

ÉRIKA MALHEIROS BASTOS

**EFEITO DO ZAFIRLUKAST NA
CONTRATURA CAPSULAR DE
IMPLANTES DE SILICONE, EM RATAS**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola
Paulista de Medicina para
obtenção do título de Mestre em
Ciências

**SÃO PAULO
2005**

ÉRIKA MALHEIROS BASTOS

**EFEITO DO ZAFIRLUKAST NA CONTRATURA CAPSULAR DE
IMPLANTES DE SILICONE, EM RATAS**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina para obtenção do título de
Mestre em Ciências

São Paulo

2005

Bastos, Érika Malheiros

Efeito do Zafirlukast na Contratura Capsular de Implantes de Silicone, em Ratas / Érika Malheiros Bastos - São Paulo, 2005.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cirurgia Plástica Reparadora.

Título em inglês : The Zafirlukast Effect on Capsular Contracture on Silicone Implants in Rats.

1. Contratura; 2. Silicone; 3. Ratos.

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA PLÁSTICA
REPARADORA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – ESCOLA PAULISTA
DE MEDICINA - UNIFESP/EPM**

Coordenadora:

Prof^a.dr^a. Lydia Masako Ferreira

Professora Titular e Chefe da Disciplina de Cirurgia Plástica do
Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo
– Escola Paulista de Medicina

Orientador

Prof. Dr. Miguel Sabino Neto

Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina

Co-Orientadores

Prof. Dr. Élvio Bueno Garcia

Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina

Prof^a.dr^a. Daniela Francescato Veiga

Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina

Dedico este trabalho

Ao meu querido marido Dirceu, meu grande amor, pelo seu carinho e cumplicidade, partilhando comigo dos mesmos sonhos, construindo uma vida juntos. Pelo seu companheirismo, dedicação, e enorme incentivo e que durante todos estes anos juntos sempre me apoiou, me incentivou, sempre com muita paciência, carinho e amor. Agradeço todos os dias por ter você ao meu lado, e tenho certeza de que, se não fosse por isso eu não teria chegado até aqui ...

Aos meus pais Sidnei e Ana Maria que estiveram presente em todos os momentos, atentos para qualquer dificuldade, sempre com muito carinho, compreensão e disposição. Sempre me incentivando, apoiando, me ensinando a lutar pelos meus objetivos e que querer quase sempre é poder ...

Ao meu querido filho João, pérola mais rara, amor que transborda de meu coração, enche minha vida de alegria e que mesmo antes de existir me incentivou a crescer

...

*Aos meus irmão, Haroldo e Gustavo,
que apesar de caminhos tão distintos, temos o
mesmo objetivo em comum ...*

*Ao Prof. Dr. Miguel Sabino Neto,
grande idealizador deste trabalho, e
incentivador de nosso crescimento sempre de
uma forma prazerosa. Sinto-me
extremamente privilegiada por ter sido
orientada por pessoa tão humana e acessível e
ao mesmo tempo tão competente no que faz e
sempre enxergando mais além ...*

*Ao Prof. Dr. Elvino Bueno Garcia ,
sempre a disposição nos momentos difíceis
encontrados durante minha trajetória, sempre
com palavras de incentivo, mostrando os
caminhos mais certos.*

*À Prof.^a. Daniela Francescato
Veiga, pessoa extremamente generosa,
atenciosa e simples, agradeço pela pronta
disponibilidade e atenção a mim oferecidas.*

*À Prof^{ta}. Dr^a. Lydia Masako
Ferreira, titular Disciplina de Cirurgia
Plástica e coordenadora do Programa de Pós
Graduação em Cirurgia Plástica-
UNIFESP/EPM. Pessoa a frente de seu
tempo, idealizadora e realizadora de grandes
feitos, agradeço pela oportunidade de
realizar este trabalho. É um grande
privilegio poder crescer em solo tão fértil ...*

*Ao Prof. Dr. Ivan Dunshee de A. O.
Santos, chefe da Disciplina de Cirurgia
Plástica UNIFESP/EPM, exemplo de
médico, pesquisador e pessoa, que deveria ser
seguido por muitos. Agradeço por sua
amizade e por seus grandes ensinamentos.*

*Ao Prof. Dr. Luís Eugênio de Araújo
de Moraes Mello, por me introduzir na
pesquisa, pelas oportunidades oferecidas,
pelos grandes ensinamentos, pela sua
estimada amizade e por me mostrar a beleza
da humildade*

Aos Professores Dr^{as}. Dulce M.F.S.Martins, Dr Helton Traber de Castilho, Dr. Roberto Rudge Ramos, Dr. Max Domingues Pereira e Dr. An Wan Ching, agradeço por seus ensinamentos durante a minha formação .

À Dr^a Alessandra Haddad, chefe do setor de cosmiatria, por nos trazer as informações iniciais sobre o assunto estudado neste trabalho.

Ao residente Rafael A. Santos, pela sua amizade e pela grande ajuda na produção do artigo para publicação.

Aos meus colegas pós graduandos pelas “dicas” oferecidas.

À Elisa Mayumi Kokuba, Geruza Rezende Paiva, Fernanda Demattê, Juliana Botas Pereira, Lia Fleissig, Murilo Louzada, Sabrina Toledo, Carlos Y. Koji, pelo imenso carinho e amizade compartilhados durante minha trajetória .

*A todos os residentes da disciplina de
Cirurgia Plástica-UNIFESP/EPM.*

*À acadêmica Yuri Anna Han, pela
disposição e competência sendo de grande
auxílio na realização deste trabalho.*

*Às secretárias Marta, Sandra e
Sivana pelas muitas vezes que me ajudaram
durante a realização desta tese, sempre
atenciosas e prestativas.*

*À Ivone, técnica de laboratório que
me auxiliou na realização deste trabalho,
sempre com muita competência e seriedade.*

*Às funcionárias da “Casa da
Cirurgia Plástica” Helena, Claudete e
Madalena, pela ajuda durante a parte
prática deste trabalho.*

Ao Engenheiro Mecânico Wili Coloza Hoffmann pela disponibilidade em nos ajudar a encontrar o aparelho utilizado na realização deste trabalho.

À Poli JR, pela consultoria oferecida.

À Lúcia Sangiovani, representante da Silimed® que sempre se mostrou muito prestativa em nos ajudar nas muitas vezes em que foi solicitada.

À Silimed®, pela doação dos mini-implantes utilizados neste estudo, bem como pela ajuda de custo oferecida quando da apresentação deste trabalho em congressos.

À empresa farmacêutica Astra Zêneca pela doação da droga utilizada neste trabalho.

*Nossa grande glória
não é nunca cair,
mas se levantar toda vez que caírmos*

Confúcius (551 - 479 AC)

2. SUMÁRIO

1.	<i>Dedicatória</i>	<i>iv</i>
2.	<i>Sumário</i>	<i>xi</i>
3.	<i>Resumo</i>	<i>xiv</i>
4.	<i>Introdução</i>	<i>1</i>
5.	<i>Objetivo</i>	<i>5</i>
6.	<i>Literatura</i>	<i>7</i>
6.1.	Contratura Capsular: Frequência	11
6.2.	Contratura Capsular: Possíveis Fatores Implicados.	12
6.2.1.	Exposição do tecido mamário ao silicone fluido	12
6.2.2.	Tipos de implantes: Salinos X Silicone Gel	13
6.2.3.	Superfície do Implante	14
6.2.4.	Microbiologia	15
6.2.5.	Hematoma	17
6.2.6.	Tipo de procedimento cirúrgico	18
6.3.	Contratura Capsular: Histologia	19
6.3.1.	Miofibroblasto	20
6.4.	Contratura Capsular: Tratamento Atual	21
6.5.	Contratura Capsular: Modelos Experimentais	22
6.6.	Zafirlukast X Contratura Capsular	24
6.6.1.	Leucotrienos	25
6.6.2.	Zafirlukast X Leucotrienos	27
7.	<i>Métodos</i>	<i>29</i>
7.1.	Animais utilizados	30
7.2.	Implantes	31
7.3.	Zafirlukast, Accolate®	33
7.4.	Considerações Éticas	41
7.5.	Medida da Pressão Interna (Medida da Complacência)	42
7.5.1.	Medidor de pressão	42
7.5.2.	Análise estatística	46
8.	<i>Resultados</i>	<i>47</i>

8.1.	Análise Estatística	48
8.1.1.	Perdas	53
9.	<i>Discussão</i>	54
9.1.	Modelo experimental	56
9.2.	Implantes de Silicone	60
9.3.	Topografia do implante	61
9.4.	Tempo de observação	62
9.5.	Aferição da complacência da cápsula.	63
9.6.	Dosagem da droga	64
9.7.	Superfície do implante	65
9.8.	Discussão dos resultados.	67
9.9.	Considerações finais	71
10.	<i>Conclusão</i>	73
11.	<i>Summary</i>	75
12.	<i>Referências Bibliográficas</i>	77
13.	<i>Fontes Consultadas</i>	a
14.	<i>Anexos</i>	c
14.1.	Índice de Figuras	d
14.2.	ACCOLATE® (Zafirlukast)	e
14.3.	Carta de Aprovação do Comitê de Ética	k
14.4.	Tabela e Gráfico de Pressão	l
14.5.	Laudo Técnico	n

3. RESUMO

A cada ano aumenta o número de mulheres submetidas a procedimento cirúrgico para colocação de implante mamário, e a contratura capsular é a complicação mais freqüente com a incidência chegando a 100% em 25 anos. O tratamento atual para esta complicação consiste na retirada e troca do implante.

Em 2002, foi relatada a utilização do inibidor de leucotrienos zafirlukast (medicamento utilizado em asma brônquica) em casos de contratura capsular, observando bons resultados. Porém nenhum outro estudo foi realizado desde então.

Métodos - Quarenta ratos fêmea Wistar foram utilizados e receberam cada um, dois implantes de silicone, um com superfície lisa e o outro texturizada, e foram divididos em 4 grupos:

Grupo controle 0 (C0)- Os animais foram sacrificados após o implante e tiveram a pressão interna do implante aferida.

Grupo controle Salina (C1)- Receberam injeção diária de salina por via intra peritoneal, por 90 dias.

Grupo experimental 1,25 (E1,25)- Idem ao Salina, porém recebendo 1,25mg/kg/dia de zafirlukast.

Grupo experimental 5 (E5) - Idem ao Salina, porém recebendo 5mg/kg/dia de zafirlukast.

A aferição da pressão dos grupos foi realizada no nonagésimo dia, após o sacrifício destes animais.

Resultados – Grupos com implantes texturizados - Aumento da pressão no grupo C1, não se observando aumento nos grupos experimentais. Grupos com implantes lisos - não se observou aumento em nenhum grupo.

Conclusão - O zafirlukast inibiu a contratura de cápsulas formadas ao redor de implantes de silicone de superfície texturizada.

Descritores: Contratura; Silicone; Ratos.

4. INTRODUÇÃO

A contratura capsular é a complicação mais freqüente que ocorre nos procedimentos de inclusão de implante mamário e a freqüência com que este procedimento é realizado vem aumentando a cada ano, sendo que somente em 2003 foram realizadas 280.401 cirurgias para aumento mamário nos EUA (ASAPS), no Brasil este número chegou a 85.000 em 2003 segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP). Estudos sobre a contratura capsular em implantes mamários apontam números tão altos quanto 71% (SOLOMON, 1994) e até 100% em 25 anos (PETERS et al., 1997).

A formação da cápsula ao redor do implante é uma reação de corpo estranho com a migração de células inflamatórias, fibroblastos e miofibroblastos (KATZIN et al., 1996). Uma teoria a respeito do desenvolvimento da contratura capsular seria a contração dos miofibroblastos devido a algum estímulo ainda não bem elucidado, cuja forma adquirida se tornaria definitiva devido ao tecido fibroso depositado ao redor (BAKER, BARTELS & DOUGLAS, 1981).

A razão de alguns indivíduos desenvolverem a contratura capsular mais cedo que outros parece ser um fenômeno multifatorial, variando com o tipo de superfície do implante, bem como seu preenchimento, topografia e presença de infecção (ERSEK, 1991; CAIRNS & VILLIERS, 1980; BIGGS & YARISH, 1990; DOBKE et al., 1995).

A contratura capsular pode levar a deformidade e dor, resultando em prejuízos estéticos, econômicos e psicológicos importantes, por isto existem muitos estudos que serão apresentados posteriormente, que procuram a causa bem como

um tratamento para este fenômeno tão freqüente (ROHRICH, KENKEL & ADAMS, 1999).

Atualmente, o único tratamento realmente efetivo é o cirúrgico, com a remoção da cápsula e a troca do implante (FRANGOU & KANELAKI, 2001). Porém, a capsulectomia além de ser um procedimento de custos elevados, é tecnicamente difícil e pode resultar em uma lesão não desejável do tecido circunjacente, que dependendo do volume do parênquima, pode comprometer o resultado estético final. Isto pode ser agravado pelas recidivas que ocorrem nos casos de contratura capsular tendo a paciente que se submeter a novo procedimento cirúrgico.

COLLIS et al., em 2000, em estudo clínico com pacientes com contratura capsular que foram submetidas a capsulectomia anterior (60 pacientes) e a capsulectomia total, (60 pacientes), observaram 50% de recidiva no primeiro grupo e 11% no segundo grupo.

SCHLESINGER et al., em 2002, relataram o uso do zafirlukast (droga comumente utilizada para o tratamento de asma) para o tratamento clínico da contratura. Os resultados mostraram uma melhora significativa no grau de contratura, com o uso da droga por um período de um a três meses, sendo que para algumas mulheres o procedimento cirúrgico que já estava formalmente indicado deixou de ser necessário.

A possibilidade de uma droga administrada por via oral tratar uma complicação tão importante é algo que merece atenção; porém, não existem na literatura outros estudos que comprovem o real benefício deste medicamento no tratamento

da contratura, nem estudos experimentais que analisem o efeito do zafirlukast na formação da cápsula.

A caracterização da contratura capsular se baseia no endurecimento do implante causado pela ocorrência de forças centrípetas geradas pela contração do tecido da cápsula (KSANDER, 1979).

Para evitar as diversas variáveis que possam ocorrer com os estudos clínicos, verificar de maneira precisa a pressão destes implantes e a atuação ou não do zafirlukast na contratura capsular, realizamos um estudo experimental com ratas.

5. OBJETIVO

Avaliar o efeito do zafirlukast na contração capsular de implantes de silicone em ratas.

6. LITERATURA

Os primeiros relatos do uso de implantes mamários podem ser encontrados no final do século XVII e desde então várias modalidades de materiais aloplásticos já foram empregadas para o aumento ou para a reconstrução da mama.

GERSUNY, em 1900, descreveu o uso da injeção de parafina para o aumento mamário, porém apesar de inicialmente apresentar um resultado razoável a longo prazo apresenta inúmeras complicações (LETTERMAN & SCHURTER, 1978).

Em meados do século XX outras substâncias, como marfim, bolas de vidro, borracha, pastilhas de polietileno, esponja, polímero de polivinil álcool formaldeído (Ivalon®), Ivalon em bolsa de polietileno (Etheron®), fita de polietileno, poliéster, *silastic* e implantes de teflon-silicone foram utilizados (BROADBENT & WOOLF, 1967; BROWN, FRYER & OHLWILLER, 1960; EDGERTON, MEYER & JACOBSON, 1961; LETTERMAN & SCHURTER, 1978; LEWIS, 1965; LILLA & VISTNES, 1976; SMAHEL, 1977; LIU & TRUONG, 1996). Nenhum destes implantes apresentou resultados satisfatórios. O Ivalon e o Etheron chegaram a ser utilizados por milhares de mulheres na década de 60, ocasionando mamas endurecidas e de aspecto não natural, entre outras complicações (DE CHOLNOKY, 1970; BROADBENT & WOOLF, 1967).

O uso de injeção de materiais exógenos, geralmente de forma ilegal, também foi largamente utilizado. OHTAKE et al., em 1989, descreveram o uso do petrolatum (Vaselina) no aumento mamário. O óleo de silicone adulterado, conhecido como fórmula de Sakurai, que teve inúmeras variantes de acordo com o óleo utilizado, também foi muito empregado

(KAGAN, 1963; TINKLER et al., 1993; ORTIZ-MONASTERIO & TRIGOS, 1972).

Silicone fluido de uso médico (Dow Corning) e outras variantes de silicone, assim como o silicone industrial, também tiveram o seu papel, porém com exceção de primeiro, apresentaram resultados muito ruins, inclusive com perda das mamas e casos de morte (ASHLEY et al., 1967; BOO-CHAI, 1969; KOIDE & KATAYAMA, 1979).

O primeiro implante de silicone bem sucedido foi uretral, em 1950, realizado por De Nicola, e a partir daí este material começou a ser empregado na confecção de "*shunts*", articulações e outros tipos de implantes (MARZONI, UPCHURCH & LAMBERT, 1959).

Em 1962 ocorre a introdução dos implantes mamários de silicone e em 1963, CRONIN & GEROW utilizaram invólucro de silicone preenchidos com dextran ou salina, implantados em animais e não observaram sinais de toxicidade ou outras complicações.

Todo corpo estranho introduzido no organismo induz uma reação inflamatória. Esta reação denominada "de corpo estranho" acontece desde os moluscos até o homem, fazendo parte dos mecanismos de defesa do organismo em questão (FENG, 1967; SALT, 1963; COLEMAN, KING & ANDRADE, 1974; RIGDON et al., 1975).

Nada é totalmente inerte (WALTER & ISRAEL, 1974).

O sistema imune elabora uma reação para isolar o corpo estranho, tentando fazê-lo ocupar o menor espaço possível e a menor superfície ocupada por um implante moldável de silicone

é a forma esférica, portanto deformando e enrijecendo o implante e a mama (CARPANEDA, 1997).

BAKER, em 1979, classificou a contratura capsular em classe I, mama absolutamente natural; classe II contratura mínima contratura; classe III, contratura moderada; classe IV, contratura severa.

6.1. CONTRATURA CAPSULAR: FREQUÊNCIA

Das complicações encontradas após mamoplastia de aumento, a contratura capsular é a mais freqüente (BROWN, LANGONE & BRINTON, 1998). SOLOMON, em 1994, relata incidência de 71% em 639 mulheres submetidas a implante de silicone gel com um segmento médio de 440 dias. Muitos estudos relatam também uma alta incidência (MCGRATH & BURKHARDT, 1984; ERSEK, 1991).

PETERS et al., em 1997, observaram que a incidência de contratura capsular se acumula com o tempo, chegando a 100% em 25 anos, sendo que geralmente o início desta contratura pode se dar dentro dos dois primeiros anos após a introdução do implante (MCGRATH & BURKHARDT, 1984; ERSEK, 1991).

Existe uma grande variedade de fatores, alguns discutíveis, que podem acelerar o processo inflamatório que leva à contratura capsular. Dentre estes se destacam o tipo de implante, a presença de infecção e o local de inserção. Esforços têm sido realizados com o intuito de diminuir a contratura capsular, como tentar diminuir a exposição do tecido ao silicone fluido utilizando implantes salinos ou com implantes de gel de silicone com duplo lúmen; adição de esteróides à salina dentro dos implantes; medidas de controle de infecção e hematoma; posicionamento do implante atrás do músculo peitoral e o desenvolvimento de implantes texturizados e de poliuretano.

6.2. CONTRATURA CAPSULAR: POSSÍVEIS FATORES IMPLICADOS.

6.2.1. Exposição do tecido mamário ao silicone fluido

ANDREWS, em 1966, analisou o comportamento celular com a injeção de silicone fluido, em ratos e em um caso clínico. Observou a presença de vacúolos (que inferiu serem silicone) em macrófagos do tecido e também a capacidade de fagocitose de neutrófilos e monócitos circulantes, quando o sangue periférico era incubado com silicone.

Gotas de silicone freqüentemente são encontradas no tecido capsular, porém sua presença não tem sido consistentemente relacionada à contratura capsular. BARKER & SCHULZ, em 1978, e DOMANSKIS & OWSLEY, em 1976, encontram uma correlação positiva, enquanto RUDOLPH et al., em 1978 e THUESEN et al., em 1995 não correlacionam o encontro de gotas de silicone à contratura capsular.

JENNINGS et al., em 1991, encontraram menor concentração de silicone tecidual em cápsulas mais severamente contraídas do que nas que não apresentavam contratura.

6.2.2. Tipos de implantes: Salinos X Silicone Gel

Apesar da dificuldade de comparação entre os diversos estudos devido às inúmeras variáveis não isoladas, como o fabricante do implante, presença de hematomas, infecções, período de seguimento e do local do implante, os estudos coincidem em mostrar uma maior incidência de contratura capsular com o uso de implantes com gel de silicone quando comparados com os preenchidos com salina.

HETTER, em 1979, relata 64% versus 40% comparando a incidência de contratura em implantes com silicone gel e com salina e CAIRNS & VILLIERS, em 1980, com 81,1% contra 8,3%, respectivamente, entre outros.

ASPLUND & KORLOF, em 1984, relataram ocorrência de contratura capsular em 55% das cápsulas ao redor dos implantes com silicone gel e em somente 20% nos implantes salinos.

6.2.3. Superfície do Implante

Estudos experimentais revelam uma menor incidência de contratura capsular ao redor de implantes com superfície texturizada, o que está provavelmente relacionado à profundidade e ao espaçamento que há entre a textura da superfície (CHERUP et al., 1989; BROHIM et al., 1992; CLUGSTON et al., 1994).

COLEMAN, FOO & SHARPE, 1991, em um estudo prospectivo utilizando implantes idênticos, de baixo "vazamento," com gel de silicone, variando somente a superfície, encontrou uma incidência de contratura capsular em 58% dos implantes com superfície lisa e somente em 8% dos implantes com superfície texturizada.

POLLOCK, em 1993, relata a incidência de 13% contra 2% de contratura capsular ao redor de implantes com superfície lisa e texturizada respectivamente.

SANK et al., em 1993, em estudo in vitro sobre reação de corpo estranho com diversos materiais utilizados em implantes mamários, observaram uma menor proliferação de fibroblastos à exposição de silicone de superfície texturizada e espuma de poliuretano quando comparada à exposição de silicone de superfície lisa.

HANDEL et al., em 1995, utilizaram um fator corretivo para diferentes seguimentos e observaram similar incidência de contratura ao redor dos implantes com superfície lisa e dos com superfície texturizada.

6.2.4. Microbiologia

Infecções peri-operatórias locais são geralmente tratadas com antibioticoterapia e costumam resolver-se sem a necessidade de uma intervenção cirúrgica. A frequência desta complicação se situa entre 1 a 4% após procedimento cirúrgico para aumento de mama e de 2,5 a 13% nas reconstruções de mama (GIBNEY, 1987; BAILEY, SMITH & CASAS, 1989; NOONE et al., 1985; FUREY et al., 1994).

BURKHARDT et al., em 1986, combinando uma variedade de terapias antimicrobianas como irrigação local com povidine-iodine (não aconselhável, pois o iodo degrada o invólucro de silicone – MORAIN, 1982) e cefalotina intraluminal, observaram uma diminuição de contratura capsular de 41 para 19%, comparando o grupo controle com o experimental.

ABLAZA & LATRENTA, em 1998, referem que muito raramente uma infecção pode ocorrer anos após o procedimento sem nenhum fator causal aparente.

Existem evidências que apontam para uma relação entre o processo infeccioso e a gravidade da contratura capsular.

VIRDEN et al., em 1992, analisando a cápsula ao redor de implantes removidos pelas mais diversas causas, encontraram cultura positiva, principalmente para *Staphylococcus epidermidis*, em 56% dos implantes com contratura e em somente 18% dos implantes sem contratura.

BURKHARDT & DEMAS, em 1994, não conseguiram correlacionar o uso do povidine com a diminuição da contratura capsular.

PETERS et al., em 1997, não encontraram relação com a positividade da cultura das cápsulas em uma série de 100 mulheres com a incidência de contratura capsular.

6.2.5. Hematoma

Os estudos que tentam correlacionar a história de hematoma peri-operatório com o aumento da ocorrência de contratura capsular variam muito.

MOUCHARAFIEH & WRAY, em 1977, em estudo com rato, não encontraram correlação entre a presença de hematomas e contratura capsular, o mesmo ocorrendo em estudo posterior de CAFFEE, em 1986, com coelhos.

WAGNER, BELLER & PFAUTSCH, em 1977, HIPPS, RAJU & STRAITH, em 1978 e HANDEL et al., em 1995, encontraram uma incidência de contratura capsular duas a três vezes maior nos implantes em que ocorreu hematoma quando comparado com aqueles onde não ocorreu.

ASPLUND, em 1984, e COLEMAN, FOO & SHARPE, em 1991, correlacionaram positivamente o encontro de hematoma com contratura. Entretanto, estes estudos englobam um número pequeno de hematomas e não foram desenhados para estudar este assunto.

6.2.6. Tipo de procedimento cirúrgico

A questão da relação da locação do implante (topografia retromuscular ou retroglandular) com a incidência da contratura capsular tem sido assunto de vários estudos. Especula-se que estes resultados se devam ao fato de ficar longe de sítios contaminantes como a glândula mamária, ou se beneficiariam da “massagem” realizada pelo músculo sobre o implante.

ASPLUND et al., em 1984, em uma série de 100 pacientes submetidas à reconstrução mamária com implante em topografia retromuscular observaram 31% de contratura capsular.

PUCKETT, CROLL & REICHEL, em 1987, avaliaram em estudo prospectivo com 100 mulheres submetidas a aumento mamário, divididas em dois grupos de acordo com a topografia do implante (retroglandular e retromuscular). Após um seguimento médio de 27 meses, observaram contratura capsular na topografia retroglandular em 48% e retromuscular em 14%.

6.3. CONTRATURA CAPSULAR: HISTOLOGIA

VISTNES, KSANDER & KOSEK, em 1978, sugeriram que o encapsulamento e a contratura no modelo animal e humano são o resultado de uma reação de corpo estranho, que é um fenômeno inevitável. E também que poderíamos inferir que as diversas descrições da resposta tissular aos implantes referir-se-iam a diferentes estágios de um mesmo processo e que a rapidez e a intensidade com que isto ocorreria, variaria entre os indivíduos e de acordo ao material utilizado. Referiram ainda que a espessura da cápsula e o aumento na quantidade de proteína variariam mais de acordo com a idade do implante.

A reação ao implante faz parte da cicatrização da ferida operatória, que se inicia com a migração de células polimorfonucleares (PMN) e mononucleares. Os PMN desaparecem em alguns dias, permanecendo os monócitos, fibroblastos e linfócitos. Os monócitos se diferenciam em macrófagos e algumas destas células coalescem formando células gigantes de corpo estranho. Os fibroblastos são estimulados a proliferar e produzir colágeno, e novos capilares se desenvolvem (KATZIN et al., 1996). Se esta reação falha em destruir o material invasor, seja devido ao seu tamanho ou composição, as então chamadas células gigantes de corpo estranho (CE) surgem em um esforço para isolá-lo. Se esta resposta ainda é inadequada para isolar o CE, inicia-se um estágio de fibrose com várias camadas de tecido conectivo ao redor (WALTER & ISRAEL, 1974; COLEMAN, KING & ANDRADE, 1974; RIGDON, 1975).

6.3.1. Miofibroblasto

BAKER, CHANDLER & LEVIER, em 1981, explanam que a ocorrência de contratura capsular se deveria a contração dos miofibroblastos presentes na cápsula seguida pela deposição de colágeno ao redor.

Algo que impedisse esta contração em seu momento crítico ou diminuísse a quantidade de miofibroblastos na cápsula ao redor do implante mamário seria uma possível solução para a prevenção e possível reversão dos casos iniciais de contratura capsular.

6.4. CONTRATURA CAPSULAR: TRATAMENTO ATUAL

Quando nos deparamos com uma contratura capsular já estabelecida, poucos são os recursos disponíveis.

O uso de vitamina E tem se mostrado ineficaz e o uso de esteróides tem provocado muitas complicações como atrofia muscular e a ptose do implante (CAFFEE, 1984, 1993, 1994).

PERRIN, em 1976, utilizou metilprednisolona intra-implante (diluída na salina) observando a passagem da droga através do invólucro de silicone, com a incidência de “enrijecimento” da mama de menos de 5%.

A capsulotomia fechada foi descrita por BAKER, BARTELS & DOUGLAS, em 1976, e está praticamente abandonada, pelo alto índice de insucesso, de recidiva e alta morbidade, podendo em alguns casos provocar hematomas, deslocamento do implante ou até a ruptura do mesmo.

YOUNG, em 1998, introduziu a capsulectomia junto com a retirada do implantes, delineando suas indicações e alertando para se pesarem os potenciais riscos da remoção da cápsula contra os potenciais benefícios.

6.5. CONTRATURA CAPSULAR: MODELOS EXPERIMENTAIS

PETERS, SHAW & RAJU, em 1980, estudaram a influência da vitamina E topicamente ao redor do implante e intramuscular para verificar seu efeito na contratura capsular. Utilizando 200 ratos Wistar, implantaram próteses de silicone gel, com 1,2 x 1cm no dorso do animal e analisaram a pressão interna com duas semanas, um mês e 3 meses observando que a vitamina E sistêmica não surtiu efeito ao final de três meses, enquanto que no uso tópico observou um aumento da contratura.

KSANDER, em 1981, implantou próteses hemisféricas de 1cm de diâmetro dorsalmente, abaixo do *panniculus carnosus* do animal e ventralmente, no tecido areolar acima do esterno, realizando a medida da compressibilidade dos implantes, não notando diferença na ocorrência de contratura entre as diferentes topografias. Também refere que a realização do experimento de maneira asséptica não é importante.

STARK, GOBEL & JAEGER, em 1990, utilizando expansores de 20ml, contendo ciclosporina, implantados no dorso de ratos, estudaram seu efeito na formação da cápsula ao redor do implante observando uma menor espessura no grupo com ciclosporina.

SMAHEL, HURWITZ & HURWITZ, em 1993, utilizaram implantes de silicone gel com superfície texturizada junto à pele e lisa junto ao músculo, abaixo da pele do dorso do animal. Analisaram a presença de miofibroblasto com duas semanas e com um, dois, três, seis, e oito meses, observando a presença destas células após o primeiro mês, e atingindo um pico aos três meses.

CLUGSTON et al., em 1994, implantaram dispositivos preenchidos por salina, com superfície lisa e texturizada, abaixo do músculo latíssimo do dorso, verificaram sua complacência com um, dois, três e seis meses, observando um aumento relativo da pressão interna destes dispositivos, que foi significativa para aqueles com superfície lisa. O pico de pressão ocorreu em torno dos três meses quando houve uma tendência à estabilização, inferindo a presença de contratura capsular.

BUCKY et al., em 1994, realizaram experimentos com coelhos e implantaram implantes abaixo do *panniculus carnosus*, e após um ano analisaram a pressão intra-implante, através da infusão salina. Observaram uma cápsula mais firme e menos distensível ao redor dos implantes de superfície texturizada.

BASTOS et al., em 2003, descreveram um modelo experimental de contratura capsular com ratos, utilizando mini-implantes de silicone introduzidos abaixo do *panniculus carnosus* do animal e a verificação da contratura através da medida de pressão intra-implante após a infusão de água destilada.

6.6. ZAFIRLUKAST X CONTRATURA CAPSULAR

SCHLESINGER et al., em 2002, relataram o uso de um inibidor de leucotrienos muito utilizado no tratamento da asma brônquica na prevenção e reversão de casos recentes de contratura capsular. Utilizando a droga zafirlukast, 20mg duas vezes por dia, por dois a três meses, observaram uma diminuição da incidência para menos de 1% quando comparado a 4% de incidência observada antes de iniciar o estudo com a droga.

Observaram também a reversão e o "amolecimento" de contraturas já estabelecidas, o que poderia levar até seis meses. Referem que as contraturas com menos de seis meses de estabelecimento respondem melhor ao tratamento e que 25% das contraturas com menos de seis meses são refratárias ao tratamento medicamentoso, restando a cirurgia como única alternativa para o tratamento. Não observaram efeitos colaterais em seu estudo.

6.6.1. Leucotrienos

Os leucotrienos são produzidos por mastócitos, monócitos, macrófagos e eosinófilos e fazem parte do grupo dos eicosanóides do qual fazem parte também as prostaglandinas e tromboxanas. Estimulam a produção de imunoglobulinas pelas células T e B e promovem a degranulação dos leucócitos infiltrados.

Os leucotrienos cisteínicos LTC₄, D₄ e E₄ atuam contraindo músculo liso, principalmente o da árvore brônquica, sendo até 1000 vezes mais potentes que a histamina. Seu início de ação é lento, porém seu efeito é demorado (BARNES, PIPER & COSTELLO, 1984). Também aumentam a permeabilidade das veias pós-capilares, o que leva ao extravasamento de plasma e têm um papel no recrutamento eosinofílico. Portanto os leucotrienos constituem uma família de mediadores lipídicos com potente atividade biológica (FUNK, 2005)

Biossíntese: a enzima 5-lipooxigenase (5-LO) converte o ácido aracdônico em um leucotrieno instável que é o LTA₄. Este leucotrieno pode se transformar em LTB₄ e LTC₄. Muitos fatores celulares são necessários nesta transformação (Figura 1). A biossíntese de LTB₄, C₄, D₄, e E₄ ocorre principalmente em leucócitos, em resposta a uma variedade de estímulos imunológicos.

O receptor de leucotrienos cisteínicos- CysLT1 possui expressão em células do baço, leucócitos, células de músculo liso e macrófagos e seus ligantes preferenciais são LTD₄, LTC₄ e LTE₄ (LYNCH et al., 1999).

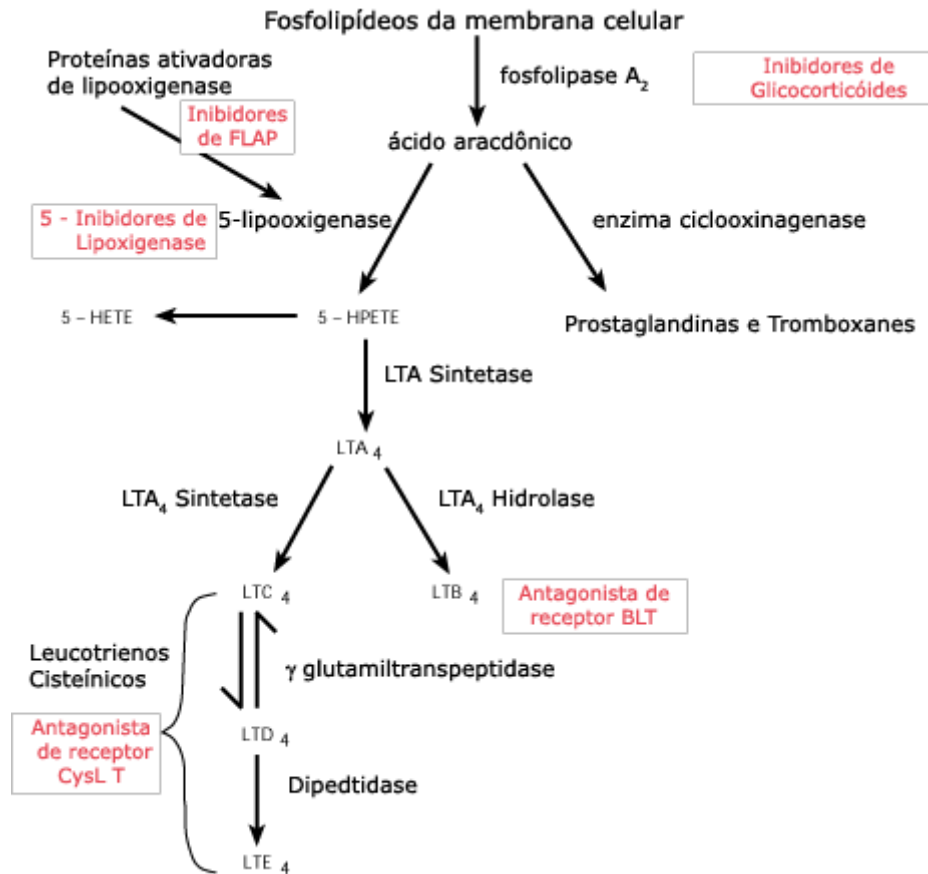


Figura 1 - Mostra a biossíntese dos leucotrienos cisteínicos.

As fontes normais mostram o caminho principal.

Em negrito as enzimas.

Em vermelho, o grupo de drogas inibidoras, sendo que o zafirlukast é um antagonista de receptor de leucotrieno Cys.

Fonte - (Aust Prescr 1999;22:55-7).

6.6.2. Zafirlukast X Leucotrienos

O zafirlukast foi liberado para o uso em adultos e crianças acima de 12 anos, pelo FDA (Food and Drug Administration), órgão que regula a liberação de medicamentos nos Estados Unidos, em 1996. De 1996 a 1998 esta medicação foi prescrita mais de 4 milhões de vezes sendo a ocorrência de náusea (12,9%) e cefaléia (3,1%) os efeitos colaterais mais freqüentes.

Ele é um antagonista competitivo de receptor de leucotrieno D4 e E4 e a ocupação destes receptores por leucotrienos cisteínicos tem sido implicada na fisiopatologia da asma, atuando em etapas como a contração de músculos lisos da árvore brônquica levando à bronquioconstrição. Nestes estudos observa-se que os pacientes com asma são até 250 vezes mais sensíveis ao LTD4 que pacientes normais. Entre outras ações do zafirlukast estão a diminuição do edema da via aérea, alteração da atividade celular ligada à inflamação prevenindo o aumento da permeabilidade vascular e inibição do influxo de eosinófilos (Figura 2). Também atua impedindo que um fator alergênico estimule o desencadeamento da crise asmática em paciente atópico (TANIGUCHI et al., 1993).

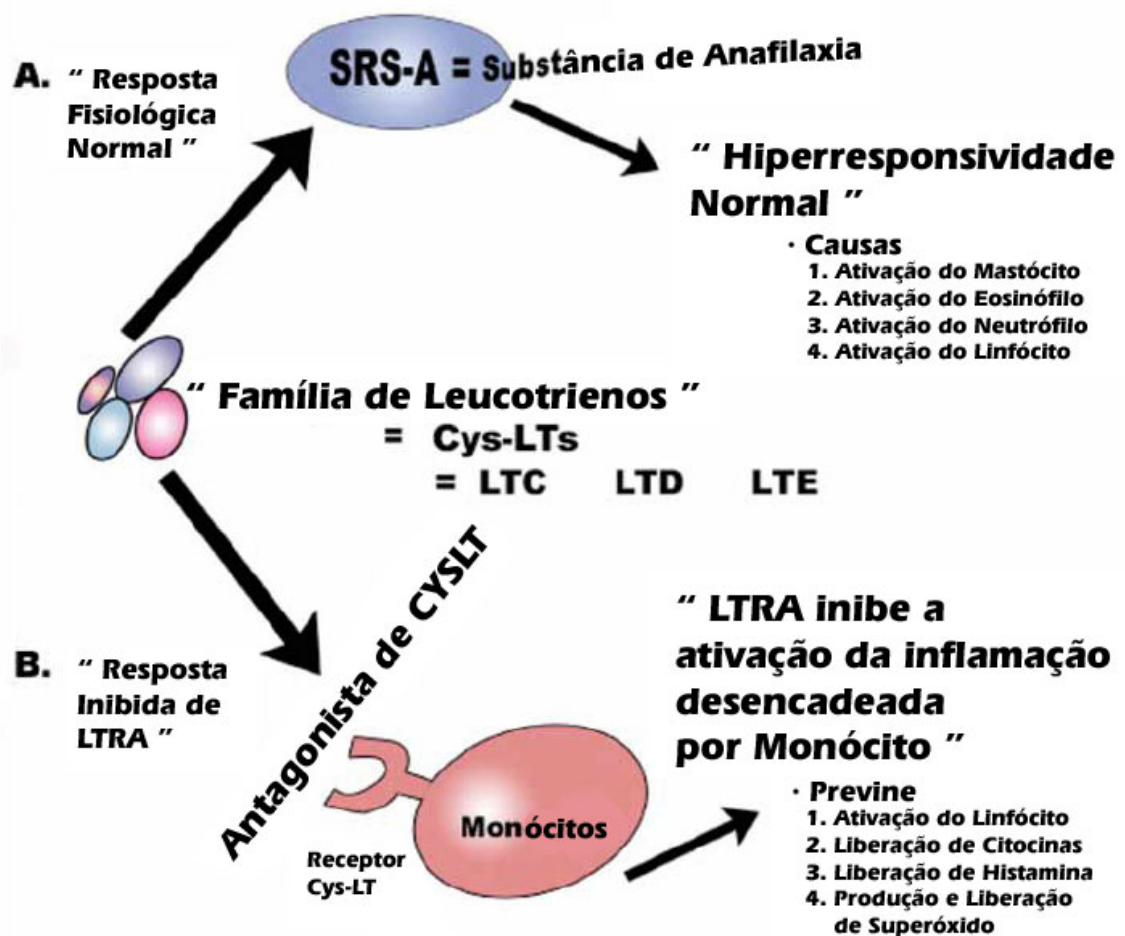


Figura 2 – Mecanismo de ação do zafirlucast. Fonte-Aesthetic Surg. J. 2002 ; 22: 329-336

Outros usos dos inibidores de leucotrienos já têm sido descritos, como em doenças como o Lúpus eritematoso sistêmico (HACKSHAW et al., 1992) e também níveis elevados de LTD4 urinário vem sendo observados em pacientes com síndrome da angústia respiratória (WESTCOTT, THOMAS & VOELKEL, 1991) e com fibrose cística (SAMPSON et al., 1997).

7. MÉTODOS

7.1. ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados 40 ratos (*Rattus norvegicus*) adultos, fêmeas, da linhagem Wistar EPM-1, com peso entre 200-250 g, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM. Estes animais foram mantidos em ciclo claro-escuro (12/12 h), com livre acesso à comida (ração balanceada) e água, no biotério da Disciplina de Cirurgia Plástica – UNIFESP/EPM. Foram acondicionados em gaiolas de polipropileno com 40cm de comprimento, 30cm de largura e 15cm de altura.

Cada gaiola continha cinco animais.

7.2. IMPLANTES

Foram utilizados 80 mini-implantes de silicone preenchidos com silicone gel, com 2,2cm de diâmetro e 2ml de volume, de base redonda. Quarenta mini-implantes eram de superfície texturizada e 40 com a superfície lisa (Figuras 3 e 4).



Figura 3 - Implante com superfície texturizada (escala em cm)



Figura 4 - Implante com superfície lisa (escala em cm)

Todos os mini-implantes foram produzidos e doados pela empresa SILIMED[®]. Foram fornecidos estéreis, embalados individualmente, com a sua produção regida pelos padrões de tecnologia exigido para implantes (CGPM, ISO 9001 e Em 46001).

7.3. ZAFIRLUKAST, ACCOLATE®

A droga foi doada pelo laboratório Astra-Zeneca. Foi diluída na concentração de 9mg/ml e acondicionada em frascos de 1 e 0,5ml. A droga apresentou dificuldade de dissolução sendo que nesta concentração apresentou boa solubilidade. Foram utilizados agitadores para a diluição e pipetas graduadas para a quantificação da droga.

A droga diluída foi mantida em temperatura de aproximadamente -16°C e descongelada à temperatura ambiente na hora de ser utilizada.

Os ratos foram submetidos à anestesia com 25mg/kg de cloridrato de tiletamina/ cloridrato de zolazepam (Zoletil®).

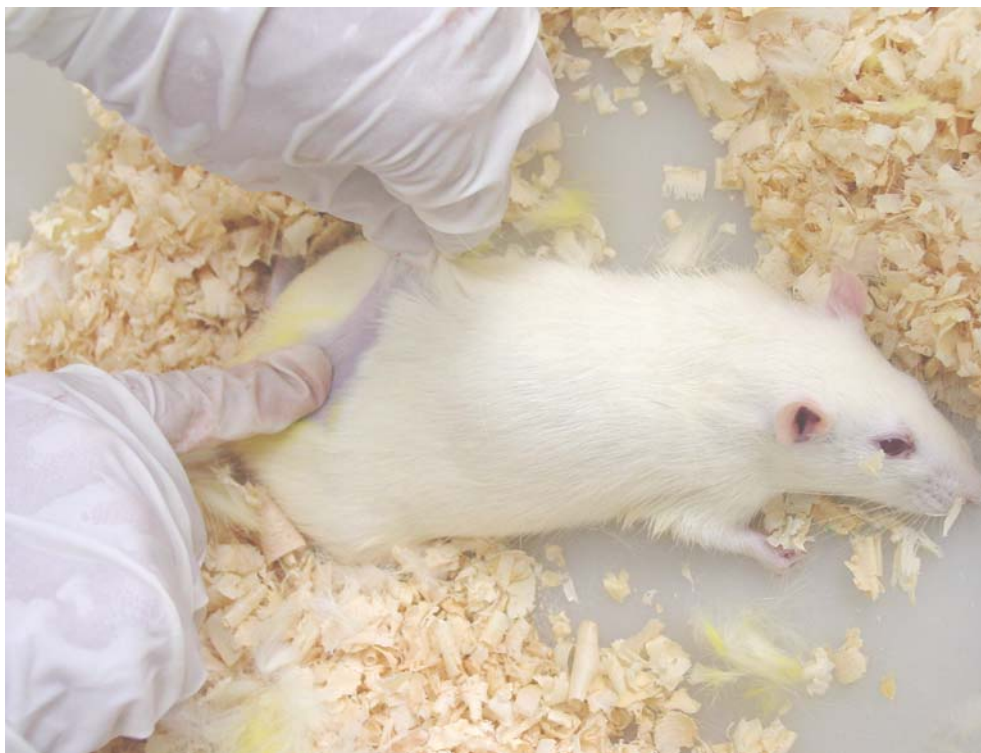


Figura 5 - Retirada do pêlo do rato por apreensão após o rato estar anestesiado

Após o rato estar completamente anestesiado, o pêlo da área a ser incisada era retirado por apreensão e tração manual (Figura 5).

Sob condições não estéreis, uma incisão de aproximadamente 2cm, era realizada perpendicular e simetricamente à linha média, entre os terços médio e distal do dorso do animal, interessando pele e panículo carnososo do animal (Figuras 6 e 7).



Figura 6 - Marcação da incisão- em terço distal do dorso do animal com aproximadamente 2cm

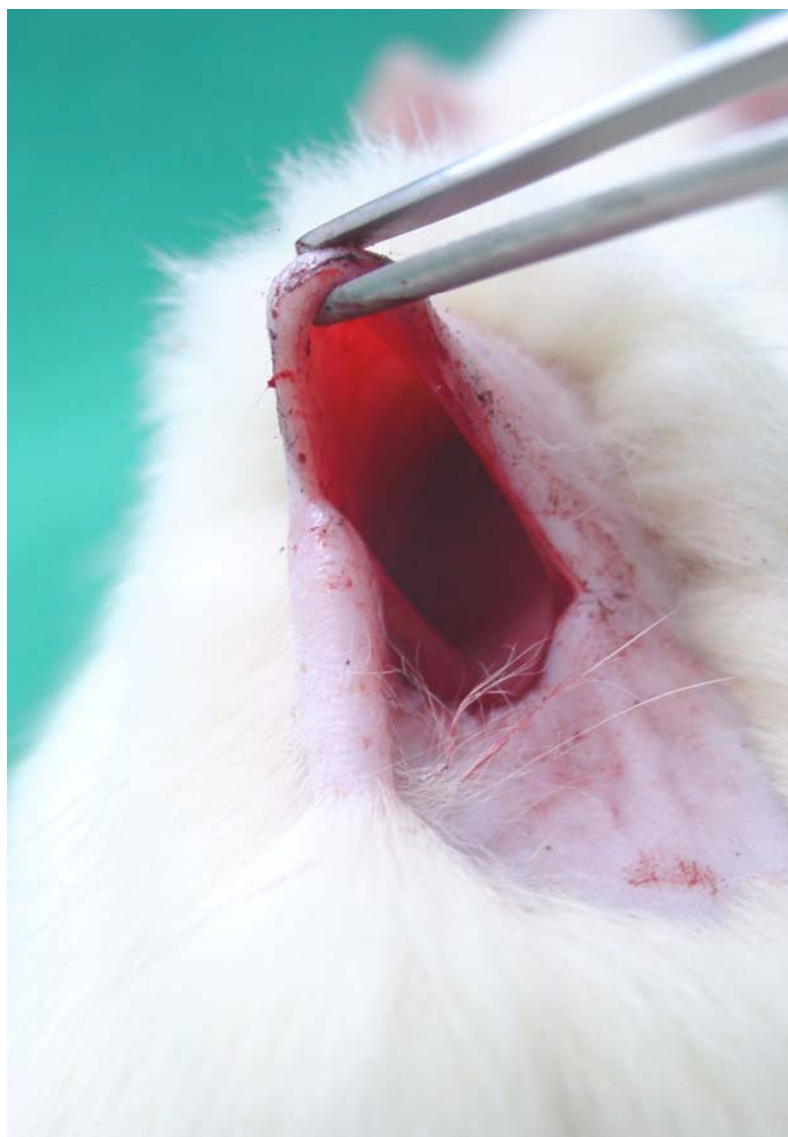


Figura 7 - Plano de dissecção- por onde serão introduzidos os implantes

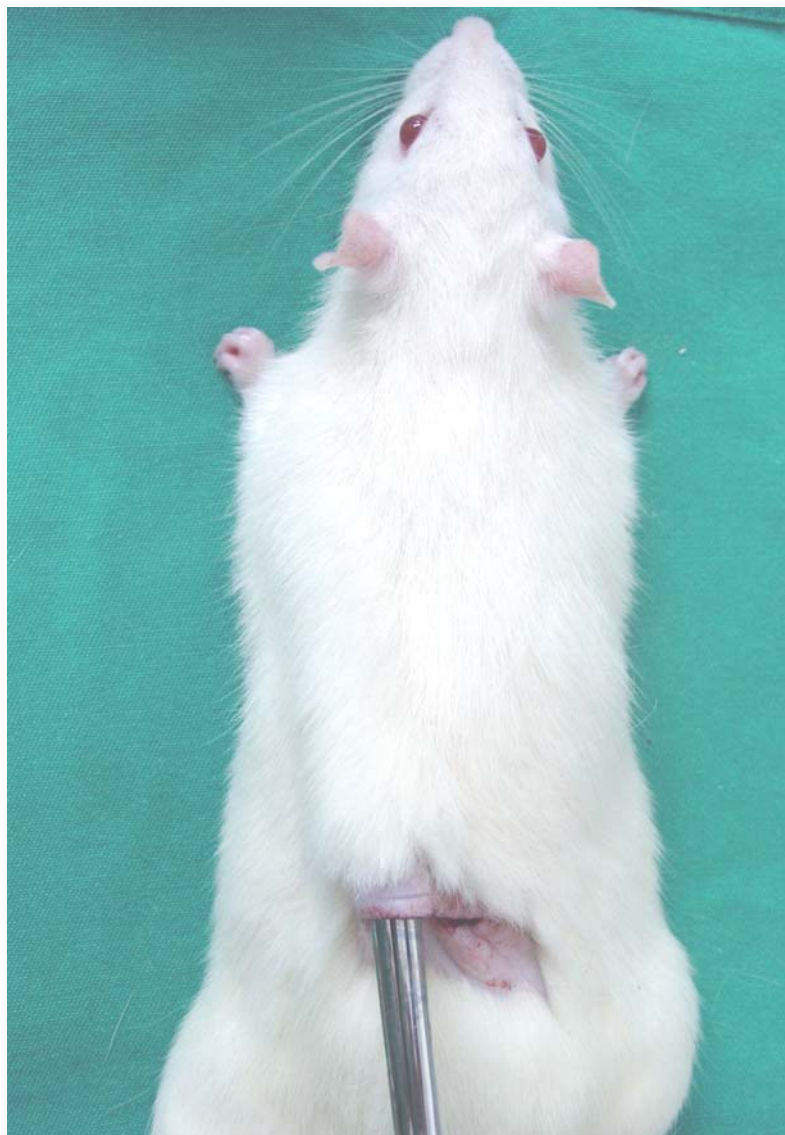


Figura 8 - Dissecção de túnel para locação do implante- utilização de tesoura romba

Duas vias de acesso a partir da incisão, abaixo do *panniculus carnosus*, foram feitas até e sobre as escápulas, de cada lado do animal, com o cuidado de não comunicá-los. Este plano de dissecção é frouxo e exangue (Figura 8).

Os implantes foram introduzidos pela incisão, sendo os de superfície lisa posicionados à direita e os de superfície texturizada à esquerda (Figuras 9, 10 e 11).



Figura 9 - Introdução de implante de superfície lisa

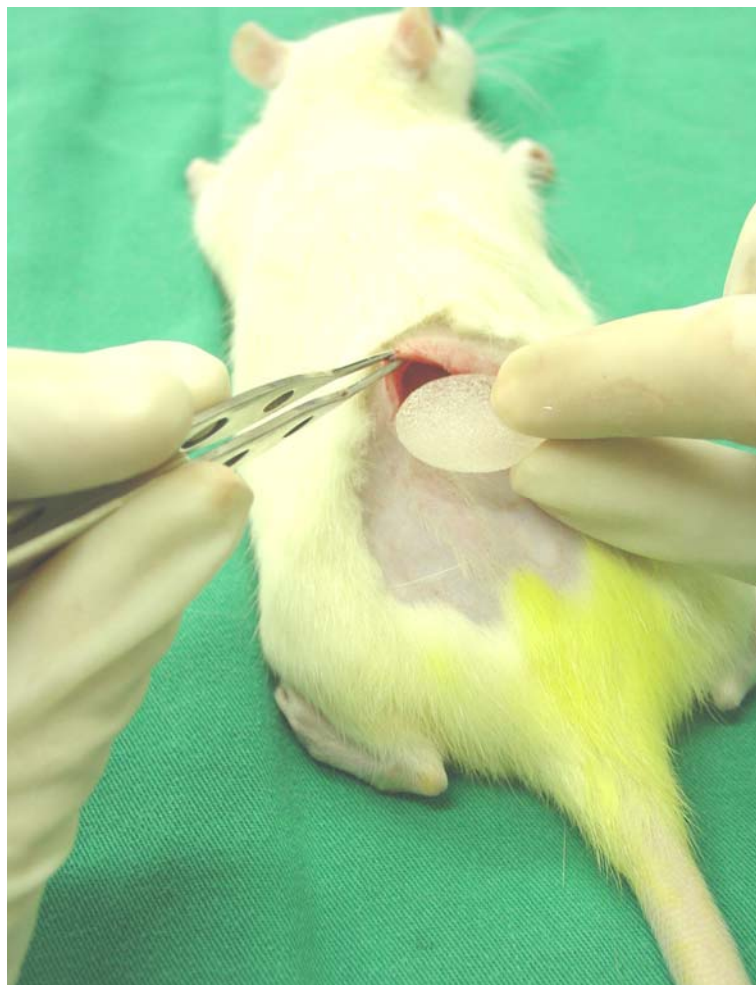


Figura 10 - Introdução de implante de superfície texturizada

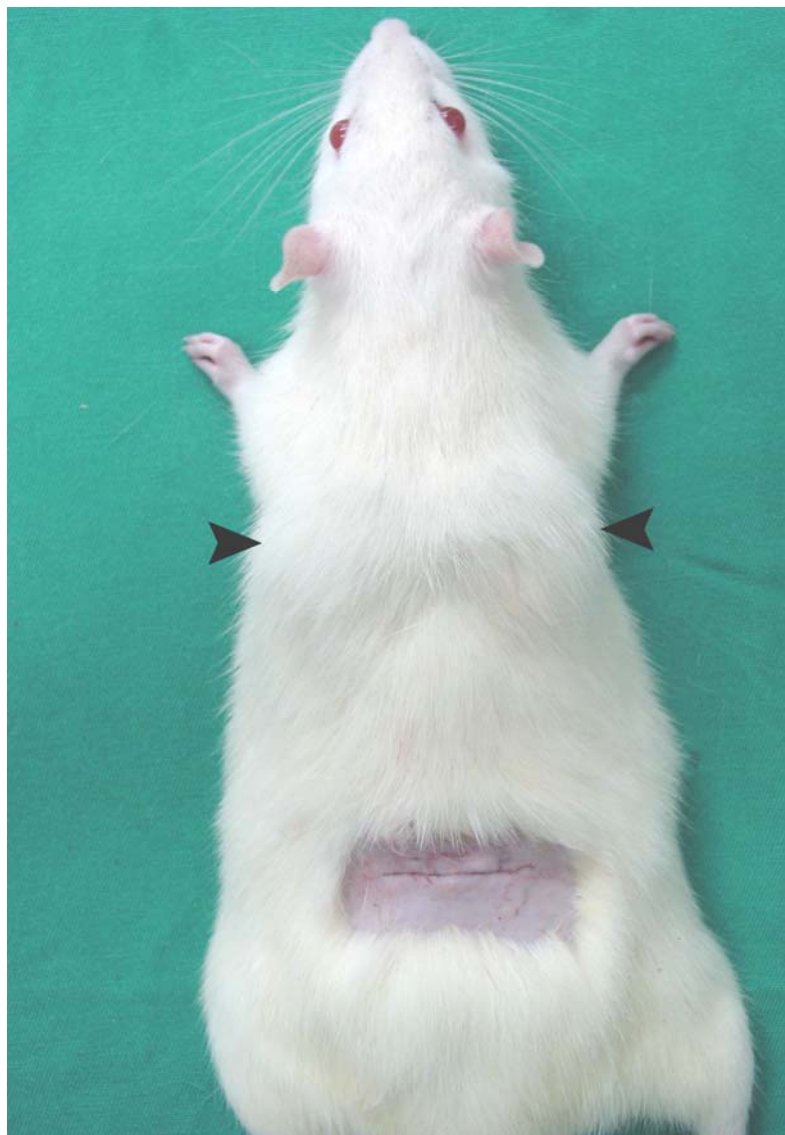


Figura 11 - Setas indicam os implantes localizados

A identificação do animal foi realizada com ácido pícrico. Optou-se pela sutura com pontos sub-dérmicos invertidos com mononylon 4.0 para evitar traumatismos por outros animais, assim até cinco animais puderam ser mantidos na mesma gaiola.

Os animais foram divididos em quatro grupos:

Grupo controle 0 (C0): Dez animais sacrificados no mesmo dia.

Grupo controle salina (C1): Dez animais recebendo aplicação diária de soro fisiológico 0,9% por via intra-peritoneal (0,8ml), por 90 dias.

Grupo experimental 1,25 (E1,25) - Dez animais submetidos à aplicação diária de zafirlukast por via intra-peritoneal, na dose de 1,25mg/kg por 90 dias.

Grupo experimental 5 (E5) - Dez animais submetidos à aplicação diária de zafirlukast por via intra-peritoneal, na dose de 5mg/kg por 90 dias.

Os animais do grupo C1, E1,25 e E5, foram sacrificados após 90 dias, através de sobredose anestésica com éter sulfúrico inalatório.

7.4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo - Hospital São Paulo, cumprindo a resolução 196/96 com o número 1172/03.

7.5. MEDIDA DA PRESSÃO INTERNA (MEDIDA DA COMPLACÊNCIA)

7.5.1. Medidor de pressão

Para a medida da pressão interna foi realizada a medida de pressão gerada pelo influxo de água para dentro do implante; após a abertura das vias que ligavam o implante ao medidor, era feita a leitura desta pressão de refluxo, que infere a complacência da cápsula (Figura 12).

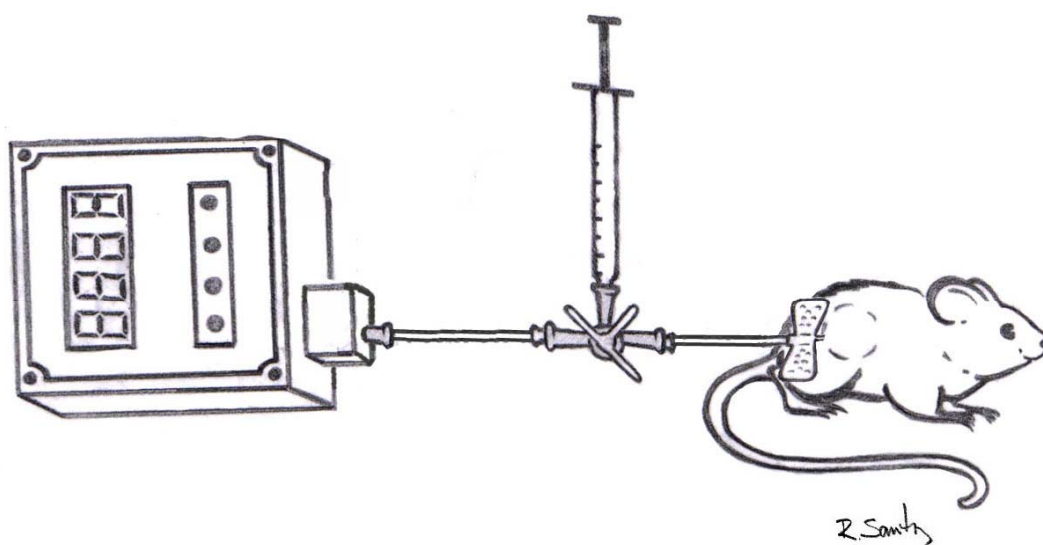


Figura 12 - Ilustração mostrando o esquema de aferição da pressão pós-infusão. A água é injetada para dentro do implante e depois as vias do medidor de pressão e a do implante são mantidas pérvias para o refluxo de água que ocorre de acordo com a complacência da cápsula. Ocorre então a transformação da energia mecânica em sinal elétrico que é lido pelo aparelho.

Para a medida de pressão de cada implante foi utilizado transdutor de pressão que transformou a informação mecânica da pressão em sinais elétricos que foram lidos por um amplificador de sinal que transformava esta informação em medida de pascal. Este amplificador era um medidor de vazão da marca TIVA®, com escala variando de 0 a 1500 pascal.

O transdutor de pressão foi preenchido com água destilada e conectado ao medidor-leitor. Uma mangueira de silicone (também preenchida com água destilada), com diâmetro interno de 4mm, foi conectada a outra saída. Esta mangueira foi conectada a um sistema de três vias (utilizado em infusões endovenosas). Em uma das vias foi conectada uma seringa de 1ml e na outra, conectado um "*scalp*" número 19.

Todo o sistema foi preenchido com água destilada, sendo que o transdutor e a mangueira de silicone foram preenchidos previamente e conectados ao sistema, com o cuidado de não deixar nenhuma bolha de ar. Este sistema permaneceu intocado (sem ser desconectado) até o final das medições. O "*scalp*", que foi trocado a cada medição, foi conectado ao sistema e preenchido com água destilada através da seringa conectada a outra via. Após o sistema estar totalmente preenchido, as vias do "*scalp*" ao medidor foram abertas (todo o sistema mantido no mesmo nível para não haver variação nas medidas) e verificado o valor inicial de 0 (baseado na pressão atmosférica). A seringa era então preenchida com 0,5ml e reconectada ao sistema. Após a retirada de pêlos da área sobre o implante, estes eram posicionados no mesmo nível do sistema e o "*scalp*" era introduzido no animal (sempre a mesma extensão da agulha era introduzida no animal) (Figura 13).



Figura 13 – Introdução do "scalp" dentro do implante

Por ser o gel muito viscoso, este não refluía para dentro do sistema, portanto uma quantidade controlada de fluido (0,3ml) era injetada dentro do implante através da seringa. Após este procedimento as vias do leitor e do "scalp" eram abertas, fazendo com que de acordo com a pressão interna dos mini-implantes houvesse um refluxo variável de água para dentro do transdutor que transformava este sinal mecânico em sinais elétricos lidos pelo leitor como medida de pressão em pascal.

Optou-se por líquido (água destilada) e não por ar, por este último ser compressível e não apresentar vazamentos não identificáveis.

A troca do "scalp" e o preenchimento deste com água destilada através da seringa era realizada para cada medição,

que se iniciava com o fechamento da segunda via, para a calibração do aparelho. Muito cuidado foi tomado para que todas as conexões ficassem no mesmo nível do "zero" calibrado, inclusive a agulha introduzida no rato, que mantinha 90 graus com a seringa em todos os eixos.

7.5.2. Análise estatística

Na análise descritiva, os dados foram resumidos em médias, medianas, desvios padrão, erros padrão, 1º e 3º quartis, valores mínimos e máximos. Para ilustrar as diferenças entre os grupos e entre os tipos de implante foram construídos gráficos do tipo *Box-plot*, gráficos de perfis individuais e médios.

Nas comparações entre grupos e entre tipos de implantes foram utilizados modelos lineares generalizados (MLG) com medidas repetidas considerando dois fatores: grupo (C0, C1, E1,25 e E5) e tipo de implante (liso e texturizado).

Os programas estatísticos utilizados foram o SPSS versão 11.0 e o SAS, versão 8.01. O nível de significância adotado foi 0,05.

8. RESULTADOS

8.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A amostra analisada neste estudo é constituída por 33 ratas submetidas à cirurgia de implante de duas próteses de silicone (uma lisa e outra texturizada), distribuídas em 4 grupos:

C0: grupo controle (somente operado) (10 ratas).

C0 com implantes lisos (10 implantes).

C0 com implantes texturizados (10 implantes).

C1: grupo controle – solução salina (7 ratas).

C1 com implantes lisos (7 implantes).

C1 com implantes texturizados (7 implantes).

E1,25: grupo experimental – dose 1,25mg/kg (7 ratas).

E1,25 com implantes lisos (7 implantes).

E1,25 com implantes texturizados (7 implantes).

E5 : grupo experimental – dose 5,0mg/kg (9 ratas).

E5 com implantes lisos – dose 5,0mg/kg (9 implantes).

E5 com implantes texturizados – dose 5,0mg/kg (7 implantes).

As análises estatísticas (Figura 14 e 15) são referentes à pressão do implante após a infusão de 0,3ml de água destilada.

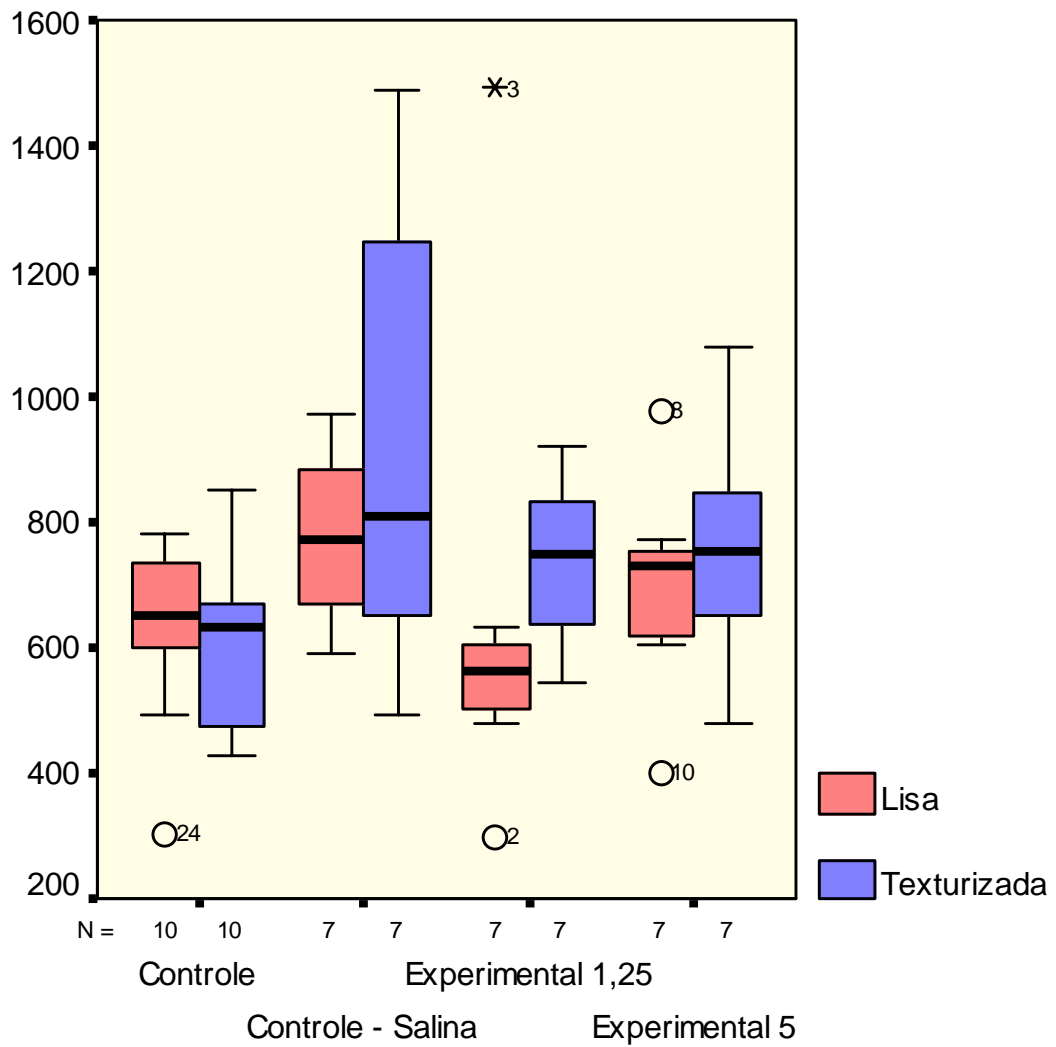


Figura 14 - Box plot da medida da pressão, após a infusão de 0,3ml de água, nos 4 grupos. Os valores da pressão são expressos em pascal.

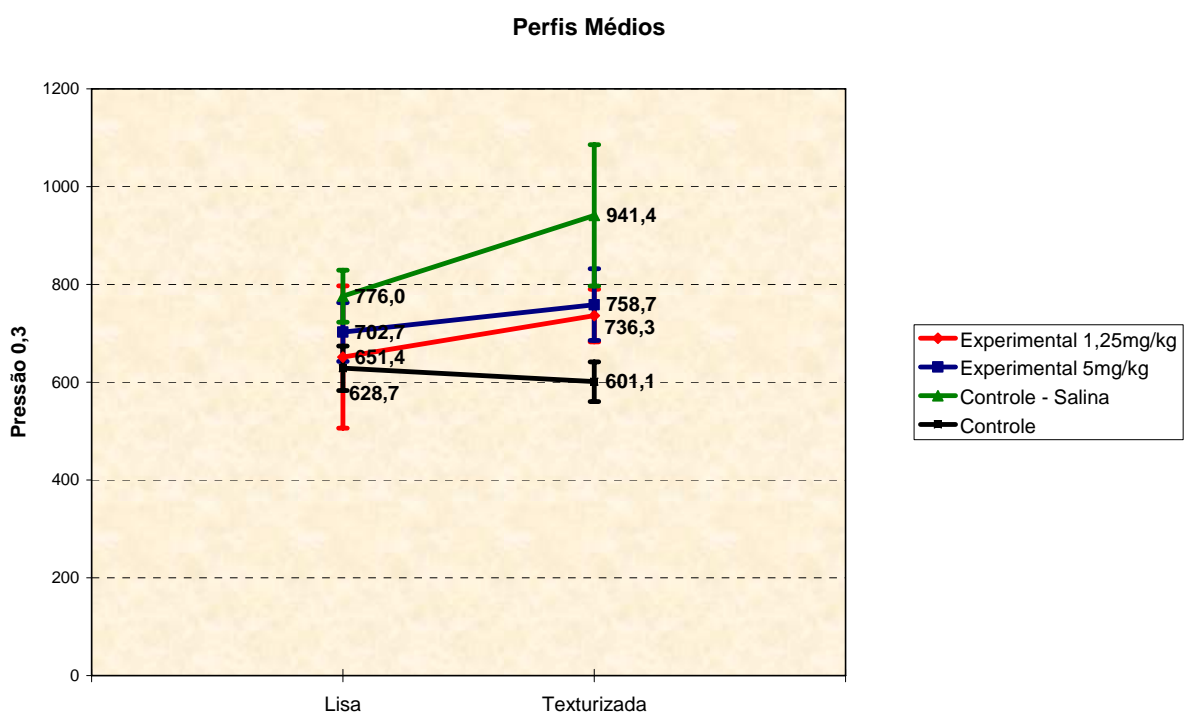


Figura 15 - Demonstração dos perfis médios da pressão encontrada nos diferentes grupos. A linha que liga os grupos liso e texturizado é meramente ilustrativa.

Tabela 1- Comparação entre os grupos

Comparação	LISA p-valor	TEXTURIZADA p-valor
Controle(C0) X Controle Salina(C1)	0,1925	0,0047
Controle (C0) x E1,25	0,8383	0,2337
Controle (C0) x E5	0,4781	0,1657
Controle Salina (C1) x E1,25	0,3068	0,0995
Controle Salina (C1) x E5	0,5211	0,1413
E1,25 x E5	0,6533	0,8509

Tabela 1 - Comparação entre a pressão encontrada de acordo com o tipo de superfície do implante

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle 0 (C0) e o controle com salina (C1) (texturizado) com o último apresentando a maior pressão pós-infusão, o que pode ser caracterizada como contratura capsular. Isto significa que observamos a ocorrência de contratura capsular após 3 meses de implante, no grupo que não recebeu a droga e tinha a superfície texturizada.

Quando comparamos o grupo C0, (texturizado) com os grupos experimentais, não foi encontrada diferença, o que caracteriza que estes grupos não apresentaram contratura capsular. Ou seja, os grupos de superfície texturizada e que receberam o zafirlukast, diferentemente de seu controle sem droga, não exibiram contratura capsular.

Não foi encontrada contratura capsular nos grupos com implantes lisos, seja no grupo que recebeu somente salina, seja nos grupos que receberam o zafirlukast. Portanto nada podemos dizer sobre a atuação deste na contratura capsular nos implantes de superfície lisa.

Tabela 2 - Comparações entre os Tipos

Comparação	p-valor
Lisa x Texturizada C0	0,7809
Lisa x Texturizada C1	0,1698
Lisa x Texturizada E1,25	0,4760
Lisa x Texturizada E5	0,6152

Tabela 2 - Comparação entre a pressão encontrada de acordo com o tipo de superfície do implante

8.2. PERDAS

No grupo controle salina (C1), um rato apresentou destacamento dos dois implantes e dois ratos apresentando os dois implantes aderidos um ao outro, que foram excluídos, portanto n=7.

No grupo E1,25 - um óbito, um rato com dois implantes aderidos um ao outro. Uma perda por erro de medida (n=7).

No grupo E5 - um óbito e dois ratos com destacamento do implante texturizado (texturizado-n=7, liso n=9).

9. DISCUSSÃO

A contratura capsular é um fenômeno comum que ocorre ao redor de implantes mamários, cuja causa ainda não está muito bem esclarecida; porém parece ser uma exacerbação de uma reação inflamatória que ocorre ao redor destes implantes cujo motivo permanece obscuro.

A descoberta de um tratamento não cirúrgico para uma complicação tão freqüente que envolve um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados na cirurgia plástica é algo almejado por muitos cirurgiões e pacientes.

O encontro de um resultado positivo com o uso do zafirlukast na inibição da contratura capsular em implantes texturizados é algo importante e que deve levar a muitos outros estudos, principalmente para entender o real mecanismo pelo qual esta droga atua na inibição da formação da cápsula.

9.1. MODELO EXPERIMENTAL

O uso de um modelo experimental para estudar a contratura capsular permite-nos trabalhar de maneira mais precisa. Além disso, o rato é um animal barato e de fácil manuseio. Os estudos realizados com humano estão sujeitos a um enorme número de variáveis não controláveis, como o tempo de seguimento, a presença de hematomas, infecção, reoperações, tipo de implantes etc, portanto conclusões a respeito da contratura capsular não são tão claras. Nos modelos experimentais estas variáveis são mais facilmente controláveis e os resultados, portanto, mais confiáveis.

O uso de modelos animais para estudo da contratura capsular ao redor de implantes têm sido utilizados por diversos pesquisadores (IMBER et al., 1974; VISTNES, KSANDER & KOSEK, 1978; KSANDER, 1979; PETERS, SHAW & RAJU, 1980; KSANDER, VISTNES & KOSEK, 1981; RENNENKAMPPFF et al., 1992, CLUGSTON et al., 1994; BUCKY et al., 1994).

Neste modelo tivemos algumas complicações:

Tivemos apenas um óbito durante a indução anestésica do procedimento para locação do implante demonstrando que a droga utilizada foi segura. Este animal foi repostado no mesmo momento.

No grupo controle salina (C1), um rato teve extrusão dos dois implantes por necrose da pele sobrejacente, sem aumento de volume prévio e longe do local da incisão.

Dois ratos apresentando os dois implantes aderidos um ao outro, talvez esta deva ser a grande vantagem do plano descrito por CLUGSTON et al., em 1994 que introduzia os mini-

implantes abaixo do músculo latíssimo do dorso (foram excluídos do estudo).

No grupo E1,25 um rato apresentou uma infecção no olho, provavelmente se feriu em uma briga. Apesar de mantido isolado, não evoluiu bem tendo sido optado pelo sacrifício do animal. Um rato com os dois implantes aderidos e um erro de medida devido à introdução de 0,5ml de água destilada dentro do implante ao invés de 0,3ml, o que ultrapassou o limite de mensuração do aparelho.

No grupo E5 um rato teve óbito por peritonite devido a provável acidente de punção. Também um inconveniente da administração intra-peritoneal. E dois ratos com extrusão do implante texturizado após aumento de volume no local e posterior necrose da pele sobrejacente (Figuras 16 e 17). Provavelmente ocorreu a formação de um hematoma, porém também não conseguimos explicar por que isto levou ao deslocamento do implante.



Figura 16 - A foto ilustra o aumento de volume ocorrido na topografia do implante texturizado (à esquerda).

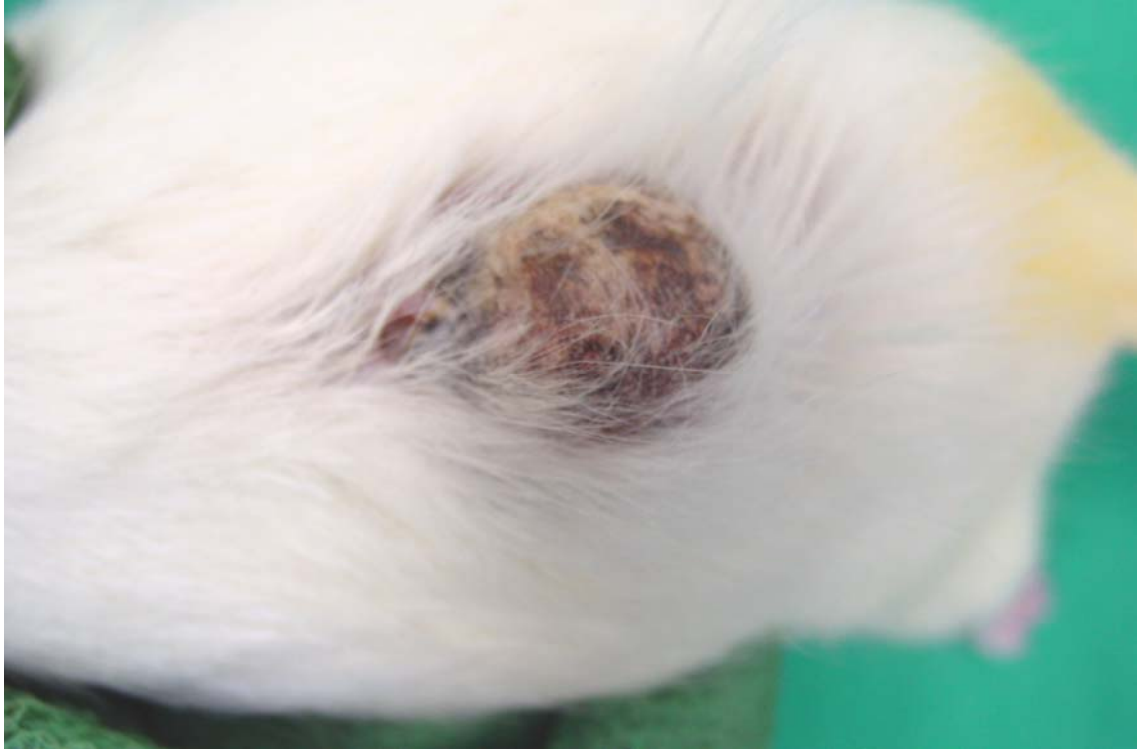


Figura 17 - Necrose de pele sobrejacente ao implante.

9.2. IMPLANTES DE SILICONE

A opção pelo uso de implantes de silicone e não com salina decorreu da maior incidência de contratura capsular encontrada com o uso dos implantes de silicone (HETTER, 1979; CAIRNS & VILLIERS, 1980; MCKINNEY & TRESLEY, 1983). Além disto, é o implante mais utilizado em nosso meio.

9.3. TOPOGRAFIA DO IMPLANTE

Foi optado pela inserção do implante em topografia distante ao local de incisão para que a cicatrização desta área não interferisse na formação da cápsula ao redor dos implantes. O local do implante em topografia dorsal, abaixo do panículo carnoso do animal foi escolhido devido à sua fácil dissecação, por ser praticamente exangue, necessitando menos arsenal cirúrgico tendo sido descrito por KSANDER em 1979, PETERS, SHAW & RAJU, em 1980 e SMAHEL, HURWITZ & HURWITZ, em 1993. Apesar de CLUGSTON et al., em 1994 afirmarem que este plano leva a um alto índice de extrusão, devido à automutilação. Dos 80 implantes locados, apenas quatro apresentaram extrusão. Diante disto, em um próximo experimento, somando-se a migração de alguns implantes e a extrusão de outros, talvez a opção pelo plano retromuscular seja mais adequada.

O local do implante não é um fator determinante para a ocorrência de contratura capsular como demonstrado por KSANDER, VISTNES & KOSEK, em 1981. Ambiente estéril também foi demonstrado neste mesmo estudo como não sendo necessário para o modelo. Por isto não foi utilizado ambiente estéril.

9.4. TEMPO DE OBSERVAÇÃO

O tempo de observação de três meses foi baseado em estudos experimentais com ratos, que demonstram que a grande maioria das contraturas capsulares ocorre neste período (CLUGSTON et al., 1994) bem como o pico de miofibroblastos (SMAHEL, HURWITZ & HURWITZ, 1993), célula hipoteticamente relacionada com a contratura capsular (BAKER, CHANDLER & LEVIER, 1981).

Apesar de demonstrado por CLUGSTON et al., em 1994, a ocorrência de contratura capsular em 3 meses de observação, o nosso estudo falhou em demonstrar contratura capsular nos implantes lisos com 3 meses de observação. Isto pode ter decorrido de o tamanho da amostra ter sido insuficiente pra observar a contratura neste período de tempo.

9.5. AFERIÇÃO DA COMPLACÊNCIA DA CÁPSULA.

Quanto ao método de aferição da complacência da cápsula, foi optado pelo método de infusão líquida que já havia sido descrito por outros autores (PETERS, SHAW & RAJU, 1980; CLUGSTON et al., 1994; BUCK et al., 1994). O inconveniente deste método é que ele permite apenas uma medida (pois fura a bolsa de elastômero). Este inconveniente foi contornado por CLUGSTON et al., em 1994 que utilizaram implantes expansíveis.

O encontro de um micromanômetro compatível com líquido também foi uma grande dificuldade de nosso experimento. Contou com a ajuda da Poli Jr - empresa de consultoria em engenharia formada por alunos da Escola Politécnica da USP e de um Engenheiro mecânico que ajudaram na montagem de um micromanômetro compatível com líquidos. Isto foi realizado através do acoplamento de uma um microtransdutor de pressão (uma célula que continha um diafragma onde o refluxo de água sensibilizava este diafragma transformando esta energia mecânica em sinal elétrico). Este sinal elétrico era lido por um leitor da marca TIVA®, alugado junto à empresa VECTUS. Inicialmente foi injetado dentro do implante 0,5ml, porém a pressão gerada pelo refluxo de líquido excedeu o limite do aparelho, por isto foi utilizado 0,3ml para a infusão.

9.6. DOSAGEM DA DROGA

A utilização da droga zafirlukast (Accolate®) por SCHLESINGER et al., em 2002, baseou-se na observação de que algumas de suas pacientes com contratura capsular que eram asmáticas e passaram a ingerir a medicação zafirlukast para o seu tratamento, apresentaram melhora da contratura. A dosagem referida por ele é de 20mg duas vezes ao dia, a mesma utilizada por pacientes adultos em tratamento da asma brônquica.

Baseando-se nisto, a dosagem para o rato, para tentar inibir a contratura capsular deveria ser a mesma que a utilizada em modelos com ratos para comprovar os efeitos da droga na asma brônquica (JAIN, KULKARNI & SINGH, 2001; LIN et al., 2002; SAVIDGE et al., 1998). Baseando-se nestes estudos, utilizamos a dosagem de 1,25mg/kg e 5mg/kg por via intra-peritoneal.

9.7. SUPERFÍCIE DO IMPLANTE

A utilização de implantes com superfície texturizada e lisa, deveu-se ao fato dos mesmos se comportarem de maneira diferente quanto à ocorrência de contratura capsular. Este assunto é motivo de grande controvérsia na literatura. Alguns estudos citam uma menor ocorrência de contratura capsular com os implantes de superfície texturizada (ERSEK, 1991), enquanto um segundo grupo cita que não há diferença (HANDEL et al., 1995). Por isto optou-se pela utilização dos dois tipos de implantes no mesmo rato, podendo assim verificar as diferentes respostas ao uso do zafirlukast.

Como realmente foi encontrado, observando-se apenas a contratura capsular no grupo com implantes texturizados, quando pudemos avaliar a resposta com o uso da droga. CLUGSTON et al., em 1994, encontraram uma maior incidência de contratura capsular com as próteses lisas, porém o plano de locação do implante era outro, neste mesmo artigo ela cita que quando utilizou o plano abaixo do *panniculus carnosus* do animal encontrou uma incidência semelhante de contratura capsular entre os implantes lisos e texturizados. Nossos resultados são semelhantes aos de BUCKY et al., em 1994, que, utilizando mini-implantes em coelhos, observaram que os implantes de superfície texturizada se apresentaram mais tensos que os de superfície lisa, utilizando o plano abaixo do *panniculus carnosus*.

O plano de inserção do implante retromuscular como citado previamente e demonstrado por PUCKETT, CROLL & REICHEL, em 1987, leva a uma menor incidência de contratura,

portanto o encontro de contratura capsular ao redor dos implantes texturizados no nosso experimento e no de BUCKY et al., em 1994, pode estar relacionado a este fator.

9.8. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.

Ao analisarmos os grupos controle salina (C1) com o grupo controle 0 (C0) que é o grupo que teve a aferição da pressão justamente após o a introdução do implante (controle sem contratura), observamos uma diferença estatisticamente significativa apenas para o grupo com implantes texturizados. Isto caracteriza que neste grupo está ocorrendo contratura capsular, neste período de observação. O fato de não encontrarmos contratura no grupo controle liso nos leva a concluir que, apesar de muitos dos estudos citados concordarem com o período de três meses para o aparecimento de contratura capsular neste modelo, este período não foi suficiente para detectar este fenômeno, com o número utilizado de ratos.

Analisando então somente os grupos com implantes texturizados (cujo grupo C1 apresentou contratura capsular ao final dos 3 meses), observamos que os grupos que receberam a droga não apresentaram contratura capsular de acordo com a pressão aferida. Portanto, para este tipo de implante, podemos inferir que o zafirlukast inibiu a contratura capsular.

Como o zafirlukast atuou nestas cápsulas permanece sem resposta. Poderíamos aventar hipóteses baseando-se na farmacologia desta droga que poderia estar agindo através da inibição da migração de células inflamatórias, com talvez uma menor formação fibrosa e a produção e uma cápsula mais frouxa. Os leucotrienos são substâncias pró-inflamatórias produzidas por diversas células e os leucotrienos cisteínicos cujo receptor é antagonizado pelo zafirlukast, são muito estudados

quanto a sua atuação na asma. Eles são responsáveis pelo desencadeamento do quadro asmático quando um paciente atópico entra em contato com determinada substância alergênica; são implicados no recrutamento de eosinófilo, no aumento do edema e na contração do músculo liso da parede brônquica (FINDLAY et al., 1992). Os receptores para estes leucotrienos são encontrados em diversas partes do corpo como baço, parede de vasos, células de músculo liso e além disso, os leucotrienos cisteínicos começam a ser implicados em patologias sistêmicas como o lúpus eritematoso (HACKSHAW et al., 1992)

A perpetuação ou a manutenção de uma resposta inflamatória inicial por mais tempo que o necessário pode ser a causa da contratura capsular.

Através deste pensamento, podemos entender por que a utilização de corticoesteróides intra-cápsula, por CAFFEE, em 1993, na quarta e oitava semanas pós implante diminuiu a incidência de contratura capsular. Talvez a formação da contratura capsular dependa deste estágio inflamatório inicial e a migração e a presença de determinadas células neste período pode ser fundamental para o desenvolvimento futuro da contratura. IHARA, UCHILDE & SUGAMATA, em 2004, em estudo com ratos para o tratamento de endometriose com o zafirlukast, mostraram que nos animais tratados ocorreu não somente a supressão da infiltração de mastócitos, como a ocorrência de uma generalizada apoptose de fibroblastos.

Os mastócitos podem potencializar a formação de fibrose através de diversos caminhos (GRUBER, 2003). São capazes de sintetizar várias citocinas fibrogênicas incluindo bFGF (Basic fibroblast growth factor) (QU et al., 1995) e TGFβ1

(Transforming growth factor β 1) (HU et al., 1994). As proteases provenientes dos mastócitos também contribuem para o remodelamento da matriz extracelular e da fibrose sendo que alguns estudos in vitro demonstram a ativação de metaloproteases da matriz através da degranulação de mastócitos (JOHNSON et al., 1998). A triptase dos mastócitos, o maior componente de seus grânulos citoplasmáticos, pode estimular a síntese de colágeno pelo fibroblasto (CAIRNS & WALLS, 1997) e induzir a quimiotaxia provavelmente através de interação com receptores protease ativados (GRUBER et al., 1997).

Co-cultura de mastócitos e fibroblastos resultam em proliferação fibroblástica que é modulada pelo contato direto célula-célula (TRAUTMANN et al., 1998).

Portanto, a menor incidência de mastócitos poderia colaborar com um menor quadro "fibrótico" e talvez seja uma das ações do zafirlukast na cápsula.

Outra hipótese seria uma atuação no miofibroblasto. BAKER, CHANDLER & LEVIER, em 1981, explicam que a ocorrência de contratura capsular se deveria a contração dos miofibroblastos presentes na cápsula seguida pela deposição de colágeno ao redor. Será que poderia haver uma correlação do miofibroblasto com as células de músculo liso encontradas na parede brônquica onde o zafirlukast através da inibição de receptores Cys LT1 inibe sua contração?

Para tentar tecer um paralelo entre estas células vamos citar GABBIANI, RYAN & MAJNE, em 1971, que descreveram fibroblastos com atividade contrátil e os chamaram de miofibroblastos. Observaram a sua ocorrência em feridas em

fase de contração e mediram sua atividade contrátil em relação a diversas drogas notando um efeito de relaxamento com o uso da papaverina.

KAPANCI et al., em 1974, descreveram fibroblastos modificados no pulmão, implicando-os na regulação da ventilação.

GUBER & RUDOLPH, em 1978, discorreram que se a célula de músculo liso e o fibroblasto têm a mesma origem na célula mesenquimal, provavelmente o miofibroblasto seja uma célula especializada de músculo liso no tecido.

RYAN et al., em 1974, sugerem que os miofibroblastos se contraem enquanto o colágeno é depositado.

Devido a estas evidências poderíamos aventar a hipótese de que os leucotrienos possam ser responsáveis pela ativação destes miofibroblastos, levando a contratura capsular que seria perpetuada pela deposição de colágeno ao redor que também seria estimulada pelos leucotrienos através do estímulo ao mastócito.

Para a verificação disto haverá a necessidade de estudos que demonstrem a atividade contrátil destes miofibroblastos quando expostos aos Cys-leucotrienos (leucotrienos cisteínicos). Se demonstrada esta ativação, a atuação do zafirlukast em contratura de feridas como, por exemplo, após queimadura, também deve ser pesquisada.

9.9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados demonstram que o zafirlukast inibiu a contratura capsular em implantes de silicone de superfície texturizada.

Nada podemos dizer sobre a atuação do zafirlukast nos implantes de superfície lisa, pois o seu grupo controle salina não exibiu contratura mensurável durante o período de observação.

Como todo medicamento, pode apresentar efeitos colaterais, e apesar de existirem alguns raros relatos de insuficiência hepática (GRYSKIEWICZ, 2004), estes relatos também são descritos para o uso dos halogenados que são comumente empregados durante a anestesia necessária para a troca do implante, com a incidência aumentando de acordo com o número de exposições a estes agentes anestésicos (WEITZ et al., 1997). Além disto, novos inibidores de receptores de leucotrienos cisteínicos, com menor hepatotoxicidade têm sido desenvolvidos.

Como esta droga atua na formação da cápsula é uma pergunta a ser respondida, para isto, será necessária uma análise histológica destas cápsulas formadas com ou sem o uso do zafirlukast bem como verificar se houve alguma alteração na atividade do miofibroblasto.

Quanto à utilização desta medicação no tratamento da contratura capsular em humanos, serão necessários estudos clínicos controlados para provar o real efeito da droga, pesando seus possíveis riscos contra seus possíveis benefícios, e se provado seu benefício, provavelmente seu uso deva se restringir a casos mais propensos a desenvolver contratura capsular.

A possibilidade de existir uma droga administrada por via oral para o tratamento de um fenômeno que pode levar a grandes prejuízos físicos, financeiros e psicológicos, cujo único tratamento efetivo atualmente é o cirúrgico é algo que merece atenção.

10. CONCLUSÃO

O zafirlukast inibiu a contração da cápsula ao redor de implantes de silicone de superfície texturizada, em ratas.

11. SUMMARY

Each year the number of women undergoing surgical procedures for breast implants increases, and capsular contracture is the most frequent complication, with incidence reaching 100% in 25 years. The current treatment for this complication consists in removing and replacing the implant.

Leukotriene inhibitor zafirlukast has been used by some surgeons for contracture treatment without, however, do not having adequate support in the literature to justify its use.

Methods: Forty female Wistar rats were utilized, and each received two silicone implants, one with smooth surface and the other with textured surface, and were divided into four groups:

Control Group 0 (C0): Were sacrifice after implant placement, and internal implant pressure was measured.

Saline Control Group (C1): Received one daily intra peritoneal saline injection for 90 days.

Experimental Group 1,25 (E1,25): Same as for saline group, however receiving 1.25-mg/ kg/day of zafirlukast.

Experimental Group 5 (E5): Same as for saline group, however receiving 5mg/kg/day of zafirlukast. Pressure gauging of these last three groups was carried out on the ninetieth day, after the animals were sacrificed.

Result: Textured Group – Pressure increase in control group with saline use, no increase being observed in the experimental groups. Smooth Group – no increase was observed in any group.

Conclusion: zafirlukast inhibits capsular contracture around silicone implants with textured surface.

Key Words: implants, silicone, rats.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ablaza VJ, LaTrenta GS. Late infection of a breast prosthesis with *Enterococcus avium*. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 102(1):227-30.

Andrews JM. Cellular behavior to injected silicone fluid: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg*. 1966; 38(6):581-3.

Ashley FL, Braley S, Rees TD, Goulian D, Ballantyne DL Jr. The present status of silicone fluid in soft tissue injection. *Plast Reconstr Surg*. 1967; 39(4):411-20.

Asplund O, Körlof B. Late results following mastectomy for cancer and breast reconstruction. *Scandinavian Journal of Plast Reconstr Surg*. 1984; 18(2):221-5.

Bailey MH, Smith JW, Casas L, Johnson P, Serra E, de la Fuente R, et al. Immediate breast reconstruction: Reducing the risks. *Plast Reconstr Surg*. 1989; 83(5):845-51.

Baker JL. Augmentation mammoplasty. In: Grabb WC, Smith JW, editors. *Plastic Surgery*. Boston: Little, Brown; 1979. p. 719-36.

Baker JL Jr, Bartels RJ, Douglas WM. Closed compression technique for rupturing a contracted capsule around a breast implant. *Plast Reconstr Surg*. 1976; 58(2):137-41.

Baker JL Jr, Chandler ML, LeVier RR. Occurrence and activity of myofibroblasts in human capsular tissue surrounding mammary implants. *Plast Reconstr Surg*. 1981; 68(6):905-12.

Barker DE, Schulz SL. Reaction to silicone implants in the guinea pig. *Aesthetic Plastic Surgery*. 1978; 1:371-8.

- Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of inhaled leukotriene C4, leukotriene D4, and histamine in normal human subjects. *Thorax*. 1984; 39(7):500-4.
- Bastos EM, Sabino MN, Ferreira LM, Garcia EB, Liebano RE, Han YA. Experimental model of capsular contracture in silicone implants. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2003; 18: 22-8.
- Biggs TM, Yarish RS. Augmentation mammoplasty: A comparative analysis. *Plast Reconstr Surg*. 1990; 85(3):368-72.
- Boo-Chai K. The complications of augmentation mammoplasty by silicone injection. *British Journal of Plastic Surgery*. 1969; 22: 281-6.
- Broadbent TR, Woolf RM. Augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1967; 40(6):517-23.
- Brohim RM, Foresmann PA, Hildebrandt PK, Rodeheaver GT. Early tissue reaction to textured breast implant surfaces. *Annals of Plastic Surgery*. 1992; 28(4): 354-62.
- Brown JB, Fryer MP, Ohlwiler DA. Study and use of synthetic materials, such as silicones and Teflon, as subcutaneous prostheses. *Plast Reconstr Surg*. 1960a; 26(3): 264-79.
- Brown JB, Ohlwiler DA, Fryer MP. Investigation of and use of dimethyl siloxanes, halogenated carbons and polyvinyl alcohol as subcutaneous prostheses. *Am Surg*. 1960; 152: 334-57.
- Brown SL, Langone JJ, Brinton LA. Silicone breast implants and autoimmune disease. *JAMWA*. 1998; 53(1): 1-5.
- Bucky LP, Ehrlich HP, Sohoni S, May JW Jr. The capsule quality of saline-filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane

implants in rabbits: a long-term study. *Plast Reconstr Surg.* 1994;93(6):1123-31. Discussion 1132-3.

Burkhardt BR, Demas CP. The effect of siltex texturing and povidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1994;93(1):123-8.

Burkhardt BR, Dempsey PD, Schnur PL, Tofield JJ. Capsular contracture: A prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg.* 1986;77(6):919-30.

Caffee HH. Intracapsular injection of triamcinolone for intractable capsule contracture. *Plast Reconstr Surg.* 1994;94(6):824-8.

Caffee HH, Rotatori DS. Intracapsular injection of triamcinolone for prevention of contracture. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(6):1073-7.

Caffee HH. The effects of hematomas on implant capsular contracture. *Ann Plast Surg.* 1986b;16:102-5.

Caffee HH. The effects of intraprosthetic methylprednisolone on implant capsules and surrounding soft tissue. *Ann Plast Surg.* 1984;12(4):348-52.

Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts. *J Clin Invest.* 1997;99:1313-21.

Cairns TS, de Villiers W. Capsular contracture after breast augmentation—a comparison between gel- and saline-filled prostheses. *South African Medical Journal.* 1980;57(23):951-3.

Carpaneda CA. Inflammatory reaction and capsular contracture around smooth silicone implants. *Aesthetic Plast Surg.* 1997;21(2):110-4.

Cherup LL, Antaki JF, Liang MD, Hamas RS. Measurement of capsular contracture: The conventional breast implant and the Pittsburgh implant. *Plastic Reconstructive Surgery.* 1989;84(6):893-901.

Clugston PA, Perry LC, Hammond DC, Maxwell GP. A rat model for capsular contracture: The effects of surface texturing. *Annals of Plastic Surgery.* 1994;33(6):595-9.

Coleman DJ, Foo IT, Sharpe DT. Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. *British Journal of Plastic Surgery.* 1991;44(6):444-8.

Coleman DL, King RN, Andrade JD. The foreign body reaction: a chronic inflammatory response. *J Biomed Mater Res.* 1974;8(5):199-211.

Collis N, Coleman D, Foo IT, Sharpe DT. Ten-year review of a prospective randomized controlled trial of textured versus smooth subglandular silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(4):786-91.

Cronin TD, Gerow FJ. Augmentation mammoplasty: A new "natural feel" prosthesis. *Transactions of the Third International Congress of Plastic Surgery;* 1963 Oct 13-18. Excerpta Medica Foundation. 1963:41-9.

De Cholnoky T. Augmentation mammoplasty: Survey of complication in 10,941 patients by 265 surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 1970;45(6):573-7.

Dobke MK, Svahn JK, Vastine VL, Landon BN, Stein PC, Parsons CL. Characterization of microbial presence at the surface of silicone mammary implants. *Annals of Plastic Surgery*. 1995;34(6):563-9; discussion 570-1.

Domanskis EJ, Owsley JQ. Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1976;58(6):689-93.

Edgerton MT, Meyer E, Jacobson WA. Augmentation mammoplasty. II. Further surgical and psychiatric evaluation. *Plast Reconstr Surg*. 1961;27(3):279-302.

Ersek RA. Rate and Incidence of Capsular Contracture: A Comparison of Smooth and Textured Silicone Double-Lumen Breast Prostheses. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87(5):879-84.

Feng SY. Responses of molluscs to foreign bodies, with special reference to the oyster. *Fed Proc*. 1967;26(6):1685-92.

Findlay SR, Barden JM, Easley CB, Glass M. Effect of the oral leukotriene antagonist, ICI 204,219, on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(5):1040-5.

Frangou J, Kanellaki M. The effect of local application of mitomycin-C on the development of capsule around silicone implants in the breast: an experimental study in mice. *Aesthetic Plast Surg*. 2001;25(2):118-28.

Funk CD. Leukotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(8):664-72.

Furey PC, Macgillivray DC, Castiglione CL, Allen L. Wound complications in patients receiving adjuvant chemotherapy after mastectomy and immediate breast reconstruction for breast cancer. *Journal of Surgical Oncology.* 1994;55:194-7.

Gabbiani G, Ryan GB, Majne G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia.* 1971;27(5):549-50.

Gersuny R. Uber eine subcutane Prothese. *Z Heilk.* 1900;1:199.

Gibney J. The long-term results of tissue expansion for breast reconstruction. *Clinics in Plastic Surgery.* 1987;14(3):509-18.

Gruber BL, Kew RR, Jelaska A, Marchese MJ, Garlick J, Ren S, et al. Human mast cells activate fibroblasts: Tryptase is a fibrogenic factor stimulating collagen synthesis, chemotaxis, and DNA synthesis. *J Immunol.* 1997;158:2310-7.

Gruber BL. Mast cells in the pathogenesis of fibrosis. *Current Rheumatology Reports.* 2003;5:147-53.

Gryskiewicz JM. What doctors aren't being told: using the freedom of information act. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(2):743-5.

Guber S, Rudolph R. The myofibroblast. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146(4):641-9.

Hackshaw KV, Voelkel NF, Thomas RB, Westcott JY. Urine leukotriene E4 levels are elevated in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19(2):252-8.

Handel N, Jensen JA, Black Q, Waisman JR, Silverstein, MJ. The fate of breast implants: A critical analysis of complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 1995;96(7):1521-33.

Hetter GP. Satisfactions and dissatisfactions of patients with augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1979;64(2):151-5.

Hipps CJ, Raju DR, Straith RE. Influence of some operative and post operative factors on capsular contracture around breast prostheses. *Plast Reconstr Surg.* 1978;61(3):384-9.

Hu ZQ, Yamazaki T, Cai Z, Yoshida T, Shimamura T. Mast cells display natural suppressor activity partially by releasing transforming growth factor-beta. *Immunology.* 1994;82:482-6.

Ihara T, Uchiide I, Sugamata M. Light and electron microscopic evaluation of antileukotriene therapy for experimental rat endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;81 Suppl 1:819-23.

Imber G, Schwager RG, Guthrie RH Jr, Gray GF. Fibrous capsule formation after subcutaneous implanation of synthetic materials in experimental animals. *Plast Reconstr Surg.* 1974;54(2):183-6.

Jain NK, Kulkarni SK, Singh A. Role of cysteinyl leukotrienes in nociceptive and inflammatory conditions in experimental animals. *Eur J Pharmacol.* 2001;423(1):85-92.

Jennings DA, Morykwas MJ, Burns WW, Crook ME, Hudson WP, Argenta LC. In vitro adhesion of endogenous skin microorganism to breast prostheses. *Ann Plast Surg.* 1991a;27(3):216-20.

Jennings DA, Morykwas MJ, DeFranzo AJ, Argenta LC. Analysis of silicon in human breast and capsular tissue surrounding prostheses and expanders. *Annals of Plastic Surgery.* 1991b;27(6):553-8.

Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, George SJ. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1707-15.

Kagan HD. Sakurai injectable silicone formula. *Archives of Otolaryngology.* 1963;78:53-8.

Kapanci Y, Assimacopoulos A, Irle C, Zwahlen A, Gabbiani G. "Contractile interstitial cells" in pulmonary alveolar septa: a possible regulator of ventilation-perfusion ratio? Ultrastructural, immunofluorescence, and in vitro studies. *J Cell Biol.* 1974;60(2):375-92.

Katzin WE, Feng LJ, Abbuhl M, Klein MA. Phenotype of lymphocytes associated with the inflammatory reaction to

silicone gel breast implants. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 1996;3(2):156-61.

Koide T, Katayama H. Calcification in augmentation mammoplasty. *Radiology*. 1979;130(2):337-8.

Ksander GA. Effects of diffused soluble steroid on capsules around experimental breast prostheses in rats. *Plast Reconstr Surg*. 1979;63(5):708-16.

Ksander GA, Vistnes LM, Kosek J. Effect of implant location on compressibility and capsule formation around miniprotheses in rats, and experimental capsule contracture. *Ann Plast Surg*. 1981;6(3):182-93.

Letterman G, Schurter M. History of augmentation mammoplasty. in: Owsley JQ Jr, Peterson RA, editors. *Symposium on Aesthetic Surgery of the Breast: proceedings of the symposium of the Educational Foundation of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons, inc., and the American Society for Aesthetic Plastic Surgery, inc., held at Scottsdale, Arizona, November 23-26, 1975*. St. Louis, MO: C.V. Mosby Co., 1978.

Lewis JR Jr. The augmentation mammoplasty (with special reference to alloplastic materials). *Plast Reconstr Surg*. 1965;35(1):51-9.

Lilla JA, Vistnes LM. Long-term study of reactions to various silicone breast implants in rabbits. *Plast Reconstr Surg*. 1976;57(5):637-49.

Lin CC, Chang CF, Liaw SF, Lin CY. Maximal forced expiratory maneuver to measure airway obstruction in allergen challenged mice. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002; 130(1):79-87.

Liu LW, Truong LD. Morphologic characterization of polyvinyl sponge (Ivalon) breast prosthesis. *Arch Pathol Lab Med.* 1996; 120:876-8.

Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, Im DS, Sawyer N, Metters KM, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature.* 1999; 399(6738):789-93.

Marzoni FA, Upchurch SE, Lambert CJ. An experimental study of silicone as a soft tissue substitute. *Plast Reconstr Surg.* 1959; 24(6):600-8.

McGrath MH, Burkhardt BR. The safety and efficacy of breast implants for augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1984; 74(4):550-60.

McKinney P, Tresley G. Long-term comparison of patients with gel and saline mammary implants. *Plast Reconstr Surg.* 1983; 72(1):27-9.

Morain WD. The role of iodine-releasing silicone implants in prevention of spherical contracture in mice (discussion). *Plast Reconstr Surg.* 1982; 69(6):960-1.

Moucharafieh BC, Wray RC Jr. The effects of steroid instillations and hematomas on the pseudosheaths of miniature breast implants in rats. *Plast Reconstr Surg.* 1977; 59(5):720-3.

Noone RB, Murphy JB, Spear SL, Little JW. A 6-year experience with immediate reconstruction after mastectomy for cancer. *Plast Reconstr Surg.* 1985;76(2):258-69.

Ohtake N, Kogenei Y, Itoh M, Shoya N. Postoperative sequelae of augmentation mammoplasty by injection method in Japan. *Aesthetic Plastic Surgery.* 1989;13:67-74.

Ortiz-Monasterio F, Trigos I. Management of patients with complications from injections of foreign materials into the breasts. *Plast Reconstr Surg.* 1972;50(1):42-7.

Perrin ER. The use of soluble steroids within inflatable breast prostheses. *Plast Reconstr Surg.* 1976;57(2):163-6.

Peters CR, Shaw TE, Raju DR. The influence of vitamin E on capsule formation and contracture around silicone implants. *Ann Plast Surg.* 1980;5(5):347-52.

Peters WJ, Smith D, Fornasier V, Lugowski S, Ibanez D. An outcome analysis of 100 women after explantation of silicone gel breast implants. *Annals of Plastic Surgery.* 1997;39(1):9-19.

Pollock H. Breast capsular contracture: A retrospective study of textured versus smooth silicone implants. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91(3):404-7.

Puckett CL, Croll GH, Reichel CA, Concannon MJ. A critical look at capsule contracture in subglandular versus subpectoral mammary augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 1987;11(1):23-8.

Qu Z, Liebler JM, Powers MR, Galey T, Ahmadi P, Huang XN, et al. Mast cells are a major source of basic fibroblast growth factor in chronic inflammation and cutaneous haemangioma. *Am J Pathol.* 1995;147:564-73.

Rennekampff HO, Exner K, Lemperle G, Nemsmann B. Reduction of capsular formation around silicone breast implants by D-penicillamine in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1992;26(3):253-5.

Rigdon RH. Tissue reaction to foreign materials. *CRC Crit Rev Toxicol.* 1975;3(4):435-76.

Rohrich RJ, Kenkel JM, Adams WP. Preventing capsular contracture in breast augmentation: in search of the Holy Grail. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103(6):1759-60.

Rudolph R, Abraham J, Vecchione T, Guber S, Woodward M. Myofibroblasts and free silicon around breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62(2):185-96.

Ryan GB, Cliff WJ, Gabbiani G, Irle C, Montandon D, Statkov PR, et al. Myofibroblasts in human granulation tissue. *Hum Pathol.* 1974;5(1):55-67.

Salt G. Cellular defense mechanisms in insects. *Fed Proc.* 1967;26(6):1671-4.

Salt G. The defense reactions of insects to metazoan parasites. *Parasitology.* 1963;53:527-42.

Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;113(1-3):355-7.

Sank A, Chalabian-Baliozian J, Ertl D, Sherman R, Nimni M, Tuan TL. Cellular responses to silicone and polyurethane prosthetic surfaces. *J Surg Res.* 1993;54(1):12-20.

Savidge RD, Bui KH, Birmingham BK, Morse JL, Spreen RC. Metabolism and excretion of zafirlukast in dogs, rats, and mice. *Drug Metab Dispos.* 1998;26(11):1069-76.

Schlesinger SL., Ellenbogen R, Desvigne MN, Svehlak S, Heck R. Zafirlukast (Accolate): A new treatment of a difficult problem. *Aesthetic Surg. J.*22: 329, 2002.

Smahel J, Hurwitz PJ, Hurwitz N. Soft tissue response to textured silicone implants in an animal experiment. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(3):474-9.

Smahel J. Histology of the capsules causing constructive fibrosis around breast implants. *British Journal of Plastic Surgery.* 1977;30:324-9.

Solomon G. Clinical and serologic features of 639 symptomatic women with silicone gel implants: evidence for novel disease siliconosis. *Arthritis Rheum.* 1994b;37(9):S423.

Stark GB, Gobel M, Jaeger K. Intraluminal cyclosporine A reduces capsular thickness around silicone implants in rats. *Ann Plast Surg.* 1990;24(2):156-61.

Taniguchi Y, Tamura G, Honma M, Aizawa T, Maruyama N, Shirato K, Takishima T. The effect of an oral leukotriene antagonist, ONO-1078, on allergen-induced immediate bronchoconstriction in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(4):507-12

Thuesen B, Siim E, Christensen L, Schroder M. Capsular contracture after breast reconstruction with the tissue expansion technique. A comparison of smooth and textured silicone breast prostheses. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery.* 1995;29(1):9-13.

Tinkler JJB, Campbell HJ, Senior JM, Ludgate SM. Evidence for an association between the implantation of silicones and connective tissue disease. MDD Report MDD/92/42, UK Department of Health, 14 Russell Square, 1993; London.

Trautmann A, Krohne G, Brocker EB, Klein CE. Human mast cells augment fibroblast proliferation by heterotypic cell-cell adhesion and action of IL-4. *J Immunol.* 1998;160:5053-7.

Virden CP, Dobke MK, Stein P, Parsons CL, Frank DH. Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthetic Plastic Surgery.* 1992;16:173-9.

Vistnes LM, Ksander GA, Kosek J. Study of encapsulation of silicone rubber implants in animals. A foreign-body reaction. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62(4):580-8.

Wagner H, Beller FK, Pfautsch M. Electron and light microscopy examination of capsules around breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1977;60(1):49-55.

Walter JB, Israel MS. *General Pathology.* 4th ed. London: J.&A.; 1974. p. 134.

Weitz J, Kienle P, Böhrer H, Hofmann W, Theilmann L, Otto G. Fatal hepatic necrosis after isoflurane anaesthesia. *Anaesthesia.* 1997;52(9):892-5.

Westcott JY, Thomas RB, Voelkel NF. Elevated urinary leukotriene E4 excretion in patients with ARDS and severe burns. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1991;43(3):151-8.

Young VL. Guidelines and indications for breast implant capsulectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(3):884-94.

13. FONTES CONSULTADAS

ASAPS – The American Society for Aesthetic Plastic Surgery [homepage na Internet]. Disponível em <http://www.plasticsurgery4u.com/asaps.html>

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde [homepage na Internet]. Disponível em <http://decs.bvs.br/>

FDA – Food and Drug Administration Home Page [homepage na Internet]. Disponível em <http://www.fda.gov/>

Ferreira ABH. Novo Aurélio Século XXI: o dicionário da língua portuguesa. 3^a ed. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira; 1999.

SBCP – Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica [homepage na Internet]. Disponível em <http://www.cirurgiaplastica.org.br/>

Web Site Internacional Committee of Medical Journal Editors - Estilo Vancouver [homepage na Internet]. Disponível em <http://www.icmje.org/>

14. ANEXOS

14.1. ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 - MOSTRA A BIOSÍNTESE DOS LEUCOTRIENOS CISTEÍNICOS.....	26
FIGURA 2 – MECANISMO DE AÇÃO DO ZAFIRLUCAST. FONTE-AESTHETIC SURG. J. 2002 ; 22: 329-336.....	28
FIGURA 3 - IMPLANTE COM SUPERFÍCIE TEXTURIZADA	31
FIGURA 4 - IMPLANTE COM SUPERFÍCIE LISA	32
FIGURA 5 - RETIRADA DO PÊLO DO RATO POR APREENSÃO	33
FIGURA 6 - MARCAÇÃO DA INCISÃO	34
FIGURA 7 - PLANO DE DISSECÇÃO.....	35
FIGURA 8 - DISSECÇÃO DE TÚNEL PARA LOCAÇÃO DO IMPLANTE.....	36
FIGURA 9 - INTRODUÇÃO DE IMPLANTE DE SUPERFÍCIE LISA	37
FIGURA 10 - INTRODUÇÃO DE IMPLANTE DE SUPERFÍCIE TEXTURIZADA	38
FIGURA 11 - SETAS INDICAM OS IMPLANTES LOCADOS	39
FIGURA 12 - ILUSTRAÇÃO MOSTRANDO O ESQUEMA DE AFERIÇÃO DA PRESSÃO PÓS-INFUSÃO. A ÁGUA É INJETADA PARA DENTRO DO IMPLANTE E DEPOIS AS VIAS DO MEDIDOR DE PRESSÃO E A DO IMPLANTE SÃO MANTIDAS PÉRVIAS PARA O REFLUXO DE ÁGUA QUE OCORRE DE ACORDO COM A COMPLACÊNCIA DA CÁPSULA. OCORRE ENTÃO A TRANSFORMAÇÃO DA ENERGIA MECÂNICA EM SINAL ELÉTRICO QUE É LIDO PELO APARELHO.	42
FIGURA 13 – INTRODUÇÃO DO “SCALP” DENTRO DO IMPLANTE	44
FIGURA 14 - BOX PLOT DA MEDIDA DA PRESSÃO, APÓS A INFUSÃO DE 0,3ML DE ÁGUA, NOS 4 GRUPOS. OS VALORES DA PRESSÃO SÃO EXPRESSOS EM PASCAL.....	49
FIGURA 15 - DEMONSTRAÇÃO DOS PERFIS MÉDIOS DA PRESSÃO ENCONTRADA NOS DIFERENTES GRUPOS. A LINHA QUE LIGA OS GRUPOS LISO E TEXTURIZADO É MERAMENTE ILUSTRATIVA..	50
FIGURA 16 - A FOTO ILUSTRA O AUMENTO DE VOLUME OCORRIDO NA TOPOGRAFIA DO IMPLANTE TEXTURIZADO (À ESQUERDA).....	58
FIGURA 17 - NECROSE DE PELE SUPERIORMENTE À IMPLANTE.....	59

14.2. ACCOLATE® (ZAFIRLUKAST)

225886

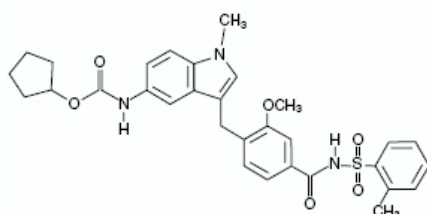
ACCOLATE®

ZAFIRLUKAST

TABLETS

DESCRIPTION

Zafirlukast is a synthetic, selective peptide leukotriene receptor antagonist (LTRA), with the chemical name 4-(5-cyclopentyloxy-carbonylamino-1-methyl-indol-3-ylmethyl)-3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamide. The molecular weight of zafirlukast is 575.7 and the structural formula is:



The empirical formula is: C₃₁H₃₃N₃O₆S

Zafirlukast, a fine white to pale yellow amorphous powder, is practically insoluble in water. It is slightly soluble in methanol and freely soluble in tetrahydrofuran, dimethyl-sulfoxide, and acetone.

ACCOLATE is supplied as 10 and 20 mg tablets for oral administration.

Inactive Ingredients: Film-coated tablets containing croscarmellose sodium, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, hypromellose, and titanium dioxide.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action: Zafirlukast is a selective and competitive receptor antagonist of leukotriene D₄ and E₄ (LTD₄ and LTE₄), components of slow-reacting substance of anaphylaxis (SRSA). Cysteinyl leukotriene production and receptor occupation have been correlated with the pathophysiology of asthma, including airway edema, smooth muscle constriction, and altered cellular activity associated with the inflammatory process, which contribute to the signs and symptoms of asthma. Patients with asthma were found in one study to be 25-100 times more sensitive to the bronchoconstricting activity of inhaled LTD₄ than nonasthmatic subjects.

In vitro studies demonstrated that zafirlukast antagonized the contractile activity of three leukotrienes (LTC₄, LTD₄ and LTE₄) in conducting airway smooth muscle from laboratory animals and humans. Zafirlukast prevented intradermal LTD₄-induced increases in cutaneous vascular permeability and inhibited inhaled LTD₄-induced influx of eosinophils into animal lungs. Inhalational challenge studies in sensitized sheep showed that zafirlukast suppressed the airway responses to antigen; this included both the early- and late-phase response and the nonspecific hyperresponsiveness.

ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets

In humans, zafirlukast inhibited bronchoconstriction caused by several kinds of inhalational challenges. Pretreatment with single oral doses of zafirlukast inhibited the bronchoconstriction caused by sulfur dioxide and cold air in patients with asthma. Pretreatment with single doses of zafirlukast attenuated the early- and late-phase reaction caused by inhalation of various antigens such as grass, cat dander, ragweed, and mixed antigens in patients with asthma. Zafirlukast also attenuated the increase in bronchial hyperresponsiveness to inhaled histamine that followed inhaled allergen challenge.

Clinical Pharmacokinetics and Bioavailability:

Absorption

Zafirlukast is rapidly absorbed following oral administration. Peak plasma concentrations are generally achieved 3 hours after oral administration. The absolute bioavailability of zafirlukast is unknown. In two separate studies, one using a high fat and the other a high protein meal, administration of zafirlukast with food reduced the mean bioavailability by approximately 40%.

Distribution

Zafirlukast is more than 99% bound to plasma proteins, predominantly albumin. The degree of binding was independent of concentration in the clinically relevant range. The apparent steady-state volume of distribution (V_{SS/F}) is approximately 70 L, suggesting moderate distribution into tissues. Studies in rats using radiolabeled zafirlukast indicate minimal distribution across the blood-brain barrier.

Metabolism

Zafirlukast is extensively metabolized. The most common metabolic products are hydroxylated metabolites which are excreted in the feces. The metabolites of zafirlukast identified in plasma are at least 90 times less potent as LTD₄ receptor antagonists than zafirlukast in a standard *in vitro* test of activity. *In vitro* studies using human liver microsomes showed that the hydroxylated metabolites of zafirlukast excreted in the feces are formed through the cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) pathway. Additional *in vitro* studies utilizing human liver microsomes show that zafirlukast inhibits the cytochrome P450 CYP3A4 and CYP2C9 isoenzymes at concentrations close to the clinically achieved total plasma concentrations (see Drug Interactions).

Excretion

The apparent oral clearance (CL/f) of zafirlukast is approximately 20 L/h. Studies in the rat and dog suggest that biliary excretion is the primary route of excretion. Following oral administration of radiolabeled zafirlukast to volunteers, urinary excretion accounts for approximately 10% of the dose and the remainder is excreted in feces. Zafirlukast is not detected in urine.

In the pivotal bioequivalence study, the mean terminal half-life of zafirlukast is approximately 10 hours in both normal adult subjects and patients with asthma. In other studies, the mean plasma half-life of zafirlukast ranged from approximately 8 to 16 hours in both normal subjects and patients with asthma. The pharmacokinetics of zafirlukast are approximately linear over the range from 5 mg to 80 mg. Steady-state plasma concentrations of zafirlukast are proportional to the dose and predictable from single-dose pharmacokinetic data. Accumulation of zafirlukast in the plasma following twice-daily dosing is approximately 45%.

ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets

The pharmacokinetic parameters of zafirlukast 20 mg administered as a single dose to 36 male volunteers are shown with the table below.

Mean (% Coefficient of Variation) pharmacokinetic parameters of zafirlukast following single 20 mg oral dose administration to male volunteers (n=36)

C _{max} ng/ml	t _{max} ¹ h	AUC ng·h/mL	t _{1/2} h	CL/f L/h
326 (31.0)	2 (0.5-5.0)	1137 (34)	13.3 (75.6)	19.4 (32)

¹ Median and range

Special Populations

Gender: The pharmacokinetics of zafirlukast are similar in males and females. Weight-adjusted apparent oral clearance does not differ due to gender.

Race: No differences in the pharmacokinetics of zafirlukast due to race have been observed.

Elderly: The apparent oral clearance of zafirlukast decreases with age. In patients above 65 years of age, there is an approximately 2-3 fold greater C_{max} and AUC compared to young adult patients.

Children: Following administration of a single 20 mg dose of zafirlukast to 20 boys and girls between 7 and 11 years of age, and in a second study, to 29 boys and girls between 5 and 6 years of age, the following pharmacokinetic parameters were obtained:

Parameter	Children age 5-6 years	Children age 7-11 years
	Mean (% Coefficient of Variation)	Mean (% Coefficient of Variation)
C _{max} (ng/mL)	756 (39%)	601 (45%)
AUC (ng·h/mL)	2458 (34%)	2027 (38%)
t _{max} (h)	2.1 (61%)	2.5 (55%)
CLf (L/h)	9.2 (37%)	11.4 (42%)

Weight unadjusted apparent clearance was 11.4 L/h (42%) in the 7-11 year old children and 9.2 L/h (37%) in the 5-6 year old children, which resulted in greater systemic drug exposures than that obtained in adults for an identical dose. To maintain similar exposure levels in children compared to adults, a dose of 10 mg twice daily is recommended in children 5-11 years of age (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Zafirlukast disposition was unchanged after multiple dosing (20 mg twice daily) in children and the degree of accumulation in plasma was similar to that observed in adults.

Hepatic Insufficiency: In a study of patients with hepatic impairment (biopsy-proven cirrhosis), there was a reduced clearance of zafirlukast resulting in a 50-60% greater C_{max} and AUC compared to normal subjects.

Renal Insufficiency: Based on a cross-study comparison, there are no apparent differences in the pharmacokinetics of zafirlukast between renally-impaired patients and normal subjects.

Drug-Drug Interactions: The following drug interaction studies have been conducted with zafirlukast (see PRECAUTIONS, Drug Interactions).

- Coadministration of multiple doses of zafirlukast (160 mg/day) to steady-state with a single 25 mg dose of warfarin (a substrate of CYP2C9) resulted in a significant increase in the mean AUC (+63%) and half-life (+36%) of S-warfarin. The mean prothrombin time increased by approximately 35%. The pharmacokinetics of zafirlukast were unaffected by coadministration with warfarin.

ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets

- Coadministration of zafirlukast (80 mg/day) at steady-state with a single dose of a liquid theophylline preparation (6 mg/kg) in 13 asthmatic patients, 18 to 44 years of age, resulted in decreased mean plasma concentrations of zafirlukast by approximately 30%, but no effect on plasma theophylline concentrations was observed.
- Coadministration of zafirlukast (20 mg/day) or placebo at steady-state with a single dose of sustained release theophylline preparation (16 mg/kg) in 16 healthy boys and girls (6 through 11 years of age) resulted in no significant differences in the pharmacokinetic parameters of theophylline.
- Coadministration of zafirlukast dosed at 40 mg twice daily in a single-blind, parallel-group, 3-week study in 39 healthy female subjects taking oral contraceptives, resulted in no significant effect on ethinyl estradiol plasma concentrations or contraceptive efficacy.
- Coadministration of zafirlukast (40 mg/day) with aspirin (650 mg four times daily) resulted in mean increased plasma concentrations of zafirlukast by approximately 45%.
- Coadministration of a single dose of zafirlukast (40 mg) with erythromycin (500 mg three times daily for 5 days) to steady-state in 11 asthmatic patients resulted in decreased mean plasma concentrations of zafirlukast by approximately 40% due to a decrease in zafirlukast bioavailability.

Clinical Studies:

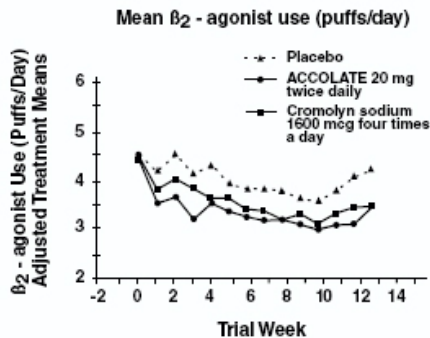
Three U.S. double-blind, randomized, placebo-controlled, 13-week clinical trials in 1380 adults and children 12 years of age and older with mild-to-moderate asthma demonstrated that ACCOLATE improved daytime asthma symptoms, nighttime awakenings, mornings with asthma symptoms, rescue beta₂-agonist use, FEV₁, and morning peak expiratory flow rate. In these studies, the patients had a mean baseline FEV₁ of approximately 75% of predicted normal and a mean baseline beta₂-agonist requirement of approximately 4-5 puffs of albuterol per day. The results of the largest of the trials are shown in the table below.

Mean Change from Baseline at Study End Point

	ACCOLATE 20 mg twice daily N=514	Placebo N=248
	Daytime Asthma symptom score (0-3 scale)	-0.44*
Nighttime Awakenings (number per week)	-1.27*	-0.43
Mornings with Asthma Symptoms (days per week)	-1.32*	-0.75
Rescue β ₂ -agonist use (puffs per day)	-1.15*	-0.24
FEV ₁ (L)	+0.15*	+0.05
Morning PEF (L/min)	+22.06*	+7.63
Evening PEF (L/min)	+13.12	+10.14

*p<0.05, compared to placebo

In a second and smaller study, the effect of ACCOLATE on most efficacy parameters was comparable to the active control (inhaled cromolyn sodium 1600 mcg four times per day) and superior to placebo at end point for decreasing rescue beta₂-agonist use (figure below).



In these trials, improvement in asthma symptoms occurred within one week of initiating treatment with ACCOLATE. The role of ACCOLATE in the management of patients with more severe asthma, patients receiving antiasthma therapy other than as-needed, inhaled beta₂-agonists, or as an oral or inhaled corticosteroid-sparing agent remains to be fully characterized.

INDICATIONS AND USAGE

ACCOLATE is indicated for the prophylaxis and chronic treatment of asthma in adults and children 5 years of age and older.

CONTRAINDICATIONS

ACCOLATE is contraindicated in patients who are hypersensitive to zafirlukast or any of its inactive ingredients.

WARNINGS

Hepatotoxicity:

Cases of life-threatening hepatic failure have been reported in patients treated with ACCOLATE. Cases of liver injury without other attributable cause have been reported from post-marketing adverse event surveillance of patients who have received the recommended dose of ACCOLATE (40 mg/day). In most, but not all post-marketing reports, the patient's symptoms abated and the liver enzymes returned to normal or near normal after stopping ACCOLATE. In rare cases, patients have either presented with fulminant hepatitis or progressed to hepatic failure, liver transplantation and death.

Physicians may consider the value of liver function testing. Periodic serum transaminase testing has not proven to prevent serious injury but it is generally believed that early detection of drug-induced hepatic injury along with immediate withdrawal of the suspect drug enhances the likelihood for recovery.

Patients should be advised to be alert for signs and symptoms of liver dysfunction (eg, right upper quadrant abdominal pain, nausea, fatigue, lethargy, pruritus, jaundice, flu-like symptoms, and anorexia) and to contact their physician immediately if they occur. Ongoing clinical assessment of patients should govern physician interventions, including diagnostic evaluations and treatment.

If liver dysfunction is suspected based upon clinical signs or symptoms (eg, right upper quadrant abdominal pain, nausea, fatigue, lethargy, pruritus, jaundice, flu-like symptoms, anorexia, and enlarged liver), ACCOLATE should be discontinued. Liver function tests, in particular serum ALT, should be measured immediately and the patient managed accordingly. If liver function tests are

consistent with hepatic dysfunction, ACCOLATE therapy should not be resumed. Patients in whom ACCOLATE was withdrawn because of hepatic dysfunction where no other attributable cause is identified should not be re-exposed to ACCOLATE (see PRECAUTIONS, Information for Patients and ADVERSE REACTIONS).

Bronchospasm:

ACCOLATE is not indicated for use in the reversal of bronchospasm in acute asthma attacks, including status asthmaticus. Therapy with ACCOLATE can be continued during acute exacerbations of asthma.

Concomitant Warfarin Administration:

Coadministration of zafirlukast with warfarin results in a clinically significant increase in prothrombin time (PT). Patients on oral warfarin anticoagulant therapy and ACCOLATE should have their prothrombin times monitored closely and anticoagulant dose adjusted accordingly (see PRECAUTIONS, Drug Interactions).

PRECAUTIONS

Information for Patients:

Patients should be told that a rare side effect of ACCOLATE is hepatic dysfunction, and to contact their physician immediately if they experience symptoms of hepatic dysfunction (eg, right upper quadrant abdominal pain, nausea, fatigue, lethargy, pruritus, jaundice, flu-like symptoms, and anorexia). Liver failure resulting in liver transplantation and death has occurred in patients taking zafirlukast (see WARNINGS, Hepatotoxicity and ADVERSE REACTIONS).

ACCOLATE is indicated for the chronic treatment of asthma and should be taken regularly as prescribed, even during symptom-free periods. ACCOLATE is not a bronchodilator and should not be used to treat acute episodes of asthma. Patients receiving ACCOLATE should be instructed not to decrease the dose or stop taking any other antiasthma medications unless instructed by a physician. Women who are breast-feeding should be instructed not to take ACCOLATE (see PRECAUTIONS, Nursing Mothers). Alternative antiasthma medication should be considered in such patients.

The bioavailability of ACCOLATE may be decreased when taken with food. Patients should be instructed to take ACCOLATE at least 1 hour before or 2 hours after meals.

Eosinophilic Conditions: In rare cases, patients on ACCOLATE therapy may present with systemic eosinophilia, eosinophilic pneumonia, or clinical features of vasculitis consistent with Churg-Strauss syndrome, a condition which is often treated with systemic steroid therapy. These events usually, but not always, have been associated with the reduction of oral steroid therapy. Physicians should be alert to eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, cardiac complications, and/or neuropathy presenting in their patients. A causal association between ACCOLATE and these underlying conditions has not been established (see ADVERSE REACTIONS).

Drug Interactions: In a drug interaction study in 16 healthy male volunteers, coadministration of multiple doses of zafirlukast (160 mg/day) to steady-state with a single 25 mg dose of warfarin resulted in a significant increase in the mean AUC (+63%) and half-life (+36%) of S-warfarin. The mean prothrombin time (PT) increased by approximately 35%. This interaction is probably due to an inhibition by zafirlukast of the cytochrome P450 2C9 isoenzyme system. Patients on oral warfarin anticoagulant therapy and ACCOLATE should have their prothrombin times monitored closely and anticoagulant dose adjusted accordingly (see WARNINGS, Concomitant Warfarin

Administration). No formal drug-drug interaction studies with ACCOLATE and other drugs known to be metabolized by the cytochrome P450 2C9 isoenzyme (eg, tolbutamide, phenytoin, carbamazepine) have been conducted; however, care should be exercised when ACCOLATE is coadministered with these drugs.

In a drug interaction study in 11 asthmatic patients, coadministration of a single dose of zafirlukast (40 mg) with erythromycin (500 mg three times daily for 5 days) to steady-state resulted in decreased mean plasma levels of zafirlukast by approximately 40% due to a decrease in zafirlukast bioavailability.

Coadministration of zafirlukast (20 mg/day) or placebo at steady-state with a single dose of sustained release theophylline preparation (16 mg/kg) in 16 healthy boys and girls (6 through 11 years of age) resulted in no significant differences in the pharmacokinetic parameters of theophylline.

Coadministration of zafirlukast (80 mg/day) at steady-state with a single dose of a liquid theophylline preparation (6 mg/kg) in 13 asthmatic patients, 18 to 44 years of age, resulted in decreased mean plasma levels of zafirlukast by approximately 30%, but no effect on plasma theophylline levels was observed.

Rare cases of patients experiencing increased theophylline levels with or without clinical signs or symptoms of theophylline toxicity after the addition of ACCOLATE to an existing theophylline regimen have been reported. The mechanism of the interaction between ACCOLATE and theophylline in these patients is unknown (see ADVERSE REACTIONS).

Coadministration of zafirlukast (40 mg/day) with aspirin (650 mg four times daily) resulted in mean increased plasma levels of zafirlukast by approximately 45%.

In a single-blind, parallel-group, 3-week study in 39 healthy female subjects taking oral contraceptives, 40 mg twice daily of zafirlukast had no significant effect on ethinyl estradiol plasma concentrations or contraceptive efficacy.

No formal drug-drug interaction studies between ACCOLATE and marketed drugs known to be metabolized by the P450 3A4 (CYP3A4) isoenzyme (eg, dihydropyridine calcium-channel blockers, cyclosporin, cisapride) have been conducted. As ACCOLATE is known to be an inhibitor of CYP3A4 *in vitro*, it is reasonable to employ appropriate clinical monitoring when these drugs are coadministered with ACCOLATE.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: In two-year carcinogenicity studies, zafirlukast was administered at dietary doses of 10, 100, and 300 mg/kg to mice and 40, 400, and 2000 mg/kg to rats. Male mice at an oral dose of 300 mg/kg/day (approximately 30 times the maximum recommended daily oral dose in adults and in children on a mg/m² basis) showed an increased incidence of hepatocellular adenomas; female mice at this dose showed a greater incidence of whole body histiocytic sarcomas. Male and female rats at an oral dose of 2000 mg/kg/day (resulting in approximately 160 times the exposure to drug plus metabolites from the maximum recommended daily oral dose in adults and in children based on a comparison of the plasma area-under the curve [AUC] values) of zafirlukast showed an increased incidence of urinary bladder transitional cell papillomas. Zafirlukast was not tumorigenic at oral doses up to 100 mg/kg (approximately 10 times the maximum recommended daily oral dose in adults and in children on a mg/m² basis) in mice and at oral doses up to 400 mg/kg (resulting in approximately 140 times the exposure to drug plus

metabolites from the maximum recommended daily oral dose in adults and in children based on a comparison of the plasma AUC values) in rats. The clinical significance of these findings for the long-term use of ACCOLATE is unknown.

Zafirlukast showed no evidence of mutagenic potential in the reverse microbial assay, in 2 forward point mutation (CHO-HGPRT and mouse lymphoma) assays or in two assays for chromosomal aberrations (the *in vitro* human peripheral blood lymphocyte clastogenic assay and the *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay).

No evidence of impairment of fertility and reproduction was seen in male and female rats treated with zafirlukast at oral doses up to 2000 mg/kg (approximately 410 times the maximum recommended daily oral dose in adults on a mg/m² basis).

Pregnancy Category B: No teratogenicity was observed at oral doses up to 1600 mg/kg/day in mice (approximately 160 times the maximum recommended daily oral dose in adults on a mg/m² basis), up to 2000 mg/kg/day in rats (approximately 410 times the maximum recommended daily oral dose in adults on a mg/m² basis) and up to 2000 mg/kg/day in cynomolgus monkeys (which resulted in approximately 20 times the exposure to drug plus metabolites compared to that from the maximum recommended daily oral dose in adults based on comparison of the AUC values). At an oral dose of 2000 mg/kg/day in rats, maternal toxicity and deaths were seen with increased incidence of early fetal resorption. Spontaneous abortions occurred in cynomolgus monkeys at the maternally toxic oral dose of 2000 mg/kg/day. There are no adequate and well-controlled trials in pregnant women. Because animal reproductive studies are not always predictive of human response, ACCOLATE should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers: Zafirlukast is excreted in breast milk. Following repeated 40 mg twice-a-day dosing in healthy women, average steady-state concentrations of zafirlukast in breast milk were 50 ng/mL compared to 255 ng/mL in plasma. Because of the potential for tumorigenicity shown for zafirlukast in mouse and rat studies and the enhanced sensitivity of neonatal rats and dogs to the adverse effects of zafirlukast, ACCOLATE should not be administered to mothers who are breast-feeding.

Pediatric Use: The safety of ACCOLATE at doses of 10 mg twice daily has been demonstrated in 205 pediatric patients 5 through 11 years of age in placebo-controlled trials lasting up to six weeks and with 179 patients in this age range participating in 52 weeks of treatment in an open label extension.

The effectiveness of ACCOLATE for the prophylaxis and chronic treatment of asthma in pediatric patients 5 through 11 years of age is based on an extrapolation of the demonstrated efficacy of ACCOLATE in adults with asthma and the likelihood that the disease course, and pathophysiology and the drug's effect are substantially similar between the two populations. The recommended dose for the patients 5 through 11 years of age is based upon a cross-study comparison of the pharmacokinetics of zafirlukast in adults and pediatric subjects, and on the safety profile of zafirlukast in both adult and pediatric patients at doses equal to or higher than the recommended dose.

The safety and effectiveness of zafirlukast for pediatric patients less than 5 years of age has not been established. The effect of ACCOLATE on growth in children has not been determined.

Geriatric Use: Based on cross-study comparison, the clearance of zafirlukast is reduced in patients 65 years of age and older such that C_{max} and AUC are approximately 2- to 3-fold greater than those of younger patients (see DOSAGE AND ADMINISTRATION and CLINICAL PHARMACOLOGY).

A total of 8094 patients were exposed to zafirlukast in North American and European short-term placebo-controlled clinical trials. Of these, 243 patients were elderly (age 65 years and older). No overall difference in adverse events was seen in the elderly patients, except for an increase in the frequency of infections among zafirlukast-treated elderly patients compared to placebo-treated elderly patients (7.0% vs. 2.9%). The infections were not severe, occurred mostly in the lower respiratory tract, and did not necessitate withdrawal of therapy.

An open-label, uncontrolled, 4-week trial of 3759 asthma patients compared the safety and efficacy of ACCOLATE 20 mg given twice daily in three patient age groups, adolescents (12-17 years), adults (18-65 years), and elderly (greater than 65 years). A higher percentage of elderly patients (n=384) reported adverse events when compared to adults and adolescents. These elderly patients showed less improvement in efficacy measures. In the elderly patients, adverse events occurring in greater than 1% of the population included headache (4.7%), diarrhea and nausea (1.8%), and pharyngitis (1.3%). The elderly reported the lowest percentage of infections of all three age groups in this study.

ADVERSE REACTIONS

Adults and Children 12 years of age and older

The safety database for ACCOLATE consists of more than 4000 healthy volunteers and patients who received ACCOLATE, of which 1723 were asthmatics enrolled in trials of 13 weeks duration or longer. A total of 671 patients received ACCOLATE for 1 year or longer. The majority of the patients were 18 years of age or older; however, 222 patients between the age of 12 and 18 years received ACCOLATE.

A comparison of adverse events reported by ≥ 1% of zafirlukast-treated patients, and at rates numerically greater than in placebo-treated patients, is shown for all trials in the table below.

Adverse Event	ACCOLATE N=4058	PLACEBO N=2032
Headache	12.9%	11.7%
Infection	3.5%	3.4%
Nausea	3.1%	2.0%
Diarrhea	2.8%	2.1%
Pain (generalized)	1.9%	1.7%
Asthenia	1.8%	1.6%
Abdominal Pain	1.8%	1.1%
Accidental Injury	1.6%	1.5%
Dizziness	1.6%	1.5%
Myalgia	1.6%	1.5%
Fever	1.6%	1.1%
Back Pain	1.5%	1.2%
Vomiting	1.5%	1.1%
SGPT Elevation	1.5%	1.1%
Dyspepsia	1.3%	1.2%

The frequency of less common adverse events was comparable between ACCOLATE and placebo.

Rarely, elevations of one or more liver enzymes have occurred in patients receiving ACCOLATE in controlled clinical trials. In clinical trials, most of these have been

observed at doses four times higher than the recommended dose. The following hepatic events (which have occurred predominantly in females) have been reported from postmarketing adverse event surveillance of patients who have received the recommended dose of ACCOLATE (40 mg/day): cases of symptomatic hepatitis (with or without hyperbilirubinemia) without other attributable cause; and rarely, hyperbilirubinemia without other elevated liver function tests. In most, but not all postmarketing reports, the patient's symptoms abated and the liver enzymes returned to normal or near normal after stopping ACCOLATE. In rare cases, patients have presented with fulminant hepatitis or progressed to hepatic failure, liver transplantation and death (see WARNINGS, Hepatotoxicity and PRECAUTIONS, Information for Patients).

In clinical trials, an increased proportion of zafirlukast patients over the age of 55 years reported infections as compared to placebo-treated patients. A similar finding was not observed in other age groups studied. These infections were mostly mild or moderate in intensity and predominantly affected the respiratory tract. Infections occurred equally in both sexes, were dose-proportional to total milligrams of zafirlukast exposure, and were associated with coadministration of inhaled corticosteroids. The clinical significance of this finding is unknown.

In rare cases, patients on ACCOLATE therapy may present with systemic eosinophilia, eosinophilic pneumonia, or clinical features of vasculitis consistent with Churg-Strauss syndrome, a condition which is often treated with systemic steroid therapy. These events usually, but not always, have been associated with the reduction of oral steroid therapy. Physicians should be alert to eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, cardiac complications, and/or neuropathy presenting in their patients. A causal association between ACCOLATE and these underlying conditions has not been established (see PRECAUTIONS, Eosinophilic Conditions).

Hypersensitivity reactions, including urticaria, angioedema and rashes, with or without blistering, have been reported in association with ACCOLATE therapy. Additionally, there have been reports of patients experiencing agranulocytosis, bleeding, bruising, or edema, arthralgia, myalgia, insomnia, malaise, and pruritus in association with ACCOLATE therapy.

Rare cases of patients experiencing increased theophylline levels with or without clinical signs or symptoms of theophylline toxicity after the addition of ACCOLATE to an existing theophylline regimen have been reported. The mechanism of the interaction between ACCOLATE and theophylline in these patients is unknown and not predicted by available *in vitro* metabolism data and the results of two clinical drug interaction studies (see CLINICAL PHARMACOLOGY and PRECAUTIONS, Drug Interactions).

Pediatric Patients 5 through 11 years of age

ACCOLATE has been evaluated for safety in 788 pediatric patients 5 through 11 years of age. Cumulatively, 313 pediatric patients were treated with ACCOLATE 10 mg twice daily or higher for at least 6 months, and 113 of them were treated for one year or longer in clinical trials. The safety profile of ACCOLATE 10 mg twice daily-versus placebo in the 4- and 6-week double-blind trials was generally similar to that observed in the adult clinical trials with ACCOLATE 20 mg twice daily.

In pediatric patients receiving ACCOLATE in multi-dose clinical trials, the following events occurred with a frequency of ≥2% and more frequently than in pediatric patients who received placebo, regardless of causality assessment:

ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets

headache (4.5 vs. 4.2%) and abdominal pain (2.8 vs. 2.3%).

The post-marketing experience in this age group is similar to that seen in adults, including hepatic dysfunction, which may lead to liver failure.

OVERDOSAGE

No deaths occurred at oral zafirlukast doses of 2000 mg/kg in mice (approximately 210 times the maximum recommended daily oral dose in adults and children on a mg/m² basis), 2000 mg/kg in rats (approximately 420 times the maximum recommended daily oral dose in adults and children on a mg/m² basis), and 500 mg/kg in dogs (approximately 350 times the maximum recommended daily oral dose in adults and children on a mg/m² basis).

Overdosage with ACCOLATE has been reported in four patients surviving reported doses as high as 200 mg. The predominant symptoms reported following ACCOLATE overdose were rash and upset stomach. There were no acute toxic effects in humans that could be consistently ascribed to the administration of ACCOLATE. It is reasonable to employ the usual supportive measures in the event of an overdose; eg, remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring, and institute supportive therapy, if required.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Because food can reduce the bioavailability of zafirlukast, ACCOLATE should be taken at least 1 hour before or 2 hours after meals.

Adults and Children 12 years of age and older

The recommended dose of ACCOLATE in adults and children 12 years and older is 20 mg twice daily.

Pediatric Patients 5 through 11 years of age

The recommended dose of ACCOLATE in children 5 through 11 years of age is 10 mg twice daily.

Elderly Patients: Based on cross-study comparisons, the clearance of zafirlukast is reduced in elderly patients (65 years of age and older), such that C_{max} and AUC are approximately twice those of younger adults. In clinical trials, a dose of 20 mg twice daily was not associated with an increase in the overall incidence of adverse events or withdrawals because of adverse events in elderly patients.

Patients with Hepatic Impairment: The clearance of

ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets

zafirlukast is reduced in patients with stable alcoholic cirrhosis such that the C_{max} and AUC are approximately 50 - 60% greater than those of normal adults. ACCOLATE has not been evaluated in patients with hepatitis or in long-term studies of patients with cirrhosis.

Patients with Renal Impairment: Dosage adjustment is not required for patients with renal impairment.

HOW SUPPLIED

ACCOLATE 10 mg Tablets, (NDC 0310-0401) white, unflavored, round, biconvex, film-coated, mini-tablets identified with "ACCOLATE 10" debossed on one side are supplied in opaque HDPE bottles of 60 tablets and Hospital Unit Dose blister packages of 100 tablets.

ACCOLATE 20 mg Tablets, (NDC 0310-0402) white, round, biconvex, coated tablets identified with "ACCOLATE 20" debossed on one side are supplied in opaque HDPE bottles of 60 tablets and Hospital Unit Dose blister packages of 100 tablets.

Store at controlled room temperature, 20-25°C (68-77°F) [see USP]. Protect from light and moisture. Dispense in the original air-tight container.

ACCOLATE is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

© AstraZeneca 2001, 2004

Manufactured for:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850
By: IPR Pharmaceuticals, Inc.
Carolina, PR 00984

30013-00 Rev 07/04



14.3. CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

São Paulo, 10 de outubro de 2003
CEP Nº 1172/03

Ilmo(a) Sr.(a)

Pesquisador(a): ERIKA MALHEIROS BASTOS

Disciplina/Departamento: Cirurgia Plástica/Cirurgia

Ref.: Projeto de Pesquisa:

Zafirlukast, possível alternativa não cirúrgica no tratamento da contratura capsular em implante de silicone

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo em reunião, **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa acima.

O relatório parcial está previsto para 07/04/04

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

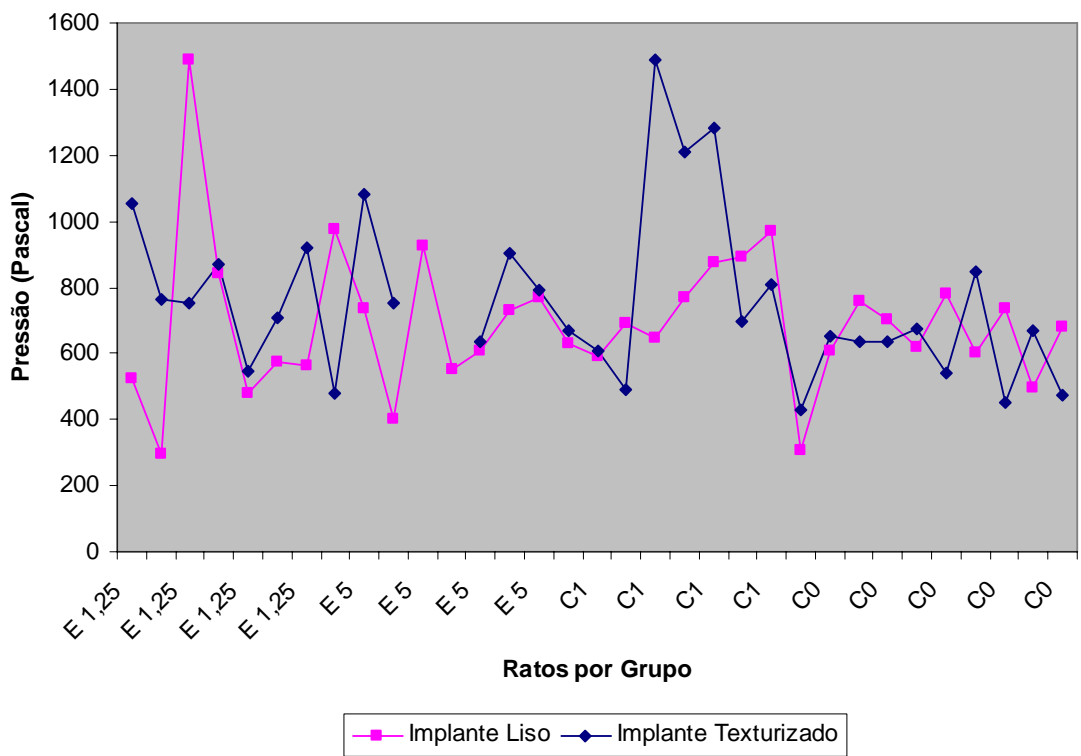
"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

14.4. TABELA E GRÁFICO DE PRESSÃO

Implante Liso	Implante Texturizado	Grupo
524	1053	E 1,25
298	762	E 1,25
1491	751	E 1,25
843	869	E 1,25
480	546	E 1,25
572	707	E 1,25
561	919	E 1,25
978	479	E 5
735	1079	E 5
401	754	E 5
924		E 5
550		E 5
605	635	E 5
730	905	E 5
771	790	E 5
630	669	E 5
590	610	C1
690	493	C1
646	1490	C1
770	1212	C1
876	1280	C1
890	695	C1
970	810	C1
304	430	C0
608	652	C0
760	634	C0
700	633	C0
620	676	C0
783	540	C0
600	850	C0
737	453	C0
495	669	C0
680	474	C0

* Pressão Medida em Pascal.

Medida da Pressão Interna após Infusão de 0,3 ml de Salina



14.5. LAUDO TÉCNICO

São Paulo, 17 de setembro de 2005.

DISPOSITIVO PARA MEDIÇÃO DE PRESSÃO INTERNA DE IMPLANTES (BOLSAS) COMPARATIVA

O dispositivo dói idealizado de forma a permitir a medição comparativa entre indivíduos, da pressão interna da bolsa implantada nos ratos para pesquisa.

Equipamentos utilizados:

- TIVA® Vectus – Este dispositivo, originalmente desenvolvido para medição de vazão de ar em equipamentos de climatização, foi adaptado para indicar pressão em pascal (Pa).

Composto de uma célula sensora de pressão modelo 850C-AUTOMAN-USA com fundo de escala de 250 Pa, cujo sinal analógico levado, é condicionado eletronicamente possibilitando a indicação da pressão diferencial entre as duas conexões da célula no display do TIVA®

O procedimento adotado foi o que segue:

- uma agulha é conectada em uma mangueira e na outra extremidade à uma válvula de 3 vias. Outro segmento de mangueira é conectado à esta válvula de 3 vias e ao TIVA® na conexão (+), deixando a conexão (-) aberta e livre para a atmosfera.

- na via restante da válvula de 3 vias e conectada uma seringa graduada para possibilitar a injeção, sempre de um mesmo volume de água em todas as medidas a serem feitas em todos os implantes.

- todo o circuito deve estar preenchido com água desde a agulha até o TIVA® e a seringa

- todos os dispositivos devem estar na mesma altura para evitar o efeito da diferença de pressão devido à diferença de cota.

- a agulha deve ser introduzida na bolsa, e o volume de água deve ser injetado na válvula de 3 vias. A conexão da agulha com o TIVA® será possível medir a pressão.

- utilizando o mesmo procedimento para todos os indivíduos é possível saber comparativamente qual de maior pressão.


Eng.º Wili Coloza Hoffmann

