al. Abscess formation and local necrosis after treatment with Zyderm or Zyplast collagen implant. *J Am. Acad. Dermatol.*, v. 25, p.319, 1991.
 39. HERTZOG D. Paris Artecoll: history, composition and histological aspects: injection technique, comparison with other products. *Journal Medical Estética et Cirurgia*, v. 24, n.96, p.253-257, 1997.
 40. HIGASHI, N.; SHIBA, H.; NIWA, M. Thermal degradation of poly (methy1methacrylate). 3. Polymer withhead-to-head linkages. *Macromolecules*, v. 22, p. 4652-4654, 1989.
 41. HOFFMANN, C.; SCHLLER-PETROVIC, S.; SOYER, H.P.; KERL, H. Adverse reactions after lip augmentation with permanent biologically inert implant materials. *J Am Acad Dermatol.*, v.40, n.1, p.100-2, 1999.
 42. Iowa University Guideline. Anesthesia and Analgesia of Laboratory Animals. Disponível em:
[http://research.uiowa.edu/animal/index.php?get=aa regimens rats](http://research.uiowa.edu/animal/index.php?get=aa%20regimens%20rats)>, acesso em 20 de março 2008.
 43. JACOBI, C.A.; ORDEMANN, J.; BOHM, B.; ZIEREN, H.U.; VOLK, H.D.; BAUHOFFER, A.; HALLE, E.; MULLER, J.M. Does laparoscopy increase bacteremia and endotoxemia in a peritonitis model. *Surg. Endosc.*, New York, v.11, p. 235-238, 1997.
 44. JACOBI, C.A.; ORDEMANN, J.; BOHM, B.; ZIEREN, H.U.; VOLK, H.D.; BAUHOFFER, A.; HALLE, E.; MULLER, J.M. Increases systemic inflammation after laparotomy vs laparoscopy in a animal model of peritonitis. *Arch. Surg.*, Chicago, v. 133, p.258-262, 1998.
 45. JONES, D. Approaches to treatment of HIV facial lipoatrophy. *Skin Therapy Letter*, v.10, p 5-7, 2005.
 46. JONES, D. HIV facial lipoatrophy: causes and treatment options. *Dermatology Surgical*, v.31, p. 1519-1529, 2005.
 47. KAMINER, M.S.; KRAUSS, M.C. Filler substances in the treatment of facial aging. *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*, v.15, p.301-303, 1998.

48. KESSELS, R.; SANTACHÈ, P. Commentary on LEMPERLE, G.; GAUTHIER-HAZAN, N.; LEMPERLE, M. PMMA-microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *Aesthetic Plast. Surg.*, v.24, p. 73, 2000.
49. KLEIN, A.W.; ELSON, M.L. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg.* v. 26, n.12, p. 1096-105, 2000.
50. KLEIN, A. Tissue augmentation in clinical practice: injectable bovine collagen. New York, NY: Marcel Dekker; 1998. v. 2, p.125-144.
51. KRAUSS, M.C. Recent advances in soft tissue augmentation. *Semin. Curtan. Med. Surg.*, v.18, n.2, p. 119-28, 1999.
52. LASKIN, D.M.; ROBINSON, I.B.; WEINMANN, J.P. Experimental production of sarcomas by methyl methacrylate implants. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, v. 87, p.329-32, 1954.
53. LEMPERLE, G.; OTT, H.; CHARRIER, U.; HECKER, J.; LEMPERLE, M. PMMA microspheres for intradermal implantation: Part I. Animal research. *Ann. Plast. Surg.*, v. 26, p.57-63, 1991.
54. LEMPERLE, G.; ALSOUFI, A. Treatment of wrinkles by Artecoll implant and resurfacing with the CO₂ laser. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* v. 113, p.1128-34, 1996.
55. LEMPERLE, G.; GAUTHIER-HAZAN, N.; LEMPERLE, M. PMMA microspheres (Artecoll) for skin and soft-tissue augmentation. Part II: Clinical investigations. *Plast. Reconstr. Surg.*, v.96, n.3, p.627-34, 1995.
56. LEMPERLE, G.; GAUTHIER-HAZAN, N.; LEMPERLE, M. PMMA-microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg.*, v.22, p.356-365, 1998.
57. LEMPERLE, G.; KIND, P. Biocompatibility of Artecoll. *Plast Reconstr Surg.*, v. 103, n.1, p.338-40, 1999.

58. LEMPERLE, G.; LARSON, F. Reply to KESSELS, R.; SantachèAQ13 P. Commentary on Lemperle, G.; Gauthier-Hazan, N.; Lemperle, M. PMMA-microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg*, v.24, p.74-75, 2000.
59. LEMPERLE, G.; ROMANO, J.J.; BUSSO, M. Soft tissue augmantation with Artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications. *Dermatol Surg*. v.29, n.6, p. 573-87; discussion 87, 2003.
60. LEMPERLE, G.; MORTHENN, V.; CHARRIER, U. Human histology and of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast. Surg.*, v. 27, n.5, p.354-66; discussion 67, 2003.56.
61. LEMPERLE, G. Reported side effects of Artecoll. Disponível em <<http://216.239.33.100/search?q=cac...artecoll,+granuloma&hl=en&hl=en&ie=UTF-8>>, acesso em 25 de fevereiro 2003.
62. LEMPERLE, G.; MORHENN, V.B.; PESTONJAMASP, V.; GALLO, R.L. Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice. *Plast. Reconstruction Surgery.*, v.113, p.1380-1390, 2004.
63. LEMPERLE, G.; DE FAZIO, S.; NICOLAU, P. ArteFill: a third-generation permanent dermal filler and tissue stimulator. *Clin. Plast. Surg.*, v.33(4), p.551-65, 2006.
64. MANNA, F.; DENTINI, M.; DESIDERI, O.; DE PITA, O.; MORILLA, E.; MARAS, B. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivates of hyaluronic acid (Hyalafarm® from Rooster combs and Restylane® from Streptococcus) used for soft tissue augmentation. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*; v.13, p.183-92, 1999.
65. MARCONCINI, J.M. Avaliação da qualidade dos cimentos ósseos encontrados no mercado nacional. Projeto de Iniciação Científica – Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, 1996.

-
66. MCCLELLAND, M.; EGBERT, B.; HANKO, V.; BERG, R.A.; DELUSTRO, F. Evaluation of Artecoll polymethylmethacrylate implante for soft-tissue augmentation: biocompatibility and chemical characterization. *Plast. Reconstr. Surg.*, v.100, n.6, p.1466-74, 1997.
 67. MENDES, R. Estudo experimental comparativo dos cimentos ósseo nacionais [Tese-Doutorado]. Pontifica Universidade Católica do Rio de Janeiro; 2006.
 68. Metacril.com.br [Homepage na Internet]. Nutricel Ind. e Com Ltda. Disponível em [http:// www.metacril.com.br](http://www.metacril.com.br), acesso em 1 de outubro 2007.
 69. MICHEELS, P. A propos de l'acide hyaluronique injectable. *J. Méd. Esth. et Chir. Derm.*, v.25; n. 103, p. 175-178, 1999.
 70. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Tratamento Lipoatrofia facial em pacientes portadores de HIV/AIDS com polimetilmetacrilato (PMMA). Brasília: Programa Nacional de DST/Aids, 2005.
 71. MLADICK, RA. Twelve months of experience with boiplastique. *Aesth. Plast. Surg.*, v.16, p. 133-140, 1985.
 72. MOOK, D. Anesthetic management of rodents and rabbits. Disponível em [http://web.msm.edu/clar/ AnestheticMgmtRodentsRabbits.pdf](http://web.msm.edu/clar/AnestheticMgmtRodentsRabbits.pdf), acesso em 20 de março 2008.
 73. MORHENN, V.B.; LEMPERLE, G.; GALLO, R.L. Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. *Dermatol. Surg.*, v.28, n.6, p.484-90, 2002.
 74. NACUL, A.M.; NACUL, M.P.; NACUL, A.P. Dois anos de experiência na correção de contornos de tecidos moles com micropartículas sólidas injetáveis. *Revista da SBPC*, v.10 (3), p.15-21, 1995.
 75. NÁCUL, A.M; NÁCUL, A.P.; GRECA DE BORN, A. Bioplastique as a complement in conventional plastic surgery. *Aest. Plast. Surg.*, v.6, p.444-50, 1998.

-
76. NÁCUL, A.M. Contour of the lower third of the face using na intramusculary injectable implant. *Aesthetic Plast. Surg.* v.29, n.4, p. 222-9, 2005.
 77. NIECHAJEV, I. Lip enhancement: surgical alternatives and histologic aspects. *Plast. Reconstr. Surg.*, v. 105, n.3, p. 1173-83; discussion 84-7, 2000.
 78. PANDE, M.V.; SPALTON, D.J.; MARSHALL, J. In vivo human lens epithelial cell proliferation on the anterior surface of PMMA intraocular lenses. *British Journal of Ophthalmology*, v. 80, n(5), p. 469-474, 1996.
 79. PHADKE, R.V.; VENKATESH, S.K.; KUMAR, S.; TANDON, V.; PANDEY, R.; TYAGI, I.; JAIN, V.K.; CHHABRA, D.K. Embolization of cranial/spinal tumours and vascular malformations with hidrogel microspheres. An experience of 69 cases. *Acta Radiologia*, v.1, p. 15-20, 2002.
 80. PAVLINEC, J.; LAZAIR, M.; CSOMOROVSI, K. Thermal degradation of multilayermethacrylate-acrylate particle-bead polymer powders and melts. *Polymer Degradation and Stability*, v.55, p.65-71, 1997.
 81. POLLACK, S. Some new injectable dermal filler materials: Hylaform, Restylane, and Artecoll. *J. Cutan. Med. Surg.*, v.3, n.4, p.S27-S35, 1999.
 82. Princípios Éticos na Experimentação Animal (1991), Colégio Brasileiro de Experimentação Animal/Cobea. Disponível em: www.cobea.org.br. Acesso 12 de abril 2006.
 83. REDBRAKE, C.; SALLA, S.; BECKER, J.; BIERMANN, H.; REIM, M. Immunological reactions against PMMA lens material Graefes. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmom*, v.231, n.4, p.238-41, 1993.

-
84. REISBERGER, E.M.; LANDTHALER, M.; WEST et al. Foreign body granulomas caused by polymethylmethacrylate microspheres: successful treatment with allopurinol. *Archives of Dermatology*, v.139, p.17-20, 2003.
 85. REQUENA, C.; IZQUIERDO, M.J.; NAVARRO, M.; MARTINEZ, A.; VILATA, J.J.; BOTELLA, R. et al. Adverse reactions to injectable aesthetic microimplants. *Am. J. Dermatopathol.*, v.23, n.3, p. 197-202, 2001.
 86. ROSA, S.C.; MACEDO, J.L.S. Estudo experimental de reação tissular frente a substâncias remodeladoras cutâneas utilizadas em cirurgia plástica estética reparadora. [Tese de mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde; 129p.; 2001.
 87. ROSA, S.C.; MACEDO, J.L.S. Materiais injetáveis para aumento de partes moles. *Rev. Soc. Bras.Cir. Plast.* , v. 22, n.2, p. 116-21, 2007.
 88. RUBIN P.; YAREMCUK, M. Complications and toxicities of implantable biomaterials used in facial reconstructive and aesthetic surgery: A comprehensive review of the literature. *Plast. Reconstr. Surg.*, v.100, p.1336, 1997.
 89. RUDOLPH, C.M.; SOYER, H.P.; SCHULLER-PETROVIC, S.; KERL, H. Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants. *Am. J. Surg. Pathol.*, v.23, p.113-117, 1999.
 90. SABATOVICH, O.; KEDE, M.P.V. *Dermatologia Estética*. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.
 91. SCAFLANI, A.P.; ROMO, T. Injectable fillers for facial soft tissue enhancement. *Facial Plastic Surgery*, v. 16, n.1, p. 28-34. 2000.
 92. SCOTT, A.J.; KNOTT, M.A. A cluster analysis method for grouping means in the analysis of variance. *Biometrics*, Raleigh, v.30, n.3, p.507-512. 1974.

-
93. SERRA, M. Facial implants with polymethylmethacrylate por lipodystrophy correction: 30Months follow-up. 3rd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Athens, Abstract P114, 2001.
 94. SIEGEL, S. Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento. São Paulo: Mc Graw-Hill do Brasil; 1977.
 95. SILVA, A.F. Aplicação da norma ISO 5833 para avaliação da qualidade do polimetilmetacrilato (cimento acrílico) empregado na Ortopedia. Monografia - Faculdade de Tecnologia de Sorocaba, 2004.
 96. SILVA, M.T.; CURI, A.L. Blindness and total ophthalmoplegia after aesthetic polymethylmethacrylate injection: case report. Arq Neuropsiquitar., v.62, n.3B, p. 873-4, 2004.
 97. SIMÕES, J.R. Preenchimento e correção de alterações inestéticas com metacrilato coloidal. Revista de Cosmiatria e Medicina Estética, v. 6, n.1, p.28-30, 1998.
 98. SIMONS, G; MAZALEYRAT, P.; MASUREL, T. Utilization of injectable microimplants in aesthetic facial surgery. Aesthetic Plast Surg., v.16, n.1, p.77-82, 1992.
 99. SMITH, R.L.; GONZÁLEZ, O; GOODMAN, S.B. Effect of size, concentration, surface area, and volume of polymethymethacrylate particles on human macrophages in vitro. J. Biomed. Mater. Res., v. 30, n.4, p. 463-73, 1996.
 100. SOUZA-JÚNIOR, O.G.; CAL, R.V.R; AMAURY-JÚNIOR, R.R.C.; ROCHA, A.B.M.A. Efeito do óleo de andiroba em cavidade peritoneal de ratos. Rev. Par. Méd, v.14,n.1, p.31-4, 2000.
 101. TOBADA, Y., IKADA, Y. Effect of the size and surface charge of plymer microsphere on their fagocitoses by macrophage. Biomaterials, v. 9, p. 356, 1998.

-
102. TOGAWA, D.; KOBAYASHI, N.; FUJISHIRO, T.; POWELL, K. A.; TURNER, A. S.; HOWARD, B..S; BAUER, T. W. Histological and radiographic evaluation of polymethylmethacrylate with two different concentrations of barium sulfate in a sheep vertebroplasty model. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, v. 75 A, n.1, p. 123-127, 2005.
 103. TOMAZIC-JESIC, V.J.; MERRITT, K.; UMBREIT, T.H. Significance ou the type and the size of biomaterial particles on phagocytosis and tissue distribution. *Journal of Biomedical Mater Res.*, v.55, p.523-529, 2001.
 104. ZIMMERMANN, U.S., CLERICI,. TJ. The histological aspects of fillers complications. *Semin Cutan Med Surg.*, v.23, p. 241–250, 2004.

ANEXOS



ANEXO 1. Análise Bioética (biologia)



Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Ciências Biomédicas

Área de Imunologia, Microbiologia e Parasitologia

Laboratório de Imunoparasitologia

Campus Umuarama - Bloco 4C - Uberlândia - MG - Brasil - 38.400-902

Fone: 34-3218-2195 - FAX: 55-34-3218-2333 - E-mail: jrmineo@ufu.br

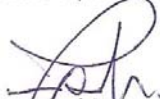


Declaração

Declaro, para os devidos fins, que o projeto de pesquisa intitulado "Estudo da reação tecidual à infiltração do PMMA no peritônio" a ser desenvolvido pela Médica Fernanda Carrilho de Menezes, sob orientação do Prof. Dr. Augusto Diogo Filho, do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, está em consonância com os procedimentos éticos de manipulação de animais de laboratório preconizados pelo Centro de Bioterismo e Experimentação Animal da Universidade Federal de Uberlândia e pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

Por ser expressão da verdade.

Uberlândia, 3 de fevereiro de 2006


Dr. José Roberto Mineo
Professor Titular

Responsável Técnico pelo Laboratório de
Imunoparasitologia - ICBIM-UFU
Presidente do Conselho Técnico-Científico do Centro de
Bioterismo e Experimentação Animal - CBEA-UFU

ANEXO 2. Análise Bioética (CEUA)

**Universidade Federal de Uberlândia****CEUA Comissão de Ética na Utilização de Animais****Pró-Reitoria de Pesquisa****Telefone: 32394131****DECLARAÇÃO**

Declaro, para os devidos fins, que, após a análise do protocolo enviado ao CEUA, o projeto intitulado “Estudo da Reação Tecidual à Administração Intraperitoneal de Polimetilmetacrilato (PMMA) em Ratos da Linhagem Wistar” sob responsabilidade do Prof. Dr. Augusto Diogo Filho (Famed/Departamento de Cirurgia), junto com a equipe formada por Dra. Fernanda Carrilho de Menezes, (Dermatologista) Dra. Tânia Machado Alcântara, Dr. Henrique Borges da Silva (Médicos Patologistas do HC-UFU), Luanda Calábria e Thiago Bortoletto (Acadêmicos da Medicina), objetivando analisar as respostas teciduais e a migração de polimetilmetacrilato (PMMA) após implantação na cavidade peritoneal de ratos, obedece às normas preconizadas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal no que diz respeito ao manejo, anestesia e tratamento pós-cirúrgico dos animais envolvidos, encontrando-se autorizado pela Comissão Ética na Utilização Animal da UFU, com numero de registro 077/2008.

Uberlândia, 18 de dezembro de 2008

Prof. Dr. Alcino Eduardo Bonella

Presidente da Comissão de Ética e Utilização de Animais

ANEXO 3. Análise estatística

Variável analisada: PESO

Opção de transformação: Variável sem transformação (Y)

TABELA DE ANÁLISE DE VARIÂNCIA

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
GRUPO	19	86444.000000	4549.684211	5.552	0.0000
erro	80	65560.000000	819.500000		
Total corrigido	99	152004.000000			
CV (%) =	8.64				
Média geral:	331.4000000		Número de observações:	100	

Teste Scott-Knott (1974) para a FV GRUPO

NMS: 0.05

Média harmonica do número de repetições (r): 5
 Erro padrão: 12.8023435354626

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
P0, 4/1	298.000000	a1
SF0, 4/1	300.000000	a1
AF/1	302.000000	a1
P2/1	308.000000	a1
P2/14	310.000000	a1
AF/7	310.000000	a1
P2/7	312.000000	a1
P0, 4/7	312.000000	a1
SF0, 4/7	312.000000	a1
SF0, 4/14	314.000000	a1
AF/14	316.000000	a1
P0, 4/14	326.000000	a1
SF0, 4/28	332.000000	a1
SF2/28	350.000000	a2
P0, 4/28	350.000000	a2
SF2/7	356.000000	a2
SF2/14	368.000000	a2
SF2/1	376.000000	a2
P2/28	380.000000	a2
AF/28	396.000000	a2

Tabela da análise estatística da intensidade da reação inflamatória nos cortes histológicos dos órgãos examinados nos diferentes grupos.

Grupo/dia	discreta	moderada	intensa
P4/1 X S4/1	0,50	1,00	1,00
P4/1 X P2/1	0,36	0,50	1,00
P4/1 X S2/1	0,36	0,50	1,00
S4/1 X P2/1	0,23	0,50	1,00
S4/1 X S2/1	0,23	0,50	1,00
P2/1 X S2/1	0,36	1,00	1,00
P4/1 X P4/7	0,50	0,30	1,00
P4/1 X P4/14	1,00	0,30	0,50
P4/1 X P4/28	0,50	0,17	1,00
P4/7 X P4/14	0,50	1,00	0,50
P4/7 X P4/28	0,35	0,50	1,00
P4/14 X P4/28	0,35	0,50	0,50
P4/7 X S4/7	0,50	0,12	1,00
P4/7 X P2/7	0,35	0,14	0,50
P4/7 X S2/7	0,35	0,12	1,00
S4/7 X P2/7	0,50	0,00	0,50
S4/7 X S2/7	0,50	1,00	1,00
P2/7 X S2/7	1,00	0,00	0,50
S4/1 X S4/7	0,50	0,50	1,00
S4/1 X S4/14	0,35	1,00	1,00
S4/1 X S4/28	0,23	0,50	1,00
S4/7 X S4/14	0,50	0,50	1,00
S4/7 X S4/28	0,36	1,00	1,00
S4/14 X S4/28	0,50	0,50	1,00
P4/14 X S4/14	0,50	0,30	0,50
P4/14 X P2/14	0,17	0,35	0,50
P4/14 X S2/14	1,00	0,30	1,00
S4/14 X P2/14	0,09	0,09	1,00
S4/14 X S2/14	0,50	1,00	0,50
P2/14 X S2/14	0,17	0,09	0,50
P2/1 X P2/7	0,23	0,00	0,50
P2/1 X P2/14	0,05	0,02	1,00
P2/1 X P2/28	0,50	1,00	0,12
P2/7 X P2/14	0,30	0,37	0,50
P2/7 X P2/28	0,14	0,00	0,30
P2/14 X P2/28	0,02	0,02	0,12
P4/28 X S4/28	0,23	0,05	1,00
P4/28 X P2/28	0,14	0,05	0,12
P4/28 X S2/28	0,23	0,17	1,00
S4/28 X P2/28	0,50	1,00	0,12
S4/28 X S2/28	1,00	0,50	1,00
P2/28 X S2/28	0,50	0,50	0,12
S2/1 X S2/7	0,23	1,00	1,00
S2/1 X S2/14	0,36	0,50	0,50
S2/1 X S2/28	1,00	0,50	1,00
S2/7 X S2/14	0,50	0,50	0,50
S2/7 X S2/28	0,23	0,50	1,00
S2/14 X S2/28	0,36	1,00	0,50

Tabela da análise estatística das principais células encontradas no infiltrado inflamatório dos quatro órgãos estudados em cada grupo com 1, 7, 14 e 28 dias.

Grupo/dia	Macrófagos	Neutrófilos	Linfócitos	Eosinófilos
P4/1 X S4/1	0,50	0,50	0,50	1,00
P4/1 X P2/1	0,50	0,50	1,00	1,00
P4/1 X S2/1	0,50	0,50	1,00	1,00
S4/1 X P2/1	0,36	0,36	0,50	1,00
S4/1 X S2/1	0,36	0,36	0,50	1,00
P2/1 X S2/1	1,00	1,00	1,00	1,00
P4/1 X P4/7	0,25	0,20	0,24	1,00
P4/1 X P4/14	0,25	1,00	0,05	1,00
P4/1 X P4/28	0,37	0,50	0,02	0,24
P4/7 X P4/14	1,00	0,20	0,33	1,00
P4/7 X P4/28	0,50	0,33	0,20	0,24
P4/14 X P4/28	0,50	0,50	0,50	0,24
P4/7 X S4/7	0,15	0,50	0,24	1,00
P4/7 X P2/7	0,26	0,01	1,00	0,50
P4/7 X S2/7	0,08	0,50	0,24	1,00
S4/7 X P2/7	0,02	0,02	0,24	0,50
S4/7 X S2/7	0,50	1,00	1,00	1,00
P2/7 X S2/7	0,01	0,02	0,24	0,50
S4/1 X S4/7	1,00	0,50	0,50	1,00
S4/1 X S4/14	0,29	1,00	0,50	1,00
S4/1 X S4/28	0,29	0,17	0,50	1,00
S4/7 X S4/14	0,29	0,50	1,00	1,00
S4/7 X S4/28	0,29	0,30	0,24	1,00
S4/14 X S4/28	1,00	0,17	0,24	1,00
P4/14 X S4/14	0,37	0,50	0,05	1,00
P4/14 X P2/14	0,37	0,09	0,50	1,00
P4/14 X S2/14	0,37	1,00	0,33	1,00
S4/14 X P2/14	1,00	0,17	0,12	1,00
S4/14 X S2/14	1,00	0,50	0,24	1,00
P2/14 X S2/14	1,00	0,09	0,50	1,00
P2/1 X P2/7	0,10	0,17	0,24	0,50
P2/1 X P2/14	1,00	0,05	0,12	1,00
P2/1 X P2/28	0,17	0,36	0,12	1,00
P2/7 X P2/14	0,10	0,00	0,50	0,50
P2/7 X P2/28	0,10	0,05	0,50	0,50
P2/14 X P2/28	0,17	0,17	1,00	1,00
P4/28 X S4/28	0,50	0,17	0,20	0,24
P4/28 X P2/28	0,26	1,00	0,35	0,24
P4/28 X S2/28	1,00	0,36	0,02	0,24
S4/28 X P2/28	0,17	0,17	0,50	1,00
S4/28 X S2/28	0,50	0,05	0,24	1,00
P2/28 X S2/28	0,26	0,36	0,12	1,00
S2/1 X S2/7	0,23	0,23	1,00	1,00
S2/1 X S2/14	1,00	0,50	0,24	1,00
S2/1 X S2/28	0,50	1,00	1,00	1,00
S2/7 X S2/14	0,23	0,35	0,24	1,00
S2/7 X S2/28	0,14	0,23	1,00	1,00
S2/14 X S2/28	0,50	0,50	0,24	1,00

Tabela da análise estatística da presença de inflamação em cada órgão estudado nos diferentes grupos com 1, 7, 14 e 28 dias.

Grupo/dia	Pulmão	Fígado	Rim	Baço
P4/1 X S4/1	1,00	1,00	1,00	0,50
P4/1 X P2/1	1,00	1,00	0,22	0,50
P4/1 X S2/1	1,00	0,50	1,00	1,00
S4/1 X P2/1	1,00	1,00	0,22	1,00
S4/1 X S2/1	1,00	0,50	1,00	0,50
P2/1 X S2/1	1,00	0,50	0,22	0,50
P4/1 X P4/7	1,00	1,00	0,50	0,26
P4/1 X P4/14	1,00	1,00	0,22	0,50
P4/1 X P4/28	1,00	1,00	0,50	0,08
P4/7 X P4/14	1,00	1,00	0,50	0,50
P4/7 X P4/28	1,00	1,00	0,22	0,50
P4/14 X P4/28	1,00	1,00	0,08	0,22
P4/7 X S4/7	1,00	1,00	0,26	0,26
P4/7 X P2/7	1,00	0,22	1,00	0,50
P4/7 X S2/7	1,00	1,00	0,26	0,10
S4/7 X P2/7	1,00	0,22	0,26	0,50
S4/7 X S2/7	1,00	1,00	1,00	0,20
P2/7 X S2/7	1,00	0,22	0,26	0,09
S4/1 X S4/7	1,00	1,00	0,50	0,50
S4/1 X S4/14	1,00	1,00	0,50	0,50
S4/1 X S4/28	1,00	1,00	0,50	0,10
S4/7 X S4/14	1,00	1,00	0,26	1,00
S4/7 X S4/28	1,00	1,00	1,00	0,26
S4/14 X S4/28	1,00	1,00	0,26	0,26
P4/14 X S4/14	1,00	0,50	0,50	0,50
P4/14 X P2/14	1,00	0,50	0,50	0,50
P4/14 X S2/14	1,00	0,50	0,50	0,50
S4/14 X P2/14	1,00	1,00	1,00	1,00
S4/14 X S2/14	1,00	1,00	1,00	1,00
P2/14 X S2/14	1,00	1,00	1,00	1,00
P2/1 X P2/7	1,00	0,22	0,50	0,02
P2/1 X P2/14	1,00	0,22	0,08	0,50
P2/1 X P2/28	1,00	0,22	1,00	0,10
P2/7 X P2/14	1,00	1,00	0,26	0,08
P2/7 X P2/28	1,00	1,00	0,50	0,50
P2/14 X P2/28	1,00	1,00	0,08	0,26
P4/28 X S4/28	1,00	1,00	1,00	0,50
P4/28 X P2/28	1,00	0,50	0,20	0,50
P4/28 X S2/28	1,00	0,24	0,20	0,00
S4/28 X P2/28	1,00	0,50	0,20	1,00
S4/28 X S2/28	1,00	0,24	0,20	0,02
P2/28 X S2/28	1,00	0,50	1,00	0,02
S2/1 X S2/7	1,00	0,50	0,50	0,50
S2/1 X S2/14	1,00	0,50	0,50	1,00
S2/1 X S2/28	1,00	0,50	0,22	0,22
S2/7 X S2/14	1,00	1,00	0,26	0,50
S2/7 X S2/28	1,00	0,22	0,08	0,50
S2/14 X S2/28	1,00	0,22	0,50	0,22

Tabela da análise estatística da presença de células gigantes, células tipo corpo estranho, fibroblastos e vasos sanguíneos nos 4 órgãos estudados com 1, 7, 14 e 28 dias.

Grupo/dia	CG	CE	F	VS
P4/1 X S4/1	1,00	1,00	0,50	0,50
P4/1 X P2/1	1,00	1,00	0,35	1,00
P4/1 X S2/1	1,00	1,00	0,23	0,50
S4/1 X P2/1	1,00	1,00	0,20	0,50
S4/1 X S2/1	1,00	1,00	0,12	1,00
P2/1 X S2/1	1,00	1,00	0,50	0,50
P4/1 X P4/7	1,00	0,50	0,08	0,09
P4/1 X P4/14	0,05	0,50	0,08	0,50
P4/1 X P4/28	0,02	0,05	0,14	0,02
P4/7 X P4/14	0,05	1,00	1,00	0,17
P4/7 X P4/28	0,02	0,17	0,50	0,50
P4/14 X P4/28	0,50	0,17	0,50	0,05
P4/7 X S4/7	1,00	0,50	0,15	1,00
P4/7 X P2/7	0,00	1,00	0,26	0,00
P4/7 X S2/7	1,00	0,50	0,03	1,00
S4/7 X P2/7	0,00	0,50	0,02	0,00
S4/7 X S2/7	1,00	1,00	0,33	1,00
P2/7 X S2/7	0,00	0,50	0,00	0,00
S4/1 X S4/7	1,00	1,00	0,33	0,17
S4/1 X S4/14	1,00	1,00	0,20	0,50
S4/1 X S4/28	0,50	0,50	0,50	1,00
S4/7 X S4/14	1,00	1,00	0,50	0,30
S4/7 X S4/28	0,50	0,50	0,50	0,17
S4/14 X S4/28	0,50	0,50	0,35	0,50
P4/14 X S4/14	0,05	0,50	0,25	0,50
P4/14 X P2/14	0,33	1,00	0,37	1,00
P4/14 X S2/14	0,05	0,50	0,25	0,50
S4/14 X P2/14	0,24	0,50	0,50	0,50
S4/14 X S2/14	1,00	1,00	1,00	1,00
P2/14 X S2/14	0,24	0,50	0,50	0,50
P2/1 X P2/7	0,00	0,50	0,05	0,16
P2/1 X P2/14	0,24	0,50	0,50	0,50
P2/1 X P2/28	0,12	1,00	0,16	0,37
P2/7 X P2/14	0,03	1,00	0,10	0,09
P2/7 X P2/28	0,08	0,50	0,38	0,37
P2/14 X P2/28	0,50	0,50	0,26	0,24
P4/28 X S4/28	0,09	0,17	0,14	0,05
P4/28 X P2/28	0,35	0,05	0,37	0,00
P4/28 X S2/28	0,02	0,05	0,50	0,24
S4/28 X P2/28	0,30	0,50	0,04	0,24
S4/28 X S2/28	0,50	0,50	0,23	0,33
P2/28 X S2/28	0,12	1,00	0,26	0,06
S2/1 X S2/7	1,00	1,00	0,12	0,17
S2/1 X S2/14	1,00	1,00	0,50	0,50
S2/1 X S2/28	1,00	1,00	1,00	0,33
S2/7 X S2/14	1,00	1,00	0,20	0,30
S2/7 X S2/28	1,00	1,00	0,12	0,50
S2/14 X S2/28	1,00	1,00	0,50	0,50

Tabela da análise estatística da reação granulomatosa nos cortes histológicos dos órgãos examinados nos diferentes grupos.

Grupo/dia	granulomas
P4/1 X S4/1	-
P4/1 X P2/1	-
P4/1 X S2/1	-
S4/1 X P2/1	-
S4/1 X S2/1	-
P2/1 X S2/1	-
P4/1 X P4/7	0,158276583
P4/1 X P4/14	0,022077394
P4/1 X P4/28	0,040909554
P4/7 X P4/14	0,088696502
P4/7 X P4/28	0,157706349
P4/14 X P4/28	0,351938759
P4/7 X S4/7	0,158276583
P4/7 X P2/7	0,028349352
P4/7 X S2/7	0,158276583
S4/7 X P2/7	0,006703299
S4/7 X S2/7	-
P2/7 X S2/7	0,006703299
S4/1 X S4/7	-
S4/1 X S4/14	-
S4/1 X S4/28	0,158276583
S4/7 X S4/14	-
S4/7 X S4/28	0,158276583
S4/14 X S4/28	0,158276583
P4/14 X S4/14	0,022077394
P4/14 X P2/14	0,351938759
P4/14 X S2/14	0,022077394
S4/14 X P2/14	0,040909554
S4/14 X S2/14	-
P2/14 X S2/14	0,040909554
P2/1 X P2/7	0,006703299
P2/1 X P2/14	0,040909554

P2/1 X P2/28	0,040909554
P2/7 X P2/14	0,156749973
P2/7 X P2/28	0,156749973
P2/14 X P2/28	1
P4/28 X S4/28	0,157706349
P4/28 X P2/28	1
P4/28 X S2/28	0,040909554
S4/28 X P2/28	0,157706349
S4/28 X S2/28	0,158276583
P2/28 X S2/28	0,040909554
S2/1 X S2/7	-
S2/1 X S2/14	-
S2/1 X S2/28	-
S2/7 X S2/14	-
S2/7 X S2/28	-
S2/14 X S2/28	-

ANEXO 4. Resultado na análise histológica

Tabela da análise histológica geral do primeiro patologista

LÂMINA	GRUPO	RATO	ORGÃO	INFL.	CG	CE	TCP	PB	PV	G	P	F/C/F
CCP06-64	SF4/28	1	F B R P	N N N N								
CCP06-65	SF4/28	2	F B R P	N S/L N N	N	N	MC	S	N	N	N	N
CCP06-66	SF4/28	3	F B R P	N S/L N N	N	N	MC/L	S	S	N	N	N
CCP06-67	S4/28	4	F B R P	N S/L S/L N	S N	S N	MC/L/NT MC	N S	S S	S N	S N	N N
CCP06-68	S4/28	5	F B R P	N S/L S/L N	N N	N N	MC/L MC	N N	S N	N N	N N	N N
CCP06-69	P4/28	1	F B R P	N S/L N N	N	N	MC	S	N	N	N	N
CCP06-70	P4/28	2	F B R P	N S/L N N	N	N	MC	S	N	N	N	N
CCP06-71	P4/28	3	F B R P	N S/L N N	N	N	MC	S	N	N	N	N
CCP06-72	P4/28	4	F B R P	N S/M S/M N	S S	S S	MC/L MC/L/NT/E	S S	N N	S S	S S	N S
CCP06-73	P4/28	5	F B P R	N S/M S/L N	S N	N N	MC/L MC	S S	S S	S N	S N	S N
7-006	S2/28	1	F B R P	N N S/M N	N	N	MC/NT	N	N	N	N	N
7-007	S2/28	2	F B R P	N N S/L N	N	N	MC	S	S	N	N	N

continua

continuação

LÂMINA	GRUPO	RATO	ORGÃO	INFL.	CG	CE	TCP	PB	PV	G	P	F/C/F
7-008	S2/28	3	F	S/L	N	N	MC	S	N	N	N	N
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-009	S2/28	4	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-010	S2/28	5	F	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			P	N								
7-001	P2/28	1	F	N								
			B	S/A	S	N	MC/L	S	S	S	S	S
			R	S/L	N	N	MC	S	S	N	N	N
			P	N								
7-002	P2/28	2	F	N								
			B	S/A	S	N	MC/L	S	S	S	S	S
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-003	P2/28	3	F	N								
			B	S/A	S	N	MC/L/NT	S	S	S	S	N
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-004	P2/28	4	F	N								
			B	S/L	N	N	MC/L	S	N	N	N	N
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-005	P2/28	5	F	S/L	N	N	MC	S	N	N	S	S
			B	N								
			P	S/L	N	N	MC	N	N	N	N	N
			R	N								
7-016	S4/14	1	F	N								
			B	S/M	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			P	N								
7-017	S4/14	2	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC	S	N	N	N	N
			P	N								
7-018	S4/14	3	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC	N	S	N	N	N
			P	N								
7-019	S4/14	4	F	N								
			B	S/L	N	N	MC	S	S	N	N	N
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								

continua

continuação

LÂMINA	GRUPO	RATO	ORGÃO	INFL.	CG	CE	TCP	PB	PV	G	P	F/C/F
7-020	S4/14	5	F B R P	N N N N								
7-011	P4/14	1	F B R P	N S/M S/L N	S N	N N	MC/L/NT MC/NT	S S	N S	S N	S N	N N
7-012	P4/14	2	F B R P	N S/M S/M N	S S	N S	MC/L MC/L/NT	S S	N S	S S	S S	N N
7-013	P4/14	3	F B R P	N N S/L N		N N	MC	S	N	N	N	N
7-014	P4/14	4	F B R P	N N S/L N		N N	MC	S	N	N	N	N
7-015	P4/14	5	F B R P	N S/A N N	S	N	MC/L	S	S	S	S	S
7-026	S2/14	1	F B R P	N N S/L N		N N	MC/NT	N	S	N	N	N
7-027	S2/14	2	F B R P	N S/L N N	N	N	MC/L	N	S	N	N	N
7-028	S2/14	3	F B R P	N N N N								
7-029	S2/14	4	F B R P	N S/L S/L N	N N	N N	MC/NT MC/NT	S N	N S	N N	N N	N N
7-030	S2/14	5	F B R P	N N S/A N		N N	MC/NT/L	S	S	N	N	N
7-031	P2/14	1	F B R P	N S/M N N	S	S	MC/L	S	S	S	S	N

continua

continuação

LÂMINA	GRUPO	RATO	ORGÃO	INFL.	CG	CE	TCP	PB	PV	G	P	F/C/F
7-032	P2/14	2	F	N								
			B	N								
			R	N								
			P	N								
7-033	P2/14	3	F	N								
			B	N								
			R	N								
			P	N								
7-034	P2/14	4	F	S/M	N	N	MC	S	N	N	S	N
			B	S/M	S	N	MC	S	N	S	S	S
			R	N								
			P	N								
7-035	P2/14	5	F	S/M	N	N	MC	S	N	N	S	N
			B	S/M	S	N	MC/L	S	N	S	S	S
			R	S/M	N	N	MC/L	S	S	N	S	N
			P	N								
7-041	S4/7	1	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-042	S4/7	2	F	N								
			B	N								
			R	N								
			P	N								
7-043	S4/7	3	F	N								
			B	S/L	N	N	MC	S	N	N	N	N
			R	N								
			P	N								
7-044	S4/7	4	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			P	N								
7-045	S4/7	5	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			P	N								
7-036	P4/7	1	F	N								
			B	S/L	N	N	MC	S	N	N	N	N
			R	S/L	N	N	MC	S	N	N	N	N
			P	N								
7-037	P4/7	2	F	N								
			B	S/M	N	S	MC/L	S	N	S	S	N
			R	S/M	N	N	MC/NT	S	S	N	S	N
			P	N								
7-038	P4/7	3	F	N								
			B	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			P	N								

continua

continuação

LÂMINA	GRUPO	RATO	ORGÃO	INFL.	CG	CE	TCP	PB	PV	G	P	F/C/F
7-039	P4/7	4	F	N								
			B	S/M	N	N	MC/L	S	N	N	S	N
			R	N								
			P	N								
7-040	P4/7	5	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC	S	N	N	S	N
			P	N								
7-051	S2/7	1	F	N								
			B	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			R	N								
			P	N								
7-052	S2/7	2	F	N								
			B	N								
			R	N								
			P	N								
7-053	S2/7	3	F	N								
			B	N								
			R	N								
			P	N								
7-054	S2/7	4	F	N								
			B	N								
			R	N								
			P	N								
7-055	S2/7	5	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-056	P2/7	1	F	S/M	S	N	MC/NT	S	S	S	S	S
			B	S/A	S	N	MC/NT/E	S	S	S	S	S
			R	S/M	S	N	MC/NT/L	S	S	S	S	S
			P	N								
7-057	P2/7	2	F	N								
			B	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-058	P2/7	3	F	S/M	S	S	MC/NT	S	S	S	S	S
			B	N								
			R	S/M	S	N	MC/NT	S	S	S	S	S
			P	N								
7-059	P2/7	4	F	N								
			B	S/M	S	N	MC/NT/L	S	S	S	S	S
			R	S/L	S	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-060	P2/7	5	F	N								
			B	S/M	S	N	MC/NT/L	S	N	N	S	S
			R	S/M	S	N	MC/NT	S	S	N	S	N
			P	N								

continua

continuação

LÂMINA	GRUPO	RATO	ORGÃO	INFL.	CG	CE	TCP	PB	PV	G	P	F/C/F
7-066	S4/1	1	F B R P	N N N N								
7-067	S4/1	2	F B R P	N S/L N N	N	N	MC/NT/L	S	S	N	N	N
7-068	S4/1	3	F B R P	N N S/M N	N	N	MC/NT	N	S	N	N	N
7-069	S4/1	4	F B R P	N N S/L N	N	N	MC/NT	N	S	N	N	N
7-070	S4/1	5	F B R P	N N S/L N	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
7-071	P4/1	1	F B R P	N S/M N N	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
7-072	P4/1	2	F B R P	N N S/L N	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
7-073	P4/1	3	F B R P	N N S/L N	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
7-074	P4/1	4	F B R P	N N S/L N	N	N	MC/NT	N	S	N	N	N
7-075	P4/1	5	F B R P	N S/L N N	N	N	MC/NT	N	S	N	N	N
7-076	S2/1	1	F B R P	N N S/L N	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
7-077	S2/1	2	F B R P	S/L N S/L N	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
					N	N	MC/NT	S	S	N	N	N

continua

											conclusão	
LÂMINA	GRUPO	RATO	ORGÃO	INFL.	CG	CE	TCP	PB	PV	G	P	F/C/F
7-078	S2/1	3	F	N								
			B	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			R	N								
			P	N								
7-079	S2/1	4	F	N								
			B	N								
			R	N								
			P	N								
7-080	S2/1	5	F	N								
			B	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-081	P2/1	1	F	N								
			B	S/L	N	N	MC/NT	S	N	N	N	N
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-082	P2/1	2	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-083	P2/1	3	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								
7-084	P2/1	4	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	N	S	N	N	N
			P	N								
7-085	P2/1	5	F	N								
			B	N								
			R	S/L	N	N	MC/NT	S	S	N	N	N
			P	N								

F: fígado; B: baço; R: rim; P: pulmões; INFL.S/N: Presença ou não de inflamação; N: não; S: sim; 0: ausente; D: discreto; M: moderado; I: intenso; TCP: tipo celular predominante; MC: macrófago; L: linfócito; NT: neutrófilo; E: eosinófilo; CG: célula gigante; CE: célula tipo corpo estranho; G: granuloma; PV: proliferação vascular, PF: proliferação fibroblástica; P: partículas; F/C/F: fratura, corrosão ou fagocitose.

Tabela da análise histológica geral do 2º patologista.

LÂMINA	RATO	GRUPO	INFL.	O/D/M/I	TCP	ORGÃO	CG	CE	G	PV	PF	P	F/C/FAG
6-059	1	AF/28	N		-		N	N		N		N	N
6-060	2	AF/28	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
6-061	3	AF/28	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
6-062	4	AF/28	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
6-063	5	AF/28	S	D	MC/L	BAÇO	N	N		S	S	N	N
6-064	1	SF0,4/28	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
6-065	2	SF0,4/28	S	D	MC	BAÇO	N	N		N	S	N	N
6-066	3	SF0,4/28	S	D	MC/L	BAÇO	N	N		S	S	N	N
6-067	4	SF0,4/28	S	D	MC/L/NT	BAÇO	S	S	S	S	N	N	N
6-067	4	SF0,4/28	S	D	MC	RINS	N	N		S	S	N	N
6-068	5	SF0,4/28	S	D	MC/L	BAÇO	N	N		S	N	N	N
6-068	5	SF0,4/28	S	D	MC	RIM	N	N		N	N	N	N
6-069	1	P0,4/28	S	D	MC	BAÇO	N	N		N	S	N	N
6-070	2	P0,4/28	S	D	MC/L	BAÇO	S	N	S	N	S	S	N
6-071	3	P0,4/28	S	D	MC	BAÇO	N	N		N	S	N	N
6-072	4	P0,4/28	S	M	MC/L/NT	BAÇO	S	S	S	N	S	S	N
6-072	4	P0,4/28	S	M	MC/L/NT/E	RIM	S	S	S	N	S	S	N
6-073	5	P0,4/28	S	M	MC/L/NT	BAÇO	S	S	S	N	S	S	N
6-073	5	P0,4/28	S	M	MC/L/NT/E	RIM	S	S	S	N	S	N	N
7-006	1	SF2/28	S	M	MC/NT	RIM	N	N		N	N	N	N
7-007	2	SF2/28	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	S	N	N
7-008	3	SF2/28	S	D	MC	FÍGADO	N	N		N	S	N	N
7-008	3	SF2/28	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-009	4	SF2/28	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-010	5	SF2/28	S	D	MC/NT	FÍGADO	N	N		N	S	N	N
7-010	5	SF2/28	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	S	N	N
7-001	1	P2/28	S	I	MC/L	BAÇO	S	N	S	S	S	S	N
7-001	1	P2/28	S	D	MC	RIM	N	N		S	S	N	N
7-002	2	P2/28	S	I	MC/L	BAÇO	S	N	S	S	S	S	S
7-002	2	P2/28	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-003	3	P2/28	S	I	MC/L/NT	BAÇO	S	N	S	S	S	S	N
7-003	3	P2/28	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-004	4	P2/28	S	D	MC/L	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-004	4	P2/28	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-005	5	P2/28	S	D	MC	FÍGADO	N	N		N	S	S	S
7-005	5	P2/28	S	D	MC	RIM	N	N		N	N	N	N
7-021	1	AF/14	S	M	MC/L/NT	BAÇO	N	N		S	S	N	N
7-022	2	AF/14	S	D	MC	RIM	N	N		N	N	N	N
7-023	3	AF/14	S	M	MC/L/NT	BAÇO	N	N		S	N	N	N
7-023	3	AF/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-024	4	AF/14	S	M	MC/L/NT	BAÇO	N	N		S	S	N	N
7-024	4	AF/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	N	N	N
7-025	5	AF/14	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
7-016	1	SF0,4/14	S	M	MC/NT	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-016	1	SF0,4/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	S	N	N
7-017	2	SF0,4/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	S	N	N
7-018	3	SF0,4/14	S	D	MC	RIM	N	N		S	N	N	N

continua

continuação

LÂMINA	RATO	GRUPO	INFL.	O/D/M/I	TCP	ORGÃO	CG	CE	G	PV	PF	P	F/C/FAG
7-019	4	SF0,4/14	S	D	MC	BAÇO	N	N		S	S	N	N
7-019	4	SF0,4/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-020	5	SF0,4/14	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
7-011	1	P0,4/14	S	M	MC/L/NT	BAÇO	S	N	S	N	S	S	N
7-011	1	P0,4/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-012	2	P0,4/14	S	M	MC/L	BAÇO	S	N		N	S	S	N
7-012	2	P0,4/14	S	M	MC/L/NT	RIM	S	S	S	S	S	S	N
7-013	3	P0,4/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	S	N	N
7-014	4	P0,4/14	S	D	MC	RIM	N	N		N	S	N	N
7-015	5	P0,4/14	S	I	MC/L	BAÇO	S	N		S	S	S	S
7-015	5	P0,4/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-026	1	SF2/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	N	N	N
7-027	2	SF2/14	S	D	MC/L	BAÇO	N	N		S	N	N	N
7-027	2	SF2/14	S	M	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-028	3	SF2/14	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
7-029	4	SF2/14	S	D	MC/NT	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-029	4	SF2/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	N	N	N
7-030	5	SF2/14	S	I	MC/NT/L	RIM	N	N		S	S	N	N
7-031	1	P2/14	S	M	MC/L	BAÇO	S	S	S	S	S	S	N
7-031	1	P2/14	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-032	2	P2/14	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
7-033	3	P2/14	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
7-034	4	P2/14	S	M	MC	FÍGADO	N	N		N	S	S	N
7-035	5	P2/14	S	M	MC	FÍGADO	N	N		N	S	S	N
7-035	5	P2/14	S	M	MC/L	BAÇO	S	N		S	S	S	S
7-035	5	P2/14	S	M	MC/L	RIM	N	N		S	S	S	N
7-046	1	AF/7	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	N	N	N
7-047	2	AF/7	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
7-048	3	AF/7	S	D	MC	RIM	N	N		N	S	N	N
7-049	4	AF/7	S	D	MC	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-049	4	AF/7	S	D	MC	RIM	N	N		N	S	N	N
7-050	5	AF/7	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7- 041	1	SF0,4/7	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-042	2	SF0,4/7	N	-	-	-	N	N		N	-	N	N
7-043	3	SF0,4/7	S	D	MC	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-044	4	SF0,4/7	S	D	MC/NT	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-045	5	SF0,4/7	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	S	N	N
7-036	1	P0,4/7	S	D	MC	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-036	1	P0,4/7	S	D	MC	RIM	N	N		N	S	N	N
7-037	2	P0,4/7	S	M	MC/L	BAÇO	N	S	S	N	S	S	N
7-037	2	P0,4/7	S	M	MC	RIM	N	N		S	S	S	N
7-038	3	P0,4/7	S	D	MC/NT	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-038	3	P0,4/7	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	S	N	N
7-039	4	P0,4/7	S	M	MC/L	BAÇO	N	N		N	S	S	N
7-040	5	P0,4/7	S	D	MC	RIM	N	N		N	S	S	N
7-051	1	SF2/7	S	D	MC/NT	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-052	2	SF2/7	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	N	N	N
7-053	3	SF2/7	N	-	-	-	N	-		N	-	N	N

continua

													conclusão
LÂMINA	RATO	GRUPO	INFL.	O/D/M/I	TCP	ORGÃO	CG	CE	G	PV	PF	P	F/C/FAG
7-054	4	SF2/7	N	-	-	-	N	-		N	-	N	N
7-055	5	SF2/7	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-056	1	P2/7	S	M	MC/NT	FÍGADO	S	N		S	S	S	S
7-056	1	P2/7	S	I	MC/NT/E	BAÇO	S	N		S	S	S	S
7-056	1	P2/7	S	M	MC/NT/L	RIM	S	N		S	S	S	S
7-057	2	P2/7	S	D	MC/NT	BAÇO	N	N		S	S	N	N
7-057	2	P2/7	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-058	3	P2/7	S	M	MC/NT	FÍGADO	S	S	S	S	S	S	S
7-058	3	P2/7	S	M	MC/NT	RIM	S	N		S	S	S	S
7-059	4	P2/7	S	M	MC	BAÇO	S	N		S	S	S	S
7-059	4	P2/7	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-060	5	P2/7	S	M	MC/NT/L	BAÇO	S	N		N	S	S	S
7-060	5	P2/7	S	M	MC/NT	BAÇO	S	N		N	S	S	S
7-061	1	AF/1	S	M	MC/NT	FÍGADO	N	N		S	N	N	N
7-061	1	AF/1	S	M	MC/NT/L	BAÇO	N	N		S	N	N	N
7-062	2	AF/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-063	3	AF/1	S	D	MC/NT	FÍGADO	N	N		S	S	N	N
7-063	3	AF/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-064	4	AF/1	S	D	MC/NT	FÍGADO	N	N		N	S	N	N
7-064	4	AF/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-065	5	AF/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		N	N	N	N
7-066	1	SF0,4/1	N	-	-	-	N	-		N	-	N	N
7-067	2	SF0,4/1	S	D	MC/NT/L	BAÇO	N	N		S	S	N	N
7-068	3	SF0,4/1	S	M	MC/NT	RIM	N	N		S	N	N	N
7-069	4	SF0,4/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	N	N	N
7-070	5	SF0,4/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-071	1	P0,4/1	S	M	MC/NT	BAÇO	N	N		S	S	N	N
7-072	2	P0,4/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-073	3	P0,4/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-074	4	P0,4/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	N	N	N
7-075	5	P0,4/1	S	D	MC/NT	BAÇO	N	N		S	N	N	N
7-076	1	SF2/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-077	2	SF2/1	S	D	MC/NT	FÍGADO	N	N		N	S	N	N
7-077	2	SF2/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-078	3	SF2/1	S	D	MC/NT	BAÇO	N	N		S	S	N	N
7-079	4	SF2/1	N	-	-	-	N	-		N	-	N	N
7-080	5	SF2/1	S	D	MC/NT	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-080	5	SF2/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-081	1	P2/1	S	D	MC/NT	BAÇO	N	N		N	S	N	N
7-081	1	P2/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-082	2	P2/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-083	3	P2/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	S	N	N
7-084	4	P2/1	S	D	MC/NT	RIM	N	N		S	N	N	N
7-085	5	P2/1	S	D	MC/NT	RINS	N	N		S	S	S	N

F: fígado; B: baço; R: rim; P: pulmões; INFL.S/N: Presença ou não de inflamação ; N: não; S: sim; O: ausente; D: discreto; M: moderado; I: intenso; TCP: tipo celular predominante; MC: macrófago; L: linfócito; NT: neutrófilo; E: eosinófilo; CG: célula gigante; CE: célula tipo corpo estranho; G: granuloma; PV: proliferação vascular; PF: proliferação fibroblástica; P: partículas; F/C/F: fratura, corrosão ou fagocitose.

ANEXO 5. Portaria nº 213 incluindo tabela de serviços prestados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) inclui o preenchimento facial com PMMA para pacientes portadores do vírus HIV.

PORTARIA Nº 213, DE 27 DE MARÇO DE 2007.

O Secretário de Atenção à Saúde - Substituto, no uso de suas atribuições;

Considerando a Portaria nº 2.582/GM, de 2 de dezembro de 2004, que inclui cirurgias reparadoras para pacientes portadores de Aids e usuários de anti-retrovirais;

Considerando a Portaria SAS/SVS/MS nº 02, de 27 de março de 2007, que determina a organização e a implantação de redes estaduais de atenção ao paciente portador de lipodistrofia associadas ou não do uso de anti-retrovirais;

Considerando que o pleno atendimento à pessoa portadora de lipodistrofia associada ou não do uso de anti-retrovirais depende da qualificação dos processos de avaliação diagnóstica, seleção e indicação das cirurgias reparadoras, assim como acompanhamento e terapia da patologia básica; e

Considerando a necessidade de definir os mecanismos para a operacionalização dos procedimentos referentes a cirurgias reparadoras para pacientes portadores de HIV/Aids nos Sistemas de Informações do Sistema Único de Saúde – SIA e SIH, resolve:

Art. 1º - Incluir, na Tabela de Habilitações de Serviços Especializados no SCNES, a habilitação do tratamento da lipodistrofia do portador de HIV/Aids, referente ao Grupo 11.00 - Atenção à DST/HIV/Aids, abaixo descrito:

Código	Descrição
11.03	Tratamento da Lipoatrofia Facial do portador de HIV/Aids
11.04	Tratamento da Lipodistrofia do portador de HIV/AIDS

Art. 2º Incluir, na Tabela de Serviços/Classificações do SCNES, para o Serviço Atenção à DST/HIV/Aids (código 528), a classificação de código 002 - Tratamento da Lipoatrofia facial do portador de HIV/Aids, que passa a ter as seguintes classificações:

Código do Serviço.	Descrição do serviço	Classificação.	Descrição
528	Atenção à DST/HIV/Aids	001	Tratamento da Lipodistrofia do portador de HIV/Aids
		002	Tratamento da Lipoatrofia facial do portador de HIV/Aids

Art. 3º - Excluir, da Tabela de Órtese, Prótese e Materiais Especiais (OPM), do Sistema de Informações Hospitalar o material a seguir relacionado:

Código	Descrição Material
93.381.24-7	Polimetilmetacrilato (20 ml)

Art. 4º - Excluir, da Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Hospitalar, o procedimento a seguir relacionado:

Código	Descrição Material
38.062.08-9	Preenchimento facial com Poli Metil Meta Acrilato - PMMA em paciente com lipoatrofia de face decorrente do uso de anti-retroviral

Art. 5º - Incluir, na Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações ambulatoriais do SUS – SIA/SUS, o procedimento a seguir descrito:

08.012.12-1 – Preenchimento Facial com polimetilmetacrilato em paciente com lipoatrofia de face decorrente do uso de anti-retroviral.	
Modalidade de Atendimento	Ambulatorial
Nível de Hierarquia	07,08
Serviço/Classificação	528/001, 528/002
Atividade Profissional	13 -Cirurgião Plástico 16 –Dermatologista
Tipo de Prestador	30, 40, 50, 60, 61
Idade	12 a 75 anos
CID-10	B24 e E88.1
Sexo	Ambos
Quantidade	01
Motivo de Cobrança	6.5, 9.1, 9.2
Complexidade	Alta Complexidade
Exige Habilitação (MS)	11.03, 11.04
Tipo de Financiamento	FAEC
Valor Total	R\$ 586,00

Parágrafo Único – O valor do procedimento de que trata este artigo inclui todos os atos, atividades e materiais (inclusive o polimetilmetacrilato 20 ml), necessários à realização do procedimento.

Art. 6º - Estabelecer que o procedimento definido no artigo anterior desta Portaria (Procedimento Principal) será operacionalizado pelo SIA/SUS, por meio de Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo (APAC).

Art. 7º - Definir os formulários/ instrumentos utilizados no SIA/SUS:

I) Laudo para Solicitação/Autorização de APAC de acordo com as disposições da Portaria SAS/MS nº 768, de 26 de outubro de 2006.

II) As APAC devem ter as numerações em conformidade com o disposto no artigo 7º da Portaria SAS/MS nº 567, de 13 de outubro de 2005.

- As APAC emitidas para autorizar o procedimento de que trata o artigo 5º desta Portaria devem ter a validade de até 03 (três) competências.

III) – APAC/Meio Magnético – Instrumento que permite registrar e armazenar as informações da APAC e do Laudo visando a cobrança do procedimento autorizado.

- A cobrança do procedimento definido no Art. 5º solicitado/autorizado através do Laudo de Solicitação/Autorização de Procedimento Ambulatorial deve ser feita através seu registro em meio magnético utilizando o tipo de APAC Única. Este tipo de APAC abrange o período compreendido entre a data de início e fim da validade da APAC, com a cobrança do procedimento efetuada neste período, somente no mês de realização do procedimento.

- Conforme a Tabela de Motivo de Cobrança do SIA/SUS poderá ser utilizado para cobrança do procedimento definido no artigo 5,ºos seguintes códigos:

6.5 – Alta de procedimento cirúrgico

9.1 – Óbito relacionado à doença

9.2 – Óbito não relacionado à doença

- Utilizar ainda para registro de informação a Tabela de Nacionalidade (Anexo I).

Art. 8º - Estabelecer, na forma do Anexo II desta Portaria, as compatibilidades do serviço/classificações de código 528 – Serviço de Atenção DST/Aids, com as categorias profissionais de saúde definidas pelo Ministério do Trabalho e Emprego, codificadas conforme tabela de Classificação Brasileira de Ocupações (CBO/94).

Art. 9º - Incluir, na Tabela OPM do SIH/SUS, os materiais a seguir relacionados e devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA:

Código	Descrição do Material	Valor	Quant. Máx.
93.381.23-9	Prótese Glútea de Silicone (par)	R\$ 1.980,00	01

Art 10 - Estabelecer a compatibilidade entre o procedimento e a OPM, na forma a seguir especificada:

Código Procedimento	Descrição Procedimento	Código OPM Compatível
38.062.06-2	Reconstrução glútea em paciente c/lipodistrofia glútea decorrente do uso de anti-retroviral.	93.381.23-9

Art 11 – Compor os atributos dos procedimentos constantes do Grupo 38.101.06-8 - CIRURGIA PLÁSTICA REPARADORA, EM PORTADORES DE LIPODISTROFIA ASSOCIADA A INFECÇÃO DO HIV/AIDS, da Tabela do SIH/SUS, na forma a seguir descrita:

38.062.01-1 – Lipoaspiração de Giba em pacientes com lipodistrofia decorrente do uso de anti-retroviral	
Modalidade de atendimento	Internação
Nível de Hierarquia	07,08
Serviço/Classificação	528/001
Atividade Profissional	Cirurgião Plástico
Tipo de Prestador	30,40,50,60,61
Idade	12 a 75 anos
Sexo	Ambos
CID-10	B24 e E88.1
Admite Anestesia	Sim
Pontos do Ato	350
Permanência	2 dias
Permanência a maior	Sim
Leitos	Cirurgia
AIH 5	Não
Complexidade	Alta Complexidade
Exige Habilitação (MS)	11.04–Tratamento da Lipodistrofia do Portador de HIV/Aids
Tipo de Financiamento	FAEC
Valor do SH	R\$ 450,00
Valor do SP	R\$ 351,62
Valor do SADT	R\$ 35,00
Valor Total	R\$ 836,62

38.062.02-0 – Lipoaspiração de Parede Abdominal em pacientes com lipodistrofia decorrente do uso de anti-retroviral.	
Modalidade de atendimento	Internação
Nível de Hierarquia	07,08
Serviço/Classificação	528/001
Atividade Profissional	Cirurgião Plástico
Tipo de Prestador	30, 40, 50, 60, 61
Idade	18 a 75
Sexo	Ambos
CID-10	B24 e E81.1
Admite Anestesia	Sim
Pontos do Ato	350
Permanência	2 dias
Permanência a maior	Sim
Leitos	Cirurgia
AIH 5	Não
Complexidade	Alta Complexidade
Exige Habilitação (MS)	11.04–Tratamento da Lipodistrofia do Portador de HIV/Aids
Tipo de Financiamento	FAEC

Valor do SH	R\$ 450,00
Valor do SP	R\$ 353,47
Valor do SADT	R\$ 35,00
Valor Total	R\$ 838,47

38.062.03-8 – Redução Mamária em paciente com Lipodistrofia decorrente do uso de Antiretrovirais	
Modalidade de atendimento	Internação
Nível de Hierarquia	07,08
Serviço/Classificação	528/001
Atividade Profissional	Cirurgião Plástico
Tipo de Prestador	30, 40, 50, 60, 61
Idade	18 a 75
Sexo	Feminino
CID-10	B24 e E88.1
Admite Anestesia	Sim
Pontos do Ato	350
Permanência	2 dias
Permanência a maior	Sim
Leitos	Cirurgia
AIH 5	Não
Complexidade	Alta Complexidade
Exige habilitação (MS)	11.04–Tratamento da Lipodistrofia do Portador de HIV/Aids
Tipo de Financiamento	FAEC
Valor do SH	R\$ 450,00
Valor do SP	R\$ 333,47
Valor do SADT	R\$ 35,00
Valor Total	R\$ 818,47

38.062.04-6 – Tratamento da Ginecomastia em paciente com Lipodistrofia decorrente do uso de Antiretrovirais	
Modalidade de atendimento	Internação
Nível de Hierarquia	07,08
Serviço/Classificação	528/001
Atividade Profissional	Cirurgião Plástico
Tipo de Prestador	30, 40, 50, 60, 61
Idade	12 a 75
Sexo	Masculino
CID-10	B24 e E88.1
Admite Anestesia	Sim
Pontos do Ato	280
Permanência	2 dias
Permanência a maior	Sim
Leitos	Cirurgia
AIH 5	Não
Complexidade	Alta Complexidade
Exige Habilitação (MS)	11.04–Tratamento da Lipodistrofia do Portador de HIV/Aids
Tipo de Financiamento	FAEC
Valor do SH	R\$ 294,16
Valor do SP	R\$ 239,73
Valor do SADT	R\$ 35,00
Valor Total	R\$ 568,89

38.062.05-4 – Lipoenxertia de glúteo em paciente com lipodistrofia glútea decorrente do uso de anti-retroviral.	
Modalidade de atendimento	Internação
Nível de Hierarquia	07,08
Serviço/Classificação	528/001
Atividade Profissional	Cirurgião Plástico
Tipo de Prestador	30, 40, 50, 60, 61
Idade	18 a 75
Sexo	Ambos
CID-10	B24 e E88.1
Admite Anestesia	Sim
Pontos do Ato	350
Permanência	2 dias
Permanência a maior	Sim
Leitos	Cirurgia
AIH 5	Não
Complexidade	Alta Complexidade
Exige Habilitação (MS)	11.04–Tratamento da Lipodistrofia do Portador de HIV/Aids
Tipo de Financiamento	FAEC
Valor do SH	R\$ 390,36
Valor do SP	R\$ 251,63
Valor do SADT	R\$ 35,00
Valor Total	R\$ 676,99

38.062.06-2 – Reconstrução glútea em paciente com lipodistrofia glútea decorrente do uso de anti-retroviral.	
Modalidade de atendimento	Internação
Nível de Hierarquia	07,08
Serviço/Classificação	528/001
Atividade Profissional	Cirurgião Plástico
Tipo de Prestador	30, 40, 50, 60, 61
Idade	18 a 75
Sexo	Ambos
CID-10	B24 e E88.1
Admite Anestesia	Sim
Pontos do Ato	350
Permanência	2 dias
Permanência a maior	Sim
Leitos	Cirurgia
AIH 5	Não
Complexidade	Alta Complexidade
Exige Habilitação (MS)	11.03–Tratamento da Lipodistrofia do Portador de HIV/Aids
Tipo de Financiamento	FAEC
Valor do SH	R\$ 490,36
Valor do SP	R\$ 351,63
Valor do SADT	R\$ 35,00

38.062.07-0 – Preenchimento Facial com tecido gorduroso em paciente com lipoatrofia de face decorrente do uso de anti-retroviral.	
Modalidade de atendimento	Internação
Nível de Hierarquia	07,08
Serviço/Classificação	528/001
Atividade Profissional	Cirurgião Plástico
Tipo de Prestador	30,40,50,60,61

Idade	12 a 75
Sexo	Ambos
CID-10	B24 e E88.1
Admite Anestesia	Sim
Pontos do Ato	180
Permanência	2 dias
Permanência a maior	Sim
Leitos	Cirurgia
AIH 5	Não
Complexidade	Alta Complexidade
Exige Habilitação (MS)	11.04–Tratamento da Lipodistrofia do Portador de HIV/Aids
Tipo de Financiamento	FAEC
Valor do SH	R\$ 134,47
Valor do SP	R\$ 92,25
Valor do SADT	R\$ 15,00
Valor Total	R\$ 241,72

Art. 12 – Estabelecer que para autorização/realização dos procedimentos constantes dos Art. 5º e 11, desta Portaria, será necessária a identificação do usuário, por meio do número do Cartão Nacional de Saúde – CNS.

Art. 13 - Estabelecer que é de responsabilidade dos gestores estaduais/municipais, efetuar o acompanhamento, controle, avaliação e auditoria que permitam garantir o cumprimento das disposições desta Portaria.

Art. 14 – Definir que caberá ao Departamento de informática do SUS/DATASUS adotar as medidas necessárias para viabilização do que dispõe esta Portaria.

Art. 15 - Definir que os recursos orçamentários, de que trata esta Portaria, correrão por conta do orçamento do Ministério da Saúde, devendo onerar o programa de trabalho: 10.302.1220.8585 – Atenção à Saúde da População nos Municípios Habilitados em Gestão Plena do Sistema e nos Estados Habilitados em Gestão Plena-Avançada.

Art. 16 - Esta Portaria entra em vigor a partir da competência abril de 2007.

JOSÉ CARLOS DE MORAES
Secretário Substituto

APÊNDICE

Apêndice 1. Fichas de acompanhamento dos ratos

S4/1 - 27/06/2006

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 1	290	310	VIVO	28/06/06
2	2/CAIXA 1	340	360	VIVO	28/06/06
3	3/CAIXA 1	300	330	VIVO	28/06/06
4	4/CAIXA 1	320	350	VIVO	28/06/06
5	5/CAIXA 1	320	330	VIVO	28/06/06

S4/7 - 27/06/2006

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 2	350	400	VIVO	3/07/06
2	2/CAIXA 2	300	340	VIVO	3/07/06
3	3/CAIXA 2	300	350	VIVO	3/07/06
4	4/CAIXA 2	310	360	VIVO	3/07/06
5	5/CAIXA 2	300	340	VIVO	3/07/06

S4/14 - 27/06/2006

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 3	300	320	VIVO	10/07/06
2	2/CAIXA 3	340	390	VIVO	10/07/06
3	3/CAIXA 3	290	390	VIVO	10/07/06
4	4/CAIXA 3	320	360	VIVO	10/07/06
5	5/CAIXA 3	320	400	VIVO	10/07/06

S4/28 - 27/06/2006

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 4	340	390	VIVO	17/07/06
2	2/CAIXA 4	350	400	VIVO	17/07/06
3	3/CAIXA 4	300	460	VIVO	17/07/06
4	4/CAIXA 4	320	360	VIVO	17/07/06
5	5/CAIXA 4	320	400	VIVO	17/07/06

P4/1 - 27/06/2006

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 5	290	300	VIVO	28/06/2006
2	2/CAIXA 5	300	350	VIVO	28/06/2008
3	3/CAIXA 5	310	350	VIVO	28/06/2006
4	4/CAIXA 5	330	340	VIVO	28/06/2006
5	5/CAIXA 5	350	390	VIVO	28/06/2008

P4/7 - 27/06/2006

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 6	300	340	VIVO	3/07/06
2	2/CAIXA 6	300	310	VIVO	3/07/06
3	3/CAIXA 6	320	310	VIVO	3/07/06
4	4/CAIXA 6	300	310	VIVO	3/07/06
5	5/CAIXA 6	340	340	VIVO	3/07/06

P4/14 - 27/06/2006

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 7	320	390	VIVO	10/07/06
2	2/CAIXA 7	300	350	VIVO	10/07/06
3	3/CAIXA 7	390	400	VIVO	10/07/06
4	4/CAIXA 7	310	390	VIVO	10/07/06
5	5/CAIXA 7	310	390	VIVO	10/07/06

P4/28 - 27/06/2006

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 8	350	400	VIVO	17/07/06
2	2/CAIXA 8	390	400	VIVO	17/07/06
3	3/CAIXA 8	360	410	VIVO	17/07/06
4	4/CAIXA 8	300	350	VIVO	17/07/06
5	5/CAIXA 8	300	320	VIVO	17/07/06

S2/1 - 02/01/2007

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 1	350	390	VIVO	03/01/2007
2	2/CAIXA 1	330	380	VIVO	03/01/2007
3	3/CAIXA 1	310	400	VIVO	03/01/2007
4	4/CAIXA 1	300	310	VIVO	03/01/2007
5	5/CAIXA 1	330	400	VIVO	03/01/2007

S2/7 - 02/01/2007

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 2	300	300	VIVO	09/01/2007
2	2/CAIXA 2	380	390	VIVO	09/01/2007
3	3/CAIXA 2	400	400	VIVO	09/01/2007
4	4/CAIXA 2	320	300	VIVO	09/01/2007
5	5/CAIXA 2	370	390	VIVO	09/01/2007

S2/14 - 02/01/2007

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 3	300	350	VIVO	16/01/2007
2	2/CAIXA 3	330	390	VIVO	16/01/2007
3	3/CAIXA 3	350	380	VIVO	16/01/2007
4	4/CAIXA 3	400	410	VIVO	16/01/2007
5	5/CAIXA 3	360	400	VIVO	16/01/2007

S2/28 - 02/01/2007

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 4	340	390	VIVO	30/01/2007
2	2/CAIXA 4	350	400	VIVO	30/01/2007
3	3/CAIXA 4	300	350	VIVO	30/01/2007
4	4/CAIXA 4	320	360	VIVO	30/01/2007
5	5/CAIXA 4	320	400	VIVO	30/01/2007

P2/1 - 02/01/2007

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 5	300	350	VIVO	03/01/2007
2	2/CAIXA 5	290	310	VIVO	03/01/2007
3	3/CAIXA 5	290	310	VIVO	03/01/2007
4	4/CAIXA 5	310	380	VIVO	03/01/2007
5	5/CAIXA 5	350	370	VIVO	03/01/2007

P2/7 - 02/01/2007

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 6	310	350	VIVO	09/01/2007
2	2/CAIXA 6	300	350	VIVO	09/01/2007
3	3/CAIXA 6	290	320	VIVO	09/01/2007
4	4/CAIXA 6	310	380	VIVO	09/01/2007
5	5/CAIXA 6	350	370	VIVO	09/01/2007

P2/14 - 02/01/2007

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 7	320	350	VIVO	16/01/2007
2	2/CAIXA 7	350	390	VIVO	16/01/2007
3	3/CAIXA 7	300	310	VIVO	16/01/2007
4	4/CAIXA 7	290	300	VIVO	16/01/2007
5	5/CAIXA 7	290	300	VIVO	16/01/2007

P2/28 - 02/01/2007

RATO	IDENTIFICAÇÃO	PESO INICIAL	PESO FINAL	EVOLUÇÃO	EUTANÁSIA
1	1/CAIXA 8	300	340	VIVO	30/01/2007
2	2/CAIXA 8	350	360	VIVO	30/01/2007
3	3/CAIXA 8	300	340	VIVO	30/01/2007
4	4/CAIXA 8	310	370	VIVO	30/01/2007
5	5/CAIXA 8	310	340	VIVO	30/01/2007