

**ÉRIKA MALHEIROS BASTOS**

**O EFEITO DO ZAFIRLUCASTE NA FORMAÇÃO DA  
CÁPSULA AO REDOR DE IMPLANTES DE SILICONE,  
EM RATAS**

**Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do Título de Doutor em Ciências**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. MIGUEL SABINO NETO**

**CO-ORIENTADORES: Prof. Dr. ÉLVIO BUENO GARCIA**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> MARIA TERESA DE SEIXAS  
ALVES**

**SÃO PAULO**

**2007**

Bastos, Érika Malheiros

**O efeito do zafirlucaste na formação da cápsula ao redor de implantes de silicone, em ratas.** / Érika Malheiros Bastos -- São Paulo, 2007.  
xviii, 129f

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

Título em inglês: Zafirlukast's effect on capsule formation around silicone implants, in rats.

1. Contratura. 2. Animal. 3. Tratamento. 4. Implante de Mama. 5. Antagonista de Leucotrieno. 6. Zafirlucaste.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**

**CIRURGIA PLÁSTICA**

**COORDENADORA: PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> LYDIA MASAKO FERREIRA**

*Quem não ama não existe,*

*não vive, morreu,*

*quem tem vontade de amar*

*supera a morte,*

*e somente quem ama vive para sempre..*

*Robert Walser*

## DEDICATÓRIA

*Ao meu amado marido e amigo, Dirceu, sempre ao meu lado, fazendo enormes sacrifícios para que eu consiga alcançar meus objetivos. Que, devido a um grande respeito e cumplicidade, passaram a ser também seus...*

*Aos meus pais Sidnei e Ana Maria que sempre me incentivaram, desde o início de minha vida me ensinaram a nunca desistir e saber que eu posso sempre contar com eles...*

*Aos meus queridos filhos, João e Felipe, que tornam minha vida tão leve e maravilhosa com este amor indescritível...*

*Aos meus irmãos, Haroldo e Gustavo, cuja relação amadurece a cada ano...*

*À minha sogra Maju, grande amiga e que tanto tem me ajudado nesta minha trajetória...*

## **AGRADECIMENTOS**

*Ao Prof. Dr. Miguel Sabino Neto, professor adjunto da Disciplina de Cirurgia Plástica - UNIFESP, que me guiou, e incentivou durante toda minha trajetória, por todas as inúmeras dificuldades encontradas durante este trabalho...*

*Ao Prof. Dr. Élcio Bueno Garcia, professor afiliado da Disciplina de Cirurgia Plástica - UNIFESP, que sempre demonstrou muito entusiasmo e otimismo nos momentos difíceis...*

*À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Tereza Seixas Alves, chefe da Disciplina de Anatomia Patológica, Geral, Sistêmica, Forense e Bioética, pessoa extremamente disposta, atenciosa e dedicada, grande responsável pela elaboração deste trabalho...*

*Ao Prof. Dr. Oswaldo Gianotti, que tão atenciosamente me atendeu no Departamento de Patologia, ajudando a elaborar este trabalho, mas infelizmente não continua conosco...*

*À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lydia Masako Ferreira, titular Disciplina de Cirurgia Plástica e coordenadora do Programa de Pós Graduação em Cirurgia Plástica - UNIFESP. Grande responsável por todo o meu progresso na área acadêmica e que sem o terreno fértil por ela proporcionado, dificilmente teria chegado até aqui...*

*Ao Prof. Dr. Ivan Dunshee de A. O. Santos, chefe da Disciplina de Cirurgia Plástica - UNIFESP, Grande mestre, e ousou dizer grande amigo por tudo que me ensinou...*

*Ao Prof. Dr. Luís Eugênio de Araújo de Moraes Mello, por me introduzir neste meio fascinante da pesquisa, pelos seus valiosos ensinamentos, sua simplicidade, acessibilidade e amizade...*

*À Dr.<sup>a</sup> Alessandra Haddad, chefe do setor de cosmiatria, Pela idéia inicial deste trabalho...*

*À Patologista Thaís Heink, pelo auxílio durante a fase inicial deste trabalho...*

*Ao especialista em cirurgia plástica Rafael A. Santos, pela Grande ajuda na confecção dos artigos científicos...*

*Aos colegas Elisa Mayumi Kokuba, Juliana Bottas Pereira, Carlos Y. Koji, Pela grande ajuda durante a elaboração desta tese...*

*À residente de Cirurgia Geral - UNIFESP, Yuri Anna Han, pela grande ajuda neste trabalho...*

*Às secretárias Marta, Sandra e Silvana por toda a atenção e ajuda durante a realização deste trabalho...*

*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 “Toninho”, técnico de laboratório do Departamento de Patologia, pela boa vontade e profissionalismo na confecção de lâminas utilizadas neste trabalho...*

*À Professora de Português Edneia Marques de Moraes, pela sua competência e disponibilidade, que gentilmente corrigiu esta tese...*

*À minha querida cunhada Mônica M. Garavello e aos meus estimados amigos Sandra R. Pereira e Vítor M. Faça pela versão e correção minuciosa do artigo que foi fruto desta tese e já está publicado na revista “Aesthetic Plastic Journal”...*

*À Lúcia Sangiovani, representante da Silimed® sempre prontamente nos atendendo e permitindo a realização de maneira adequada deste trabalho...*

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

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

# SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA</b> .....	<b>iv</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTAS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>xvii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>3</b>
<b>3. LITERATURA</b> .....	<b>4</b>
3.1. CONTRATURA CAPSULAR.....	6
3.1.1. <i>Contratura Capsular: Freqüência</i> .....	6
3.1.2. <i>Contratura Capsular: Possíveis Fatores Implicados</i> .....	7
3.1.2.1. <i>Exposição do tecido mamário ao silicone fluido</i> .....	7
3.1.2.2. <i>Tipos de implantes: Salinos X Silicone Gel</i> .....	8
3.1.2.3. <i>Superfície do Implante</i> .....	8
3.1.2.4. <i>Infecção</i> .....	9
3.1.2.5. <i>Hematoma</i> .....	11
3.1.2.6. <i>Plano de inclusão</i> .....	12
3.2. CONTRATURA CAPSULAR: HISTOLOGIA.....	13
3.2.1. <i>Miofibroblastos</i> .....	16
3.3. CONTRATURA CAPSULAR: TRATAMENTO ATUAL.....	17
3.4. CONTRATURA CAPSULAR: MODELOS EXPERIMENTAIS.....	18
3.5. ZAFIRLUCASTE X CONTRATURA CAPSULAR.....	20
3.5.1. <i>Leucotrienos</i> .....	22
3.5.2. <i>Zafirlucaste X Leucotrienos</i> .....	23
<b>4. MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
4.1. ANIMAIS UTILIZADOS.....	24
4.2. IMPLANTES .....	25
4.3. ZAFIRLUCASTE, ACCOLATE® .....	27
4.4. TÉCNICA CIRÚRGICA.....	28
4.5. ANÁLISE HISTOLÓGICA.....	34
4.5.1. <i>Hematoxilina e Eosina</i> .....	35
4.5.1.1. <i>Espessura</i> .....	37

4.5.2.	<i>Imunohistoquímica</i> .....	38
4.5.3.	<i>Densidade de colágeno</i> .....	40
4.6.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	41
4.7.	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	42
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>44</b>
5.1.	ANÁLISE DA CÁPSULA E IMPLANTE .....	44
5.2.	VASOS .....	45
5.3.	EOSINÓFILOS. ....	47
5.4.	LINFÓCITOS. ....	50
5.5.	MASTÓCITOS .....	53
5.6.	PLASMÓCITOS .....	56
5.7.	MIOFIBROBLASTOS .....	59
5.8.	ESPESSURA .....	63
5.9.	DENSIDADE DE COLÁGENO. ....	66
5.10.	PERDAS.....	69
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>71</b>
6.1.	MODELO EXPERIMENTAL .....	72
6.2.	IMPLANTES DE SILICONE.....	73
6.3.	TOPOGRAFIA DO IMPLANTE.....	74
6.4.	TEMPO DE OBSERVAÇÃO .....	75
6.5.	DOSE DA DROGA .....	76
6.6.	SUPERFÍCIE DO IMPLANTE .....	77
6.7.	HISTOLOGIA.....	78
6.8.	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	79
6.8.1.	<i>Vasos</i> .....	79
6.8.2.	<i>Eosinófilos</i> .....	79
6.8.3.	<i>Mastócitos</i> .....	80
6.8.4.	<i>Miofibroblastos</i> .....	81
6.8.5.	<i>Espessura</i> .....	83
6.8.6.	<i>Densidade de colágeno</i> .....	83
6.9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>86</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>87</b>
	<b>FONTES CONSULTADAS</b> .....	<b>98</b>
	<b>NORMAS ADOTADAS</b> .....	<b>99</b>
	<b>SUMMARY</b> .....	<b>100</b>

<b>APÊNDICES.....</b>	<b>102</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>105</b>

# LISTAS

## LISTAS DE FIGURAS

FIGURA 1 - IMPLANTE COM SUPERFÍCIE TEXTURIZADA (ESCALA EM CM).....	25
FIGURA 2 - IMPLANTE COM SUPERFÍCIE LISA (ESCALA EM CM). ....	25
FIGURA 3 - RETIRADA DO PÊLO DO RATO POR APREENSÃO APÓS O RATO ESTAR ANESTESIADO. ....	28
FIGURA 4 - MARCAÇÃO DA INCISÃO EM TERÇO DISTAL DO DORSO DO ANIMAL COM APROXIMADAMENTE 2CM. ....	29
FIGURA 5 - PLANO DE DISSECÇÃO POR ONDE FORAM INTRODUZIDOS OS IMPLANTES. ....	29
FIGURA 6 - DISSECÇÃO DE TÚNEL PARA LOCAÇÃO DO IMPLANTE COM A UTILIZAÇÃO DE TESOURA ROMBA.....	30
FIGURA 7 - INTRODUÇÃO DE IMPLANTE DE SUPERFÍCIE LISA. ....	30
FIGURA 8 - INTRODUÇÃO DE IMPLANTE DE SUPERFÍCIE TEXTURIZADA. ....	31
FIGURA 9 - SETAS INDICAM OS IMPLANTES LOCADOS.....	31
FIGURA 10 – RESSECÇÃO EM BLOCO DO IMPLANTE, JUSTO COM O TECIDO AO REDOR. ....	32
FIGURA 11 – RESULTADO CIRÚRGICO DA RESSECÇÃO EM BLOCO DO IMPLANTE, MOSTRANDO A AMPLA RESSECÇÃO DO TECIDO.....	33
FIGURA 12 - CÁPSULA CORADA PELO MÉTODO DE HEMATOXILINA E EOSINA (AUMENTO DE 400X). ....	35
FIGURA 13 - UTILIZAÇÃO DO PROGRAMA ADOBE PHOTOSHOP® NA IDENTIFICAÇÃO DOS ELEMENTOS A SEREM QUANTIFICADOS. A SETA SUPERIOR INDICA A FERRAMENTA “LÁPIS” A SER SELECIONADA E A INFERIOR INDICA A FERRAMENTA A SER UTILIZADA PARA SELECIONAR AS CORES DOS PONTOS. NA IMAGEM PODEMOS VER EOSINÓFILOS MARCADOS EM VERMELHO, LINFÓCITOS EM AZUL, VASOS EM VERDE. AUMENTO DE 400 VEZES.....	36
FIGURA 14 - ILUSTRAÇÃO DA MENSURAÇÃO DA ESPESSURA DA CÁPSULA PELA UTILIZAÇÃO DO PROGRAMA IMAGE TOOL®. A SETA INDICA A FERRAMENTA “DISTANCE” A SER SELECIONADA. AUMENTO DE 400 VEZES. A LINHA AZUL INDICA A MEDIDA DA ESPESSURA ESPRESSA EM MICRÔMETROS.....	37
FIGURA 15 - CÁPSULA CORADA COM A UTILIZAÇÃO DE ANTICORPO ANTI-ACTINA DE MÚSCULO LISO. PAREDE DE VASOS E MIOFIBROBLASTOS SÃO IDENTIFICADOS COM COLORAÇÃO MARROM. ....	38
FIGURA 16 - A) CÁPSULA NA CATEGORIA A, COM MENOS DE 25% DE CÁPSULA CORADA. B) CÁPSULA NA CATEGORIA B, MAIS QUE 25 E MENOR QUE 50%. C) CÁPSULA NA CATEGORIA C, APRESENTANDO MAIS QUE 50% DA CÁPSULA CORADA.....	39
FIGURA 17 - CÁPSULA CORADA PELA TÉCNICA DE PICRO-SIRIUS, VISUALIZADA EM MICROSCÓPIO ÓPTICO COM LUZ POLARIZADA. AUMENTO DE 400 VEZES.....	40
FIGURA 18 - BOX PLOT ILUSTRANDO A OCORRÊNCIA DE VASOS DE ACORDO COM CADA GRUPO.....	45
FIGURA 19 - BOX PLOT DEMONSTRANDO A INCIDÊNCIA DE EOSINÓFILOS DE ACORDO COM OS GRUPOS E COM O TIPO DE IMPLANTE.....	47

FIGURA 20 - GRÁFICO ILUSTRA OS PERFIS MÉDIOS DA OCORRÊNCIA DOS EOSINÓFILOS DE ACORDO COM O GRUPO E O TIPO DE IMPLANTE. A LINHA QUE UNE OS DOIS TIPOS DE IMPLANTE TEM EFEITO APENAS COMPARATIVO.	48
FIGURA 21 - BOX PLOT DA MÉDIA DA CONTAGEM DO NÚMERO DE LINFÓCITOS.	50
FIGURA 22 - A FIGURA ILUSTRA OS PERFIS MÉDIOS DA CONTAGEM DE LINFÓCITOS. A LINHA QUE UNE OS TIPOS DE IMPLANTE É MERAMENTE COMPARATIVA.	51
FIGURA 23 - BOX PLOT MOSTRANDO A MÉDIA DA CONTAGEM DE MASTÓCITOS.	53
FIGURA 24 - BOX PLOT DA MÉDIA DA SOMA DAS CONTAGENS DOS PLASMÓCITOS	56
FIGURA 25 - DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM O NÚMERO DE RATAS DE CADA GRUPO APRESENTANDO UMA DAS TRÊS CATEGORIAS (PORCENTAGEM DA CÁPSULA CORADA), PARA CADA GRUPO, COM IMPLANTE LISO.	59
FIGURA 26 - DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM O NÚMERO DE RATAS DE CADA GRUPO APRESENTANDO UMA DAS TRÊS CATEGORIAS (PORCENTAGEM DA CÁPSULA CORADA), PARA CADA GRUPO, COM IMPLANTE TEXTURIZADO.	60
FIGURA 27 - BOX PLOT MOSTRANDO AS ESPESURAS DAS CÁPSULAS PARA CADA GRUPO E TIPO DE IMPLANTE.	63
FIGURA 28 - O GRÁFICO MOSTRA OS PERFIS MÉDIOS DAS ESPESURAS ( EM MICRÔMETROS) DAS CÁPSULAS DE CADA GRUPO E DE ACORDO COM O TIPO DE IMPLANTE.	64
FIGURA 29 - 15- BOX PLOT DAS MÉDIAS DAS DENSIDADES DE COLÁGENO (ESPRESSAS EM PIXELS) DAS CÁPSULAS DE ACORDO COM O GRUPO E OS TIPOS DE IMPLANTES.	66
FIGURA 30 - O GRÁFICO MOSTRA OS PERFIS MÉDIOS DAS DENSIDADES DOS GRUPOS DE ACORDO COM O TIPO DE IMPLANTE. A LINHA QUE LIGA OS GRUPOS É UTILIZADA APENAS PARA COMPARAR OS TIPOS DE IMPLANTES.	67
FIGURA 31 - A FOTO ILUSTRA O AUMENTO DE VOLUME OCORRIDO NA TOPOGRAFIA DO IMPLANTE TEXTURIZADO (À ESQUERDA).	69
FIGURA 32 - NECROSE DE PELE SOBREJACENTE AO IMPLANTE.	70

## LISTAS DE TABELAS

TABELA 1 - COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE VASOS ENCONTRADOS DE ACORDO COM O TIPO DE IMPLANTE...	46
TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS, QUANTO À INCIDÊNCIA DE VASOS DE ACORDO COM O GRUPO. ....	46
TABELA 3 - COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE EOSINÓFILOS, DE ACORDO COM O TIPO DE IMPLANTE. ....	48
TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE EOSINÓFILOS DE ACORDO COM O GRUPO. ....	49
TABELA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE A MÉDIA DAS CONTAGENS DE LINFÓCITOS DE ACORDO COM O GRUPO .....	51
TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE A MÉDIA DAS CONTAGENS DE LINFÓCITOS DE ACORDO COM O TIPO DE IMPLANTE. .....	52
TABELA 7 - DIVISÃO EM CATEGORIA DE AUSÊNCIA OU PRESENÇA DE MASTÓCITOS NOS IMPLANTES LISOS. ....	54
TABELA 8 - DIVISÃO EM CATEGORIAS (DE AUSÊNCIA OU PRESENÇA DE MASTÓCITOS) NOS IMPLANTES TEXTURIZADOS. ....	54
TABELA 9 - DIVISÃO EM CATEGORIA DE AUSÊNCIA OU PRESENÇA DE PLASMÓCITOS.NOS IMPLANTES LISOS. ....	57
TABELA 10 - DIVISÃO EM CATEGORIA DE AUSÊNCIA OU PRESENÇA DE PLASMÓCITOS.NOS IMPLANTES TEXTURIZADOS. ....	57
TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM A PORCENTAGEM DE RATAS DE ACORDO COM A PORCENTAGEM DE COLORAÇÃO DA CÁPSULA, EM CADA GRUPO, COM IMPLANTES LISOS. TESTE EXATO DE FISHER: $P=0,948$ ...	61
TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM A PORCENTAGEM DE RATAS DE ACORDO COM A PORCENTAGEM DE COLORAÇÃO DA CÁPSULA, EM CADA GRUPO, COM IMPLANTES TEXTURIZADOS. TESTE EXATO DE FISHER: $P=0,95$ .....	62
TABELA 13 - COMPARAÇÃO DAS ESPESSURAS DAS CÁPSULAS DE ACORDO COM CADA GRUPO. ....	64
TABELA 14 - COMPARAÇÃO DAS ESPESSURAS DAS CÁPSULAS DE ACORDO COM O TIPO DE IMPLANTE.....	65
TABELA 15 - COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DE DENSIDADE DE ACORDO COM O GRUPO .....	67
TABELA 16 - COMPARAÇÃO ENTRE A MÉDIA DA DENSIDADE DE COLÁGENO NAS CÁPSULAS DE ACORDO COM O TIPO DE IMPLANTE.....	68



## LISTAS DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CO - Grupo controle

E I - Grupo experimental I

E II - Grupo Experimental II

i.p. - Intraperitonal

mg - miligramas

Kg - quilograma

## RESUMO

**Introdução:** A complicação mais comum que acomete as pacientes submetidas à colocação de implante mamário é a contratura capsular. Por este motivo, o assunto preocupa médicos e pacientes, pois não existe ainda um meio eficaz de evitar seu aparecimento ou tratamento que não implique em novo procedimento cirúrgico. Em 2002, foi relatada a utilização do inibidor de leucotrienos zafirlucaste (medicamento utilizado em asma brônquica) em casos de contratura capsular, observando bons resultados, porém, nenhum estudo sobre a ação desta droga na cápsula foi realizado.

**Objetivo:** Avaliar o efeito do zafirlucaste na formação da cápsula fibrosa ao redor de implantes de silicone em ratas. **Métodos:** Trinta ratas Wistar foram utilizadas e receberam cada uma, dois implantes de silicone, um com superfície lisa e o outro texturizada. Todos os animais foram submetidos a regime de injeção intraperitoneal por 90 dias e divididos da seguinte forma: Grupo controle (CO)- recebeu solução salina; Grupo experimental I (E I)- recebeu 1,25mg/kg/dia de zafirlucaste; Grupo experimental II (E II) – recebeu 5mg/kg/dia de zafirlucaste. Na análise histológica foi utilizada a coloração de Hematoxilina e Eosina para verificação de vasos, espessura da cápsula e células inflamatórias; análise imunohistoquímica com anticorpo anti-actina de músculo liso para verificação de miofibroblastos; coloração de Picro-Sirius (Sirius-Red) sob luz polarizada para a análise do colágeno.

**Resultados:** Nos grupos experimentais com implantes texturizados, observou-se um menor número de vasos, menor espessura capsular, menor densidade de colágeno, menor número de mastócitos e eosinófilos quando comparado com o grupo controle. Não foram observadas diferenças

significativas com os implantes lisos quando comparados com os controles.

**Conclusão:** O Zafirlucaste alterou a formação da cápsula ao redor de implantes de silicone de superfície texturizada.

## 1. INTRODUÇÃO

O número de procedimentos cirúrgicos realizados para colocação de implante mamário vem aumentando de maneira acelerada. Em 1992, foram aproximadamente 60.000 procedimentos, sendo que, em 2005 nos EUA foram realizadas 291.000 cirurgias para aumento mamário (ASAPS). No Brasil, este número chegou a quase 92.000 em 2004 segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP). A contratura capsular é o fenômeno mais freqüente neste tipo de procedimento com incidência chegando a 71%<sup>1</sup> (SOLOMON, 1994).

A inserção de um implante invariavelmente termina com a formação de uma cápsula que nada mais é do que uma reação de corpo estranho com a migração de células inflamatórias, fibroblastos e miofibroblastos<sup>2</sup> (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<sup>3</sup> (BAKER, CHANDLER, LEVIER, 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<sup>4,5,6,7</sup> (CAIRNS, VILLIERS, 1980; BIGGS, YARISH, 1990; ERSEK, 1991; DOBKE et al., 1995).

A contratura capsular pode levar à deformidade e dor, resultando em prejuízos estéticos, econômicos e psicológicos importantes, por isto existem

muitos estudos que procuram a causa, bem como um tratamento para este fenômeno tão freqüente<sup>8</sup> (ROHRICH, KENKEL, ADAMS, 1999).

Atualmente, o tratamento recomendado é o cirúrgico, com a remoção (quando possível) da cápsula e a troca do implante<sup>9</sup> (FRANGOU, KANELLAKI, 2001).

COLLIS et al. (2000), em estudo clínico com pacientes com contratura capsular que foram submetidas à capsulectomia anterior (60 pacientes) e capsulectomia total (60 pacientes), observaram 50% de recidiva no primeiro grupo e 11% no segundo.<sup>10</sup>

SCHLESINGER et al. (2002) relataram o uso do zafirlucaste (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.<sup>11</sup>

A possibilidade de uma droga administrada por via oral tratar uma complicação tão importante é algo que merece atenção, porém não existem, na literatura, estudos que analisem o efeito do zafirlucaste na formação da cápsula.

Para evitar as diversas variáveis que possam ocorrer com estudos clínicos e analisar a atuação do zafirlucaste na contratura capsular, foi realizado um estudo experimental com ratas.

## **2. OBJETIVO**

Avaliar o efeito do zafirlucaste na espessura, celularidade, vascularização e densidade de colágeno da cápsula fibrosa ao redor de implantes de silicone, em ratas.

### 3. 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 reconstrução da mama.

GERSUNY (1900) descreveu o uso da injeção de parafina para o aumento mamário, porém, apesar de inicialmente apresentar um resultado razoável, a longo prazo, apresentou inúmeras complicações<sup>12,13</sup> (LETTERMAN, SCHURTER, 1978).

Em meados do século XX, inúmeras 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<sup>14,15,16,17,18,19,13,20</sup> (BROWN, FRYER, OHLWILLER, 1960a; EDGERTON, MEYER, JACOBSON, 1961; LEWIS, 1965; BROADBENT, WOOLF, 1967; LILLA, VISTNES, 1976; SMAHEL, 1977; LETTERMAN, SCHURTER, 1978; 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<sup>17,21</sup> (BROADBENT, WOOLF, 1967; DE CHOLNOKY, 1970).

O uso de injeção de materiais exógenos, geralmente de forma ilegal, também foi largamente utilizado. OHTAKE et al. (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<sup>22,23,24,25</sup> (KAGAN, 1963; ORTIZ-MONASTERIO, TRIGOS, 1972; TINKLER et al., 1993).

Silicone fluido de uso médico (Dow Corning) e outras variantes, assim como o industrial, também tiveram o seu papel, porém, com exceção do primeiro, apresentaram resultados muito ruins, inclusive com perda das mamas e casos de óbito<sup>26,27,28</sup> (ASHLEY et al., 1967; BOO-CHAI, 1969; KOIDE, KATAYAMA, 1979).

O primeiro implante de silicone bem sucedido foi uretral, realizado por De Nicola em 1950, e, a partir daí, este material começou a ser empregado na confecção de “*shunts*”, articulações e outros tipos de implantes<sup>29</sup> (MARZONI, UPCHURCH, LAMBERT, 1959).

Em 1962, ocorreu a introdução dos implantes mamários de silicone e CRONIN, GEROW (1963) utilizaram invólucro de silicone preenchidos com dextran ou solução salina, implantados em animais e não observaram sinais de toxicidade ou outras complicações.<sup>30</sup>



### 3.1. CONTRATURA CAPSULAR

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<sup>31,32,33,34</sup> (SALT, 1963; FENG, 1967; COLEMAN, KING, ANDRADE, 1974; RIGDON et al., 1975).

Nada é totalmente inerte<sup>35</sup> (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<sup>36</sup> (CARPANEDA, 1997).

BAKER (1979) classificou a contratura capsular em classe I, mama absolutamente natural; classe II, contratura mínima (o implante é palpável mas não visualizável); classe III, contratura moderada (implante visível e a mama deformada); classe IV, contratura severa (mama deformada e com sintomatologia algica).<sup>37</sup>

#### 3.1.1. Contratura Capsular: Frequência

Das complicações encontradas após mamoplastia de aumento, a contratura capsular é a mais freqüente<sup>38</sup> (BROWN, LANGONE, BRINTON, 1998). SOLOMON (1994) relata incidência de 71% em 639 mulheres submetidas a implante de silicone gel com um segmento médio de 440 dias. Muitos outros estudos também relatam esta alta incidência de contratura<sup>1,39,6</sup> (MCGRATH, BURKHARDT, 1984; ERSEK, 1991).

### **3.1.2. Contratura Capsular: Possíveis Fatores Implicados.**

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 e local do implante e a presença de infecção. Esforços têm sido realizados com o intuito de diminuir a contratura capsular, como, por exemplo, diminuir a exposição do tecido ao silicone fluido, utilizando implantes salinos ou com gel de silicone com duplo lúmen; adição de esteróides à solução salina dentro dos implantes; medidas de controle de infecção e hematoma; posicionamento do implante atrás do músculo peitoral e o desenvolvimento de implantes com superfície texturizada ou de poliuretano.

#### **3.1.2.1. Exposição do tecido mamário ao silicone fluido**

Gotas de silicone freqüentemente são encontradas no tecido capsular, porém sua presença não tem sido consistentemente relacionada à contratura capsular. DOMANSKIS, OWSLEY (1976) e BARKER, SCHULZ (1978) encontraram uma correlação positiva, enquanto RUDOLPH et al. (1978) e THUESEN et al. (1995) não correlacionaram o encontro de gotas de silicone à contratura capsular.<sup>40,41,42,43</sup>

JENNINGS et al. (1991a) encontraram menor concentração de silicone tecidual em cápsulas mais severamente contraídas do que nas que não apresentavam contratura.<sup>44</sup>

### **3.1.2.2. Tipos de implantes: Salinos X Silicone Gel**

HETTER (1979) relata 64% versus 40% comparando a incidência de contratura em implantes com silicone gel e com solução salina e CAIRNS, VILLIERS (1980) com 81,1% contra 8,3%, respectivamente, entre outros.<sup>45,4</sup>

ASPLUND, KORLOF (1984) relataram ocorrência de contratura capsular em 55% das cápsulas ao redor dos implantes com silicone gel e em somente 20% naqueles com solução salina.<sup>46</sup>

### **3.1.2.3. Superfície do Implante**

Alguns estudos experimentais revelaram uma menor incidência de contratura capsular ao redor de implantes com superfície texturizada, o que estaria provavelmente relacionado à profundidade e ao espaçamento que há entre a textura da superfície<sup>47,48,49</sup> (CHERUP et al., 1989; BROHIM et al., 1992; CLUGSTON et al., 1994).

COLEMAN, FOO, SHARPE (1991), em estudo prospectivo com seguimento de 12 meses, utilizando implantes idênticos preenchidos com gel de silicone e variando somente a superfície, encontraram contratura capsular em 58% dos implantes com superfície lisa e somente em 8% dos implantes com superfície texturizada.<sup>50</sup>

POLLOCK (1993) relata a incidência de 13% contra 2% de contratura capsular ao redor de implantes com superfície lisa e texturizada respectivamente.<sup>51</sup>

SANK et al. (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.<sup>52</sup>

HANDEL et al. (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.<sup>53</sup>

COLLIS et al. (2000), em estudo duplo cego randomizado, onde 26 pacientes receberam implantes com superfície lisa e 27 com superfície texturizada, encontraram uma incidência de 65% de contratura capsular nas pacientes que receberam implantes lisos e de 11% nas pacientes com implantes texturizados com um período de observação de 10 anos.<sup>10</sup>

MINAMI et al. (2006), em estudo com 33 porcos, analisaram a ocorrência de contratura capsular por meio de medidas físicas (tonometria de aplanção) e histológicas. Encontraram maior incidência de contratura capsular em implantes lisos, quando comparado com a incidência em implantes texturizados.<sup>54</sup>

#### **3.1.2.4. Infecção**

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<sup>55,56,57,58</sup> (NOONE et al., 1985; GIBNEY, 1987; BAILEY, SMITH, CASAS, 1989; FUREY et al., 1994).

BURKHARDT et al. (1986), ao combinarem uma variedade de terapias antimicrobianas como irrigação local com povidine-iodine (não aconselhável, pois o iodo degrada o invólucro de silicone MORAIN et al., 1982) – e cefalotina intraluminal, observaram uma diminuição de contratura capsular de 41 para 19%, comparando o grupo controle com o experimental.<sup>59,60</sup>

ABLAZA, LATRENTA (1998) referem que, muito raramente, uma infecção pode ocorrer anos após o procedimento sem nenhum fator causal aparente.<sup>61</sup>

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

VIRDEN et al. (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.<sup>62</sup>

BURKHARDT, DEMAS (1994) não conseguiram correlacionar o uso do povidine com a diminuição da contratura capsular.<sup>63</sup>

PETERS et al. (1997), em um estudo com 100 mulheres, não encontraram relação com a positividade da cultura das cápsulas com a incidência de contratura capsular.<sup>64</sup>

ADAMS et al. (2006) realizaram um estudo prospectivo com 335 pacientes submetidas à colocação de implante mamário, seja de razão estética, ou para reconstrução da mama, encontrando uma diminuição da incidência de contratura capsular com a utilização de regime de irrigação da

loja e imersão prévia do implante, durante o ato cirúrgico, com solução tripla de antibiótico. No início do trabalho foi utilizado 50 ml de povidine, 1g de cefazolina e 80 mg de gentamicina em 500 ml de solução salina. Com o decorrer do trabalho este regime de antibiótico foi modificado com a substituição do povidine para 50.000U de bacitracina. Observaram após um período médio de 14 meses, contratura capsular em 1,8% das pacientes submetidas a procedimento estético e em 9,5% das pacientes submetidas à reconstrução de mama.<sup>65</sup>

### **3.1.2.5. Hematoma**

Os estudos que tentam correlacionar à história de hematoma perioperatório com o aumento da ocorrência de contratura capsular variam muito.

MOUCHARAFIEH, WRAY (1977), em estudo com rato, não encontraram correlação entre a presença de hematomas e contratura capsular, o mesmo ocorrendo em estudo posterior de CAFFEE (1986b), com coelhos.<sup>66,67</sup>

WAGNER, BELLER, PFAUTSCH (1977), HIPPS, RAJU, STRAITH (1978) e HANDEL et al. (1995) encontraram uma incidência de contratura capsular duas a três vezes maior nos implantes em que ocorreu hematoma quando comparado com aqueles nos quais não ocorreu.<sup>68,69,53</sup>

ASPLUND, KÖRLOF (1984) e COLEMAN, FOO, SHARPE (1991) correlacionaram positivamente o encontro de hematoma com contratura.<sup>46,50</sup>

### 3.1.2.6. Plano de inclusão

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 tais resultados se devam ao fato de o implante ficar longe de sítios contaminantes como a glândula mamária, ou que se beneficiariam do suposto efeito de “massagem” realizada pelo músculo sobre o implante.

ASPLUND, KÖRLOF (1984), em uma série de 100 pacientes submetidas à reconstrução mamária com implante em topografia retromuscular, observaram 31% de contratura capsular.<sup>46</sup>

PUCKETT et al. (1987) avaliaram a incidência de contratura 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%.<sup>70</sup>

### 3.2. CONTRATURA CAPSULAR: HISTOLOGIA

ANDREWS (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 ser silicone, em macrófagos teciduais. Também constatou a capacidade de fagocitose de neutrófilos e monócitos circulantes quando o sangue periférico era incubado com silicone.<sup>71</sup>

VISTNES, KSANDER, KOSEK (1978) sugeriram que o encapsulamento e a contratura no modelo animal e humano são o resultado de uma reação de corpo estranho, é um fenômeno inevitável. E também se poderia inferir que as diversas descrições da resposta tissular aos implantes corresponderiam a diferentes estágios de um mesmo processo e a rapidez e a intensidade com que isto ocorreria, variaria entre os indivíduos e também de acordo com o material utilizado. Referiram ainda que o tamanho da espessura da cápsula e o aumento na quantidade de proteína estariam intimamente relacionados com a idade do implante.<sup>72</sup>

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 se proliferar e a sintetizar colágeno e novos capilares se desenvolvem<sup>2</sup> (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<sup>35,33,34</sup>(WALTER, ISRAEL, 1974; COLEMAN, KING, ANDRADE, 1974; RIGDON, 1975).

KSANDER, VISTNES, FOGARTY (1978) utilizaram miniimplantes de silicone abaixo do *panniculus carnosus* de 75 ratos. Compararam a formação da cápsula quando foram utilizadas 20 mg de triancinolona dentro do implante e quando foi utilizada solução salina. Observaram que, quando foi utilizado o esteróide, as cápsulas apresentaram uma menor espessura e um aumento na quantidade de colágeno, porém não houve alteração na deformidade do implante.<sup>73</sup>

KSANDER (1979) implantou minipróteses preenchidas com solução salina abaixo do *panniculus carnosus* de ratos. No grupo experimental foi adicionada metilprednisolona ao implantes. Após 60 e 120 dias, se verificou uma menor compressibilidade dos implantes no grupo controle no qual também se verificou uma cápsula mais espessa ao redor do implante.<sup>74</sup>

PETERS et al. (1980) analisaram o efeito da vitamina E administrada por via sistêmica e tópica em ratos que receberam implantes de silicone por período máximo de observação de três meses. Analisaram achados histológicos e a pressão intrainplante. Encontraram uma maior contratura e espessura no grupo que recebeu vitamina E tópica (no local do implante) quando comparado com os outros grupos. A utilização de vitamina E sistêmica não mostrou diferença com o grupo controle ao final de três meses.<sup>75</sup>

STARK et al. (1990) utilizaram expansores redondos contendo 50 mg de ciclosporina A, com um seguimento de três meses. Observaram uma diminuição na espessura da cápsula quando comparado com o grupo controle.<sup>76</sup>

SMAHEL, HURWITZ, HURWITZ (1993) implantaram, no dorso de ratas, lâminas de silicone extraídas de implantes mamários. Observou a presença de miofibroblasto a partir de um mês, com a evidência de um pico no terceiro mês.<sup>77</sup>

CARPANEDA (1997) examinou histologicamente o material de cápsulas extraídas de 21 pacientes com implantes de silicone gel lisos. Observou uma variação importante na reação inflamatória, de acordo com a topografia analisada.<sup>36</sup>

FRANGOU, KANELAKI (2001) utilizaram um agente antineoplásico (Mitomicina C) para prevenir a proliferação de fibroblastos, baseando-se na utilização desta droga para o tratamento do glaucoma. A amostra se constituiu de 80 ratos. No grupo experimental foi verificada uma menor espessura, um menor número e atividade de fibroblastos, um menor número de mastócitos e uma menor densidade e número de fibras colágenas.<sup>9</sup>

SIGGELKOW et al. (2003) relataram a análise histológica de 53 cápsulas explantadas de 43 pacientes e observaram que o grau de contratura estava relacionado com a maior idade da paciente, com a duração do implante e com a inflamação.<sup>78</sup>

MINAMI et al. (2006), em estudo com 33 porcos, analisaram a ocorrência de contratura capsular por meio de medidas físicas (tonometria de aplanção) e histológicas, em que examinaram a camada de colágeno que não apresentou variação de sua espessura ao longo do tempo. Porém, notaram uma substituição de fibras finas de colágeno por fibras mais espessas. Nos implantes que exibiram maior contratura capsular (lisos) encontraram uma maior concentração de fibras colágenas e fibras mais espessas.<sup>54</sup>

POEPPL et al. (2007), em estudo com 48 mulheres com contratura capsular, demonstraram que o grau de contratura capsular estava relacionado com a intensidade da inflamação presente na cápsula e isto não dependia do tipo de superfície do implante.<sup>79</sup>

UNLU et al. (2007) analisaram a formação de cápsula ao redor de implantes de silicone em 20 ratos divididos em quatro grupos. Estudaram a influência da rifampicina na formação da cápsula com ou sem a inoculação de bactéria. Após 12 semanas analisaram as cápsulas e encontraram uma menor espessura nos grupos que receberam a droga.<sup>80</sup>

### **3.2.1. Miofibroblastos**

BAKER, CHANDLER, LEVIER (1981) explanaram que a ocorrência de contratura capsular se devia à contração dos miofibroblastos presentes na cápsula seguida pela deposição de colágeno ao redor.<sup>3</sup>

ASAKURA et al. (2004) estudaram a interação entre TGF  $\beta$  1 e leucotrienos cisteínicos (cys-LTs) em fibroblastos de fetos humanos. Observaram que o TGF  $\beta$  1 estimulava fibroblastos a se transformarem em miofibroblastos além de provocar o aumento da expressão de receptores de leucotrieno (cysLTR1) nestas células. Na presença de leucotrieno D4, observaram um aumento na produção de colágeno.<sup>81</sup>

### 3.3. CONTRATURA CAPSULAR: TRATAMENTO ATUAL

Quando se depara 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 provoca muitas complicações como atrofia muscular e a ptose do implante<sup>82,83,84</sup> (CAFFEE, 1984, 1993, 1994).

A capsulotomia fechada foi descrita por BAKER, BARTELS, DOUGLAS (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.<sup>85</sup>

YOUNG (1998) introduziu a capsulectomia junto com a retirada do implante, delineando suas indicações e alertando para que se pesem os potenciais riscos da remoção da cápsula contra os potenciais benefícios.<sup>86</sup>

### 3.4. CONTRATURA CAPSULAR: MODELOS EXPERIMENTAIS

PETERS, SHAW, RAJU (1980) estudaram a influência da vitamina E topicamente ao redor do implante e por via intramuscular para verificar seu efeito na contratura capsular. Utilizando 200 ratos Wistar, implantaram próteses de silicone gel, com 1,2cm x 1cm no dorso do animal e analisaram a pressão interna com duas semanas, um mês e três meses, observando que a vitamina E sistêmica não surtiu efeito, ao final de três meses, enquanto que no uso tópico observaram um aumento da contratura.<sup>75</sup>

KSANDER, VISTNES, KOSEK (1981) implantaram próteses hemisféricas de 1 cm de diâmetro dorsalmente, abaixo do *panniculus carnosus* do rato e ventralmente, no tecido areolar acima do esterno, realizando a medida da compressibilidade dos implantes. Não foi observada diferença na ocorrência de contratura entre as diferentes topografias. Também, neste estudo, referem que a realização do experimento de maneira asséptica não é importante para o desenvolvimento da contratura capsular.<sup>87</sup>

STARK, GOBEL, JAEGER (1990), ao utilizarem expansores de 20 ml, 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.<sup>76</sup>

SMAHEL, HURWITZ, HURWITZ (1993) utilizaram implantes de silicone gel com superfície texturizada junto à pele e lisa junto ao músculo, abaixo da pele do dorso do animal. Ao analisarem a presença de miofibroblastos com duas semanas e com um, dois, três, seis, e oito meses, observaram a presença destas células após o primeiro mês, com pico aos três meses.<sup>77</sup>

CLUGSTON et al. (1994) implantaram dispositivos preenchidos por solução salina, com superfície lisa e texturizada, abaixo do músculo latíssimo do dorso do rato. Verificaram sua complacência com um, dois, três e seis meses, observando um aumento relativo da pressão interna destes dispositivos, 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.<sup>49</sup>

BUCKY et al. (1994) realizaram experimentos com coelhos e introduziram implantes abaixo do *panniculus carnosus*. Após um ano, analisaram a pressão intra-implante, por meio de infusão de solução salina. Observaram uma cápsula mais firme e menos distensível ao redor dos implantes de superfície texturizada.<sup>88</sup>

BASTOS et al. (2003) descreveram um modelo experimental de contratura capsular com ratos, utilizando mini-implantes de silicone introduzidos abaixo do *panniculus carnosus*, no dorso do animal e a verificação da contratura por meio da medida de pressão intra-implante após a infusão de solução salina.<sup>89</sup>

### 3.5. ZAFIRLUCASTE X CONTRATURA CAPSULAR

SCHLESINGER et al. (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 zafirlucaste, 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 verificada antes de iniciar o estudo com a droga. Notaram também a reversão e o “amolecimento” de contraturas já estabelecidas, o que poderia levar até seis meses com a utilização droga. Referiram, ainda, 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 de tratamento. Não observaram efeitos colaterais em seu estudo.<sup>11</sup>

SCUDERI et al. (2006), em publicação de resultados preliminares, estudaram 20 mulheres (36 implantes) com contratura capsular que receberam zafirlucaste, por um período de 6 meses, e observaram uma reversão de até dois graus (de acordo com a classificação de Baker) na contratura capsular.<sup>90</sup>

BASTOS (2005) utilizou modelo experimental com 40 ratos submetidos a implantes de duas próteses de silicone gel, uma com superfície texturizada e outro com lisa, abaixo do *panniculus carnosus* do animal. Realizou a administração diária de zafirlucaste, por via intraperitoneal, por três meses, e avaliou a pressão quando comparada a um grupo controle. Observou um aumento de pressão que foi interpretado como contratura capsular no grupo controle texturizado, não observando o mesmo nos outros grupos.<sup>91</sup>

BASTOS et al. (2007) utilizaram 30 ratos que foram submetidos a implante de duas próteses de silicone gel, uma com superfície texturizada e outra com lisa, abaixo do *panniculus carnosus* do animal. Realizaram a administração diária de zafirlucaste, por via intraperitoneal, por três meses, e avaliaram a formação da cápsula fibrosa ao redor do implante. Encontraram nos grupos experimentais com implantes texturizados, um menor número de vasos, menor espessura capsular, menor densidade de colágeno, menor número de mastócitos e eosinófilos quando comparado com o grupo controle.<sup>92</sup>



### 3.5.1. Leucotrienos

Os leucotrienos são produzidos por mastócitos, monócitos, macrófagos e eosinófilos e pertencem ao grupo dos eicosanóides do qual fazem parte também as prostaglandinas e tromboxanas. Recrutam as células T, estimulam a produção de imunoglobulinas pelas células B e promovem a degranulação dos leucócitos infiltrados. Os leucotrienos cisteínicos LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> e E<sub>4</sub> 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<sup>93</sup> (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 de eosinófilos. Portanto, os leucotrienos constituem uma família de mediadores lipídicos com potente atividade biológica<sup>94</sup> (FUNK, 2005)

O ácido Aracdônico, um constituinte de membranas celulares, é liberado pela fosfolipase A<sub>2</sub> em resposta a vários sinais biológicos. A enzima 5-lipooxigenase (5-LO) converte o ácido aracdônico em um leucotrieno instável que é o LTA<sub>4</sub>. Este leucotrieno pode se transformar em LTB<sub>4</sub> e LTC<sub>4</sub>. Muitos fatores celulares são necessários nesta transformação. A biossíntese de LTB<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, e E<sub>4</sub> ocorre, principalmente, em leucócitos, em resposta a uma variedade de estímulos imunológicos. O receptor de leucotrienos cisteínicos – CysLT<sub>1</sub> possui expressão em células do baço, leucócitos, células de músculo liso e macrófagos e seus ligantes preferenciais são LTD<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub><sup>95</sup> (LYNCH et al., 1999).

### 3.5.2. Zafirlucaste X Leucotrienos

O zafirlucaste 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<sup>96,97,98</sup> (KELLOWAY, WYATT, ADLIS, 1994; SMITH et al. 1998; VIRCHOW et al. 2000)

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 brônquicos. Entre outras ações do zafirlucaste está 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. Também atua impedindo que um fator alergênico estimule o desencadeamento da crise asmática em paciente atópico<sup>99</sup> (TANIGUCHI et al., 1993).

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 vêm sendo observados em pacientes com síndrome da angústia respiratória (WESTCOTT, THOMAS, VOELKEL, 1991) e com fibrose cística<sup>100,101,102</sup> (SAMPSON et al., 1997).

## 4. MÉTODOS

### 4.1. ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados 30 ratos (*Rattus norvegicus*) adultos, fêmeas, nulíparas da linhagem Wistar EPM-1, com peso entre 200g – 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. Grupos de cinco animais foram acondicionados em gaiolas de polipropileno com 40cm de comprimento, 30cm de largura e 15cm de altura.

## 4.2. IMPLANTES

Foram utilizados 60 mini-implantes de silicone preenchidos com silicone gel, com 2,2cm de diâmetro e 2 ml de volume, de base redonda. Trinta mini-implantes eram de superfície texturizada e 30 com a superfície lisa (Figuras 1 e 2).



**Figura 1 - Implante com superfície texturizada (escala em cm).**



**Figura 2 - Implante com superfície lisa (escala em cm).**

Todos os mini-implantes foram produzidos e doados pela empresa SILIMED<sup>®</sup>. Foram fornecidos estéreis, embalados individualmente, com a

sua produção regida pelos padrões de tecnologia exigidos para implantes (CGPM, ISO 9001 e Em 46001).<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> RIO DE JANEIRO

Silimed Comércio de Produtos Médico-Hospitalares Ltda.

Rua General Polidoro, 158 - Botafogo

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 22280-005

Tel./Fax: (21) 2295-1601

### **4.3. ZAFIRLUCASTE, ACCOLATE®**

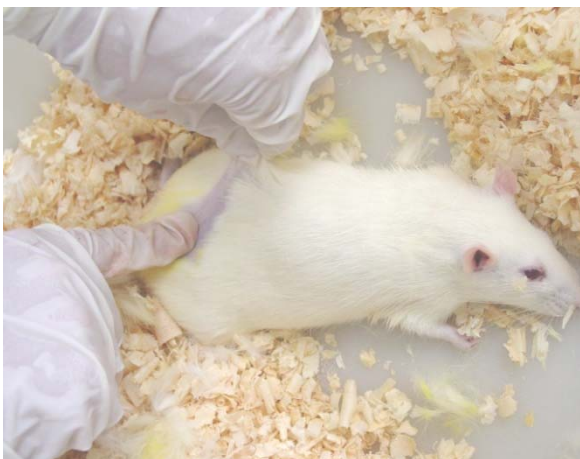
A droga foi doada pelo laboratório Astra-Zeneca. Foi diluída na concentração de 9mg/ml e acondicionada em frascos de 1ml e 0,5ml. Foram utilizados agitadores para a diluição e pipetas graduadas para a quantificação da droga.

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

#### 4.4. TÉCNICA CIRÚRGICA

As ratas foram submetidas à anestesia com 25mg/kg de cloridrato de tiletamina/ cloridrato de zolazepam (Zoletil®).

Após a anestesia, o pêlo da área a ser incisada foi retirado por apreensão e tração manual (Figura 3).



**Figura 3 - Retirada do pêlo do rato por apreensão após o rato estar anestesiado.**

Uma incisão de aproximadamente 2 cm, foi realizada perpendicular e simetricamente à linha média, entre os terços médio e distal do dorso do animal, interessando pele e *panniculus carnosus* do animal (Figuras 4 e 5).



**Figura 4 - Marcação da incisão em terço distal do dorso do animal com aproximadamente 2cm.**



**Figura 5 - Plano de dissecação por onde foram introduzidos os implantes.**

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 dissecação é frouxo e exangue (Figura 6).



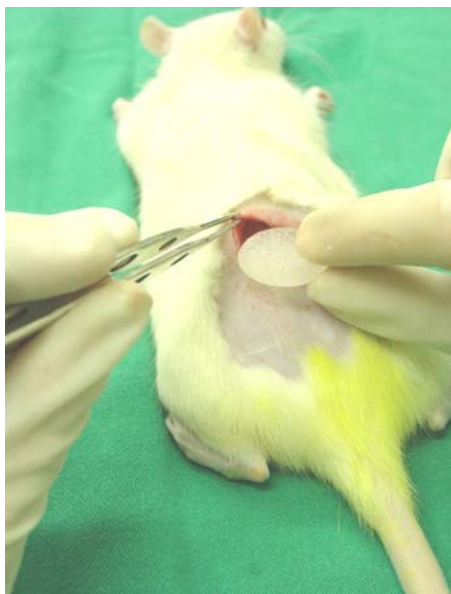


**Figura 6 - Dissecção de túnel para locação do implante com a utilização de tesoura romba.**

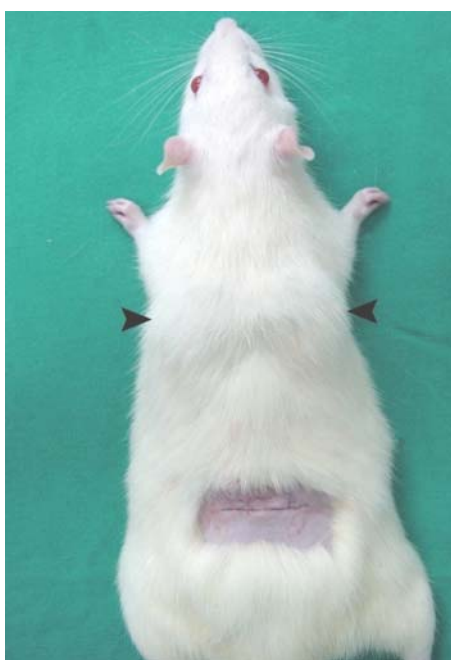
Os implantes foram introduzidos pela incisão, sendo os de superfície lisa posicionados à direita e os de superfície texturizada, à esquerda (Figuras 7, 8 e 9).



**Figura 7 - Introdução de implante de superfície lisa.**



**Figura 8 - Introdução de implante de superfície texturizada.**



**Figura 9 - Setas indicam os implantes locados.**

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 da seguinte forma:

Grupo controle (CO): dez animais que receberam aplicação diária de 0,8 ml de soro fisiológico 0,9% por via intra-peritoneal, por 90 dias.

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

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

Todos os animais foram sacrificados após 90 dias, por meio de sobredose anestésica com éter sulfúrico inalatório.

Para a realização da análise histológica, todo o tecido ao redor do implante, incluindo pele e musculatura, foi englobado na peça cirúrgica. (Figuras 10 e 11).



**Figura 10 – Ressecção em bloco do implante, justo com o tecido ao redor.**



**Figura 11 – Resultado cirúrgico da ressecção em bloco do implante, mostrando a ampla ressecção do tecido.**

#### 4.5. ANÁLISE HISTOLÓGICA

As peças foram identificadas com numeração.

O material foi fixado em formalina a 10% e submetido a processamento para cortes histológicos em blocos de parafina. Foram realizados cortes de quatro micrômetros de espessura, corados pelos métodos histoquímicos de Hematoxilina-Eosina (HE) e Picro-Sirius. Além disso, outros cortes de quatro micrômetros foram realizados e colocados em lâminas previamente silanizadas para a realização de estudo imunohistoquímico pela técnica da Estrepto-avidina-biotina peroxidase com a utilização de anticorpo anti-actina de músculo liso clone 1A4, em tampão citrato de sódio, pH 6,0. A análise morfométrica foi realizada com o auxílio de um Sistema Digital de Análise, que consistiu de um microscópio Olympus BX40, com objetivas plan-acromáticas, acoplado a uma câmera de vídeo marca Sony CCD-IRIS e a um microcomputador Pentium 233mmx com 64 megabytes de memória RAM, trabalhando em ambiente Windows, com placa digitalizadora de imagens e contendo o Software ImageTool®<sup>2</sup> versão 3.0.

Os cortes foram padronizados e realizados no meridiano central do implante. Os campos escolhidos foram no ponto médio superior (junto à pele) e mais dois campos à esquerda do primeiro, com as imagens obtidas em aumento 400 vezes e capturadas com o auxílio do programa *Image pro plus*<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> UTHSCA- IMAGE TOOL FOR WINDOWS VERSION 3.0

Development team: Don Wilcox, Brent Dove, Doss McDavid, David Greer

Copyright 1995-2002, the University of Texas Health Science Center in Santo Antonio

<sup>3</sup> Media Cybernetics, Inc. (<http://www.mediacy.com>)

#### 4.5.1. Hematoxilina e Eosina

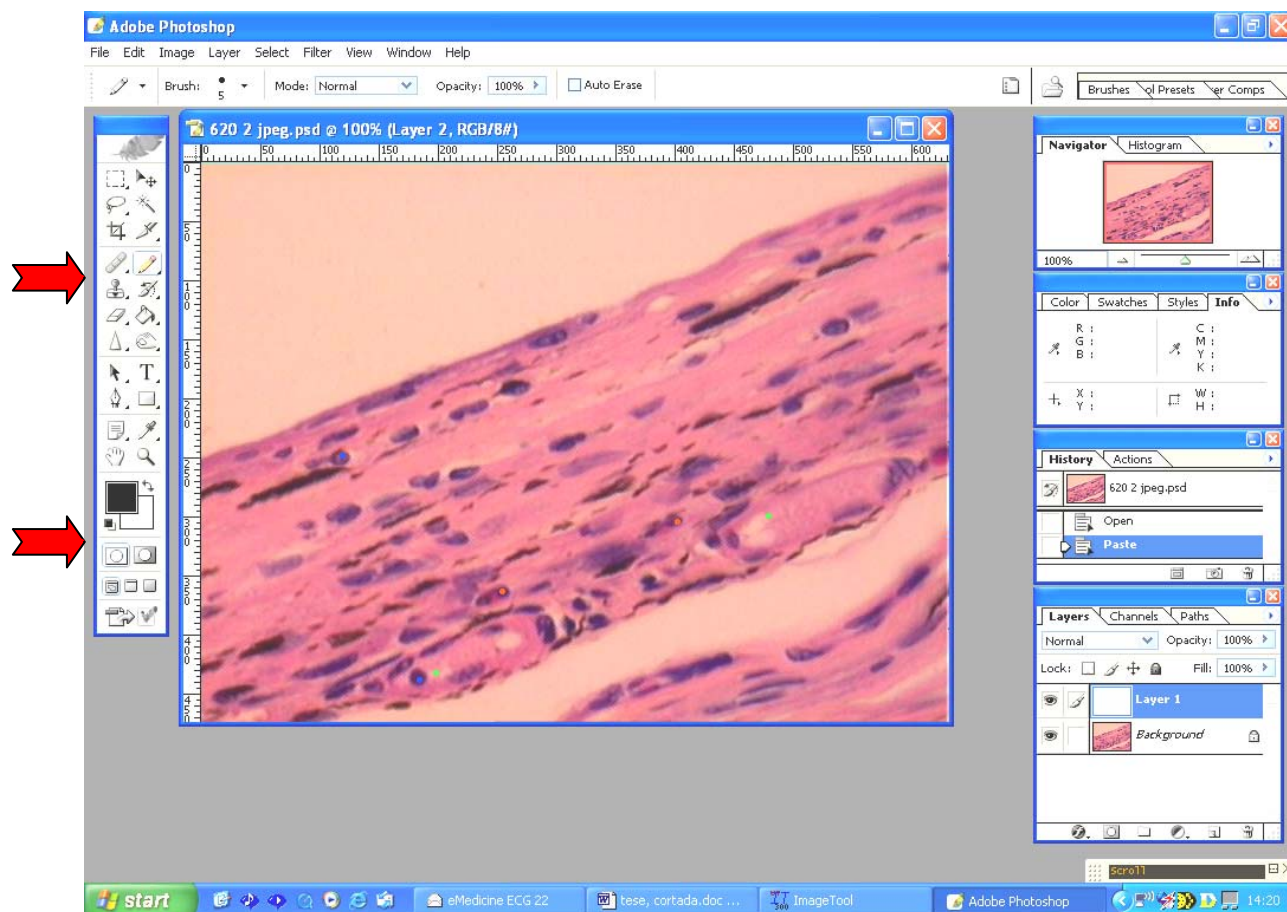
A contagem de vasos, células inflamatórias e mensuração da espessura foram feitas na coloração de HE (Figura 12).



Figura 12 - Cápsula corada pelo método de Hematoxilina e Eosina (aumento de 400X).

Com esta coloração buscou-se por células inflamatórias como eosinófilos, mastócitos, células gigantes de corpo estranho, plasmócitos, linfócitos, bem como vasos sanguíneos. Estas estruturas foram quantificadas com o auxílio do programa Adobe Photoshop® que permite identificar as figuras com pontos de cores diferentes para posterior checagem. Para isto, importava-se a imagem para o programa, selecionando à esquerda, a

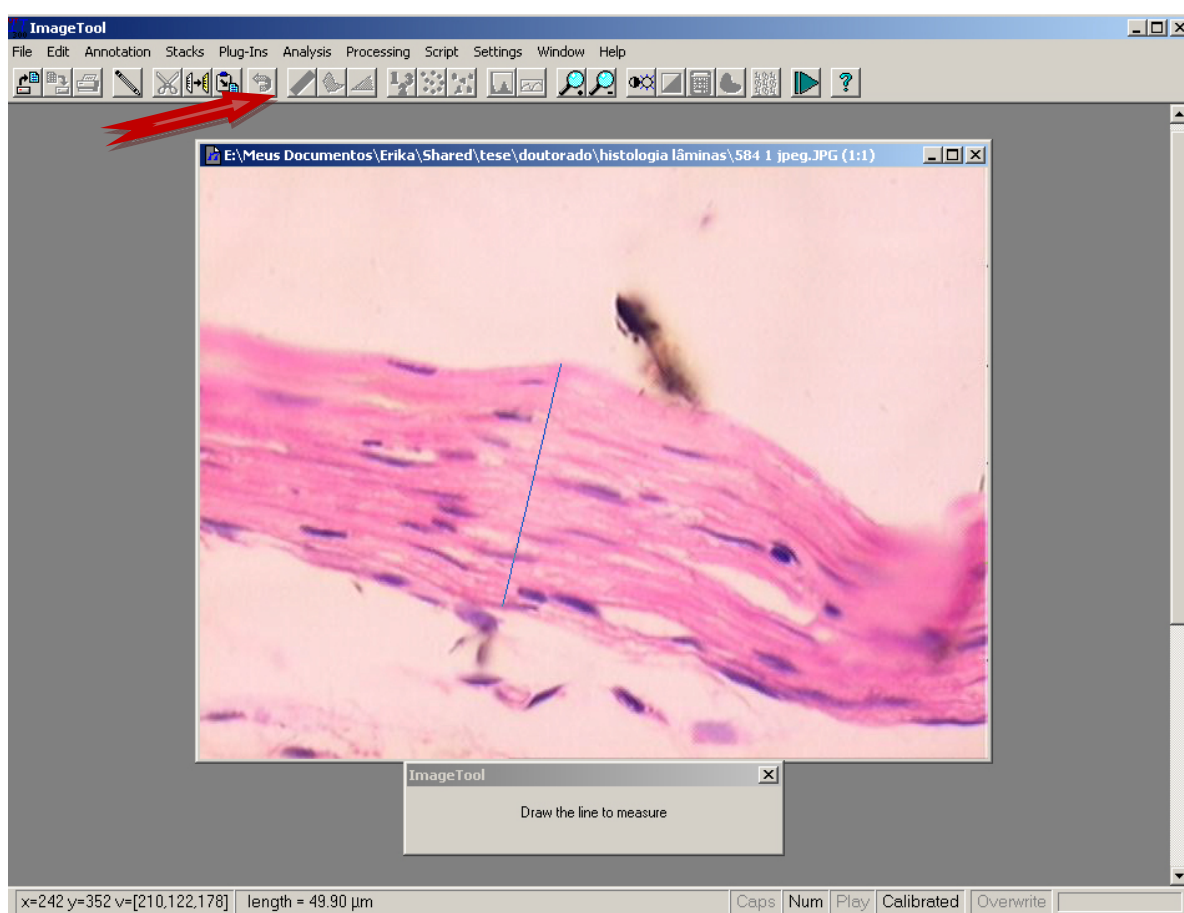
ferramenta “lápis” e escolhendo as cores a serem utilizadas (Figura 13). Foram desconsideradas as estruturas que ficavam nas margens dos campos.



**Figura 13 - Utilização do programa Adobe Photoshop® na identificação dos elementos a serem quantificados. A seta superior indica a ferramenta “lápis” a ser selecionada e a inferior indica a ferramenta a ser utilizada para selecionar as cores dos pontos. Na imagem podemos ver eosinófilos marcados em vermelho, linfócitos em azul, vasos em verde. Aumento de 400 vezes.**

#### 4.5.1.1. Espessura

A espessura foi mensurada utilizando o programa ImageTool®, previamente calibrado para o aumento de 400 vezes (Figura 14).

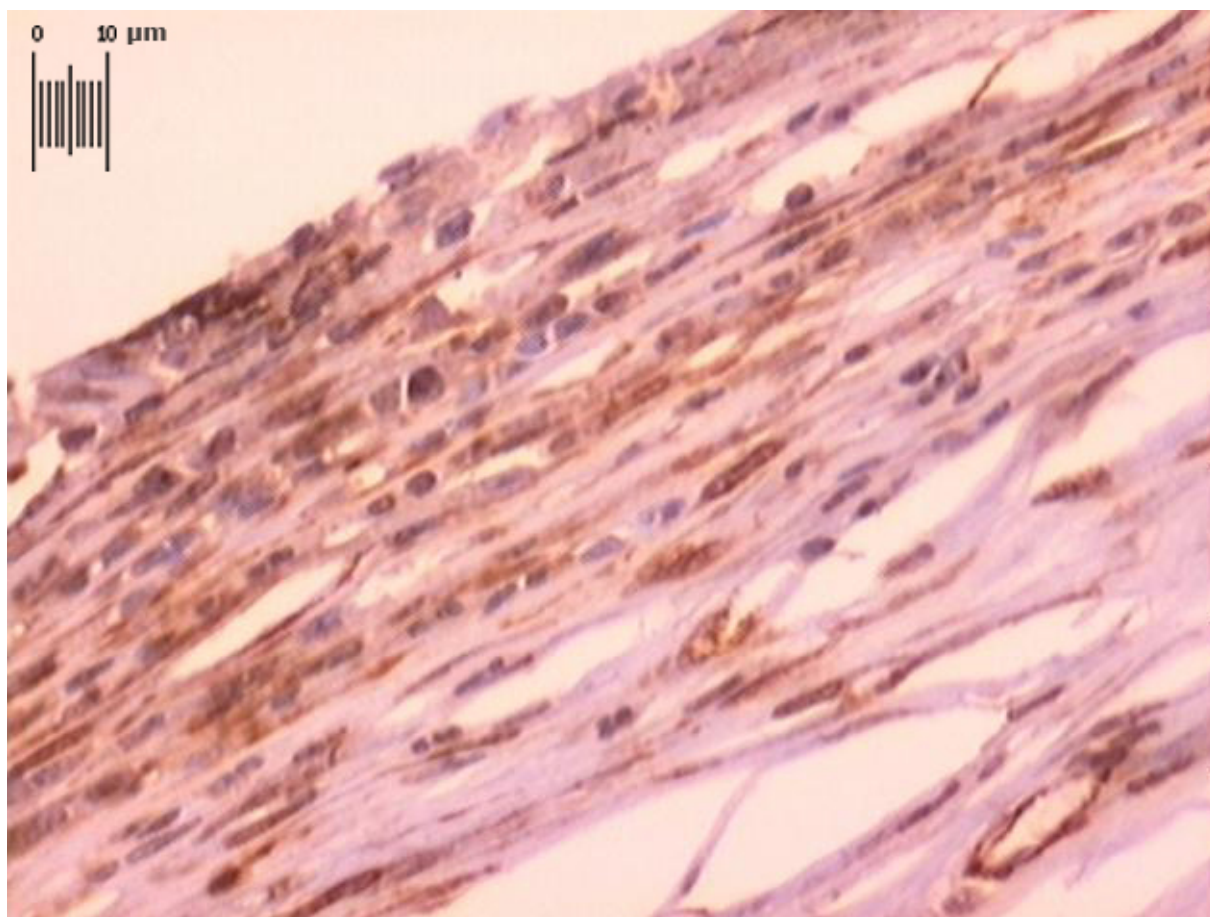


**Figura 14** - Ilustração da mensuração da espessura da cápsula pela utilização do programa ImageTool®. A seta indica a ferramenta “distance” a ser selecionada. Aumento de 400 vezes. A linha azul indica a medida da espessura expressa em micrômetros.



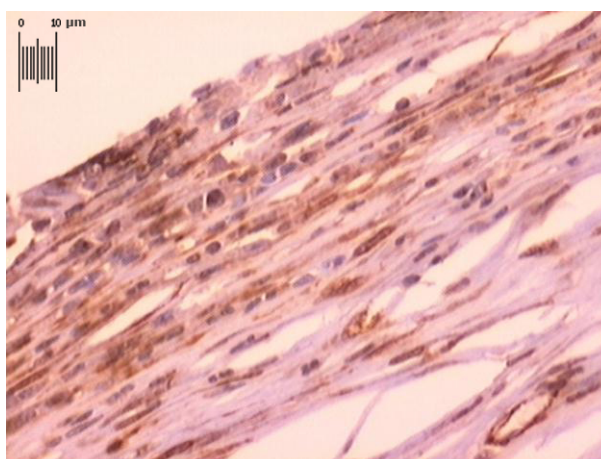
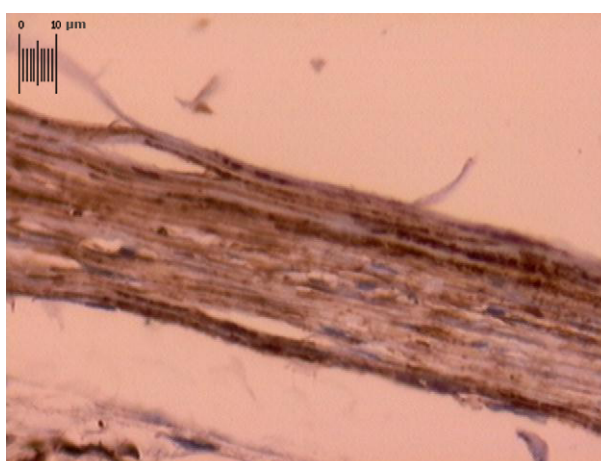
#### 4.5.2. Imunohistoquímica

Para a identificação dos miofibroblastos foi utilizado anticorpo anti-actina de músculo liso. (Figura 15)



**Figura 15 - Cápsula corada com a utilização de anticorpo anti-actina de músculo liso. Parede de vasos e miofibroblastos são identificados com coloração marrom.**

Realizou-se uma avaliação da porcentagem da cápsula corada, dividindo-a em três categorias, sendo: até 25%, de 26 a 50% e acima de 50% da espessura total da cápsula. (Figura 16)

**a****b****c**

**Figura 16 - a) Cápsula na categoria A, com menos de 25% de cápsula corada. b) Cápsula na categoria B, mais que 25 e menor que 50%. c) Cápsula na categoria C, apresentando mais que 50% da cápsula corada.**

### 4.5.3. Densidade de colágeno

As imagens das lâminas coradas pelo Picro-Sirius eram capturadas sob luz polarizada, na mesma topografia dos cortes para as outras colorações (Figura 17) e mensurada, utilizando-se o software ImageTool®. Inicialmente as imagens foram digitalizadas, transformadas em preto e branco, resultando em uma escala de cinza. Por este mesmo programa, era aplicado o “treshold” para selecionar a imagem a ser analisada. As áreas que exibiam o mesmo brilho, mas que não pertenciam à cápsula, foram selecionadas e excluídas da análise. Procedia-se, então, a análise da densidade óptica em “pixels”<sup>103</sup> (SANDERS et al., 1999).

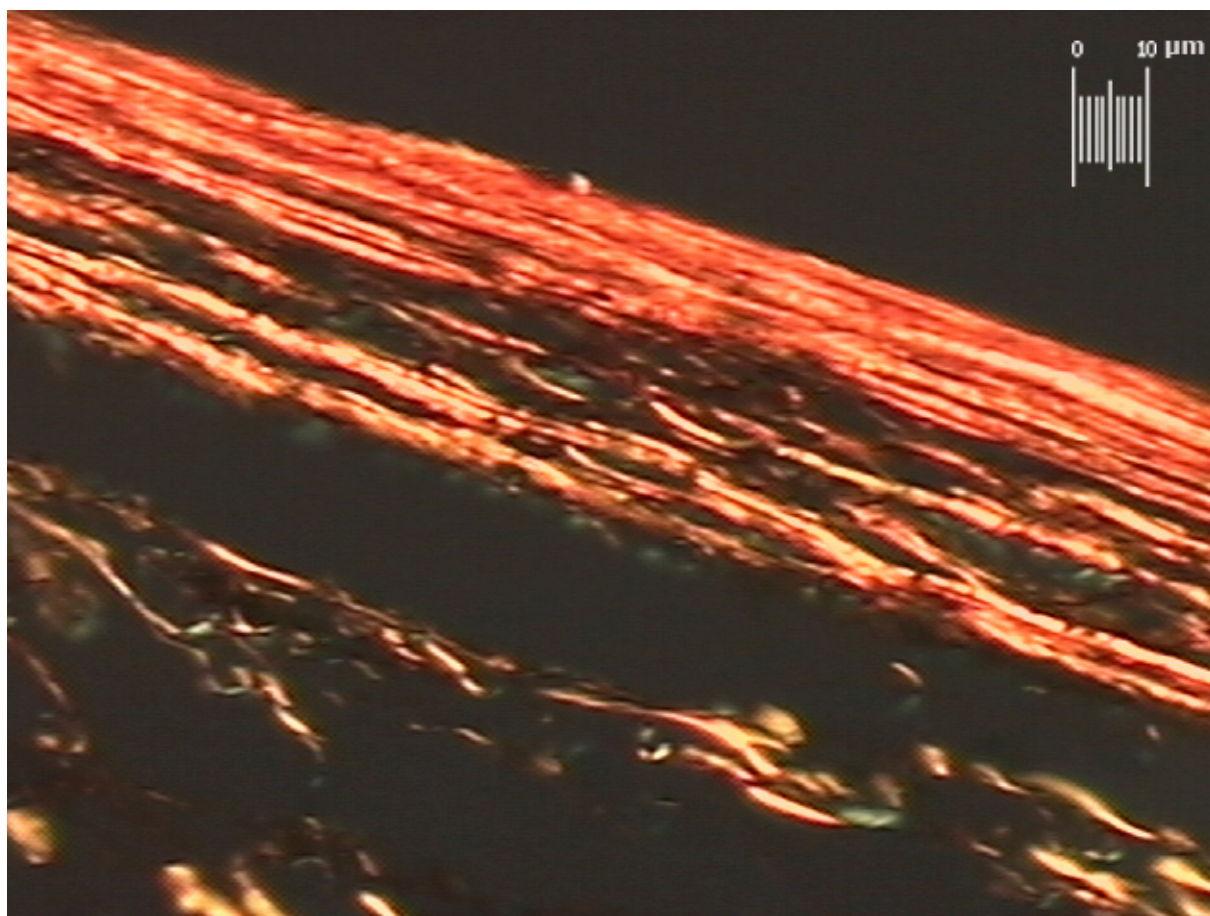


Figura 17 - Cápsula corada pela técnica de Picro-Sirius, visualizada em microscópio óptico com luz polarizada. Aumento de 400 vezes.

#### **4.6. 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. (Anexo)

#### 4.7. 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.

O diagrama de *Box-plot* é a representação gráfica da análise exploratória de dados que mostra o intervalo dos 50% de valores centrais, a mediana, a amplitude e os valores anômalos ou aberrantes.

Nas comparações entre grupos e entre tipos de implantes, foram utilizados modelos lineares generalizados (MLG) com medidas repetidas, considerando dois fatores: grupo (CO, E I e E II) e tipo de implante (liso e texturizado).

A amostra analisada, neste estudo, é constituída por 27 ratas submetidas à cirurgia de implante de duas próteses de silicone (uma lisa e outra texturizada), distribuídas em 3 grupos:

CO: grupo controle – solução salina com 9 ratas já que uma rata apresentou perda dos dois implantes.

E I: grupo experimental I – dose 1,25mg/kg com 9 ratas já que uma rata apresentou um óbito

E II: grupo experimental II – dose 5 mg/kg (9 ratas) um óbito e duas ratas com perda dos implantes texturizados. Portanto, o n do grupo E II texturizado foi 7.

Foram observadas variáveis numéricas contínuas tais como espessura capsular (em micrômetros) e densidade média de colágeno (em pixels).

Variáveis numéricas discretas (contagem), como vasos, eosinófilos, linfócitos, mastócitos e plasmócitos; e variável categórica, de acordo com o percentual da cápsula corada para o miofibroblasto.

Todas as variáveis foram medidas nos dois tipos de implantes (liso e texturizado). Nas variáveis histológicas, as medidas foram feitas em três campos. No caso de variáveis numéricas contínuas, considerou-se a média dos três valores. Para as variáveis referentes a contagens, considerou-se a soma, ou seja, o número total observado nos três campos. Para os miofibroblastos, considerou-se a categoria mais freqüente (vale observar que, para a maioria das ratas, o resultado era igual nos três campos).

Nas comparações entre grupos e entre tipos de implantes, quanto a variáveis quantitativas, foram utilizados modelos lineares generalizados (MLG) com medidas repetidas considerando dois fatores: grupo (CO, E I, E II) e tipo de implante (liso, texturizado). Para as variáveis contínuas, considerou-se a distribuição Normal (neste caso o MLG corresponde a uma ANOVA com medidas repetidas). Para os dados de contagem, considerou-se a distribuição de Poisson (neste caso o MLG corresponde a um modelo de equações de estimação generalizadas (GEE). Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher.<sup>104, 105, 106</sup> (MCCULLAG, NELDER, 1989; ARMITAGE, BERRY, 1994; HARDIN, HILBE, 2003)

Os programas estatísticos utilizados foram o SPSS<sup>4</sup> versão 11.0 e o SAS<sup>5</sup> versão 8.01. O nível de significância adotado foi 0,05.

---

<sup>4</sup> SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows. Release 11.0.1

Copyright©1989-2001,SPSS Inc, Chicago, Illinois

<sup>5</sup> SAS (Statistical Analysis System) for Windows , Release 8.01

Copyright©1999-2000 by SAS Institute Inc. Cary, NC, USA

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. ANÁLISE DA CÁPSULA E IMPLANTE**

Macroscopicamente as cápsulas eram compostas de uma estrutura delgada, brilhante, flexível e de coloração acinzentada. Quando seccionada, a cápsula se descolava facilmente do implante. O gel de silicone do interior dos implantes se apresentava com uma coloração turva.

## 5.2. VASOS

A análise da contagem do número de vasos intracapsulares identificados, por meio da coloração de HE, encontra-se relatado na figura 18 e relatado na tabela 1 e 2.

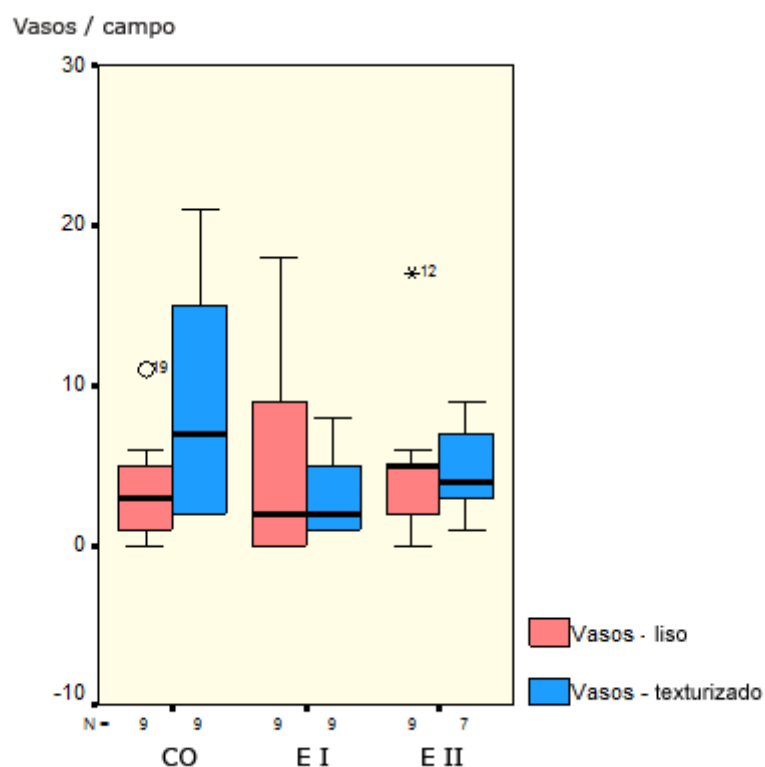


Figura 18 - Box plot ilustrando a ocorrência de vasos de acordo com cada grupo.

Podemos observar, com estes resultados, que, no grupo controle, a cápsula ao redor do implante texturizado possui um maior número de vasos do que no implante liso ( $p=0,05$ ) (Tabela 1). E no grupo E I texturizado, ocorreu uma menor incidência de vasos quando comparado ao seu controle. (Tabela 2)



**Tabela 1 - Comparação entre o número de vasos encontrados de acordo com o tipo de implante.**

Comparação	valor de p
Liso x texturizado – CO	0,05
Liso x texturizado – E I	0,26
Liso x texturizado – E II	0,96

**Tabela 2 - Comparação entre os grupos, quanto à incidência de vasos de acordo com o grupo.**

Comparação	LISO	TEXTURIZADO
	valor de p	valor de p
CO x E I	0,46	0,03
CO x E II	0,45	0,14
E I x E II	0,89	0,17

### 5.3. EOSINÓFILOS.

A contagem do número de eosinófilos também foi realizada utilizando a coloração HE. As figuras 19 e 20 ilustram esta ocorrência de acordo com os grupos e tipos de implantes.

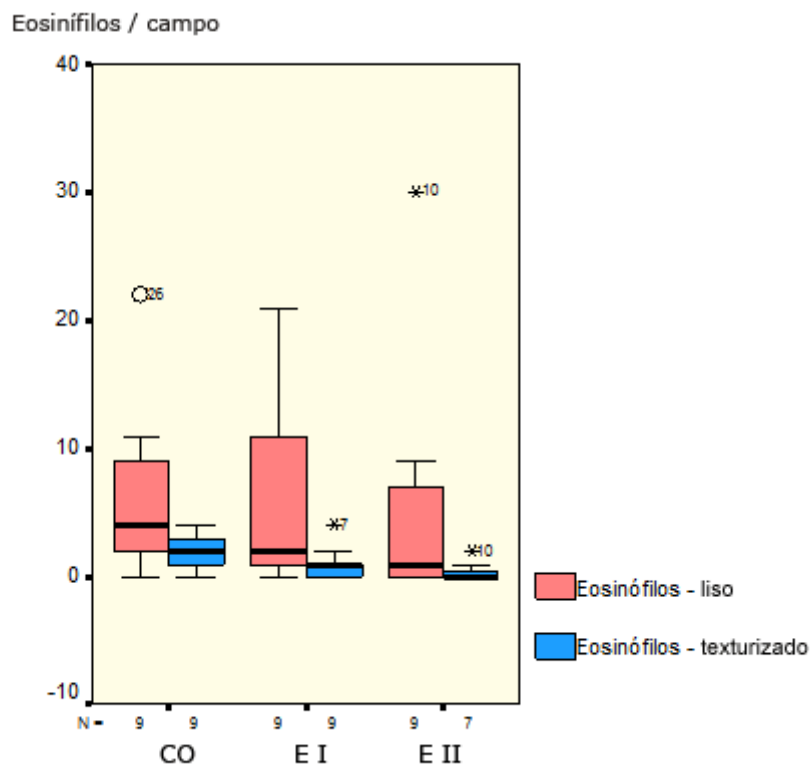
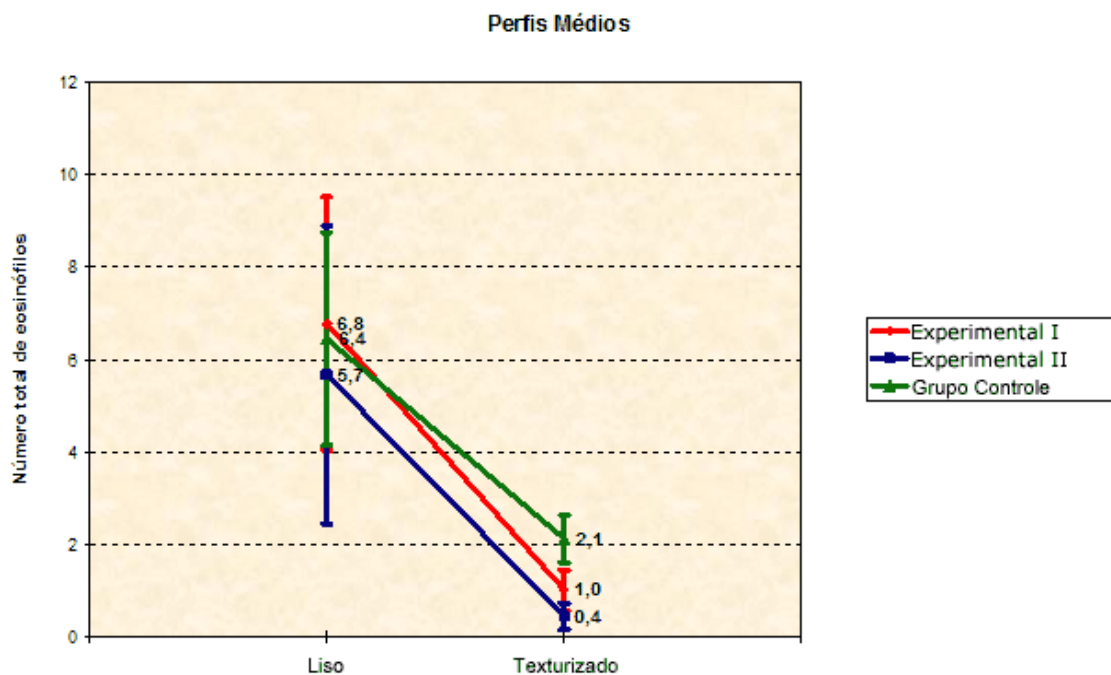


Figura 19 - Box plot demonstrando a incidência de eosinófilos de acordo com os grupos e com o tipo de implante.



**Figura 20** - Gráfico ilustra os perfis médios da ocorrência dos eosinófilos de acordo com o grupo e o tipo de implante. A linha que une os dois tipos de implante tem efeito apenas comparativo.

As figuras 19 e 20 mostram que há uma tendência de menor ocorrência de eosinófilos nos grupos com implante texturizados (Tabela 3)

Também mostra uma menor ocorrência de eosinófilos no grupo E II texturizado, quando comparado com seu controle. (Tabela 4)

**Tabela 3** - Comparação entre o número de eosinófilos, de acordo com o tipo de implante.

Comparação	valor de p
Liso x texturizado – CO	0,0814
Liso x texturizado – E I	0,0741
Liso x texturizado – E II	0,1373

**Tabela 4 - Comparação entre o número de eosinófilos de acordo com o grupo.**

Comparação	LISO valor de p	TEXTURIZADO valor de p
CO x E I	0,9216	0,1068
CO x E II	0,8358	<b>0,0081</b>
E I x E II	0,7816	0,1670

#### 5.4. LINFÓCITOS.

Os linfócitos também foram contados por meio da coloração HE, e a análise estatística pode ser vista nas figuras 21 e 22.

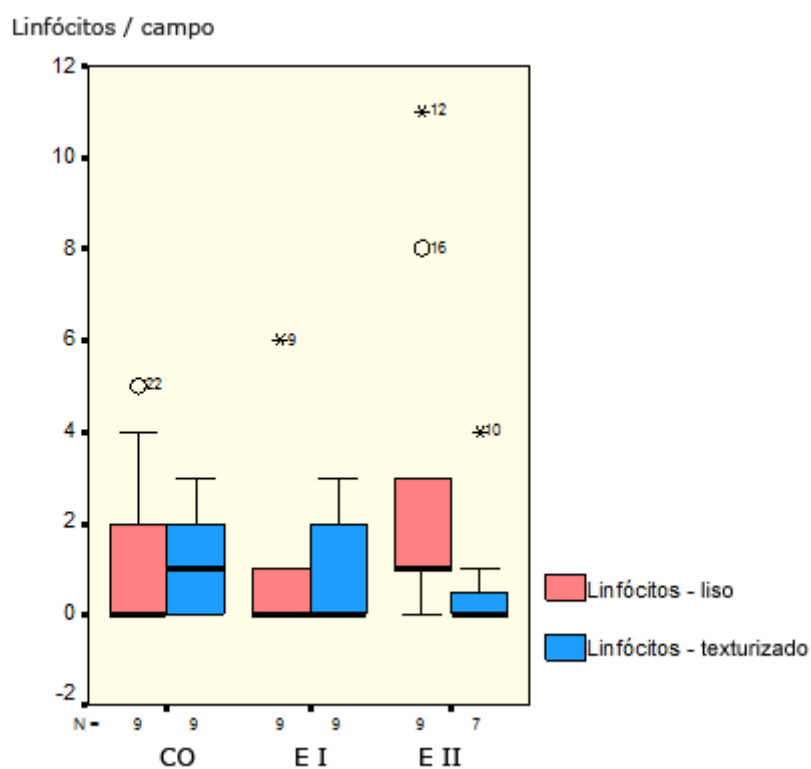


Figura 21 - Box plot da média da contagem do número de linfócitos.

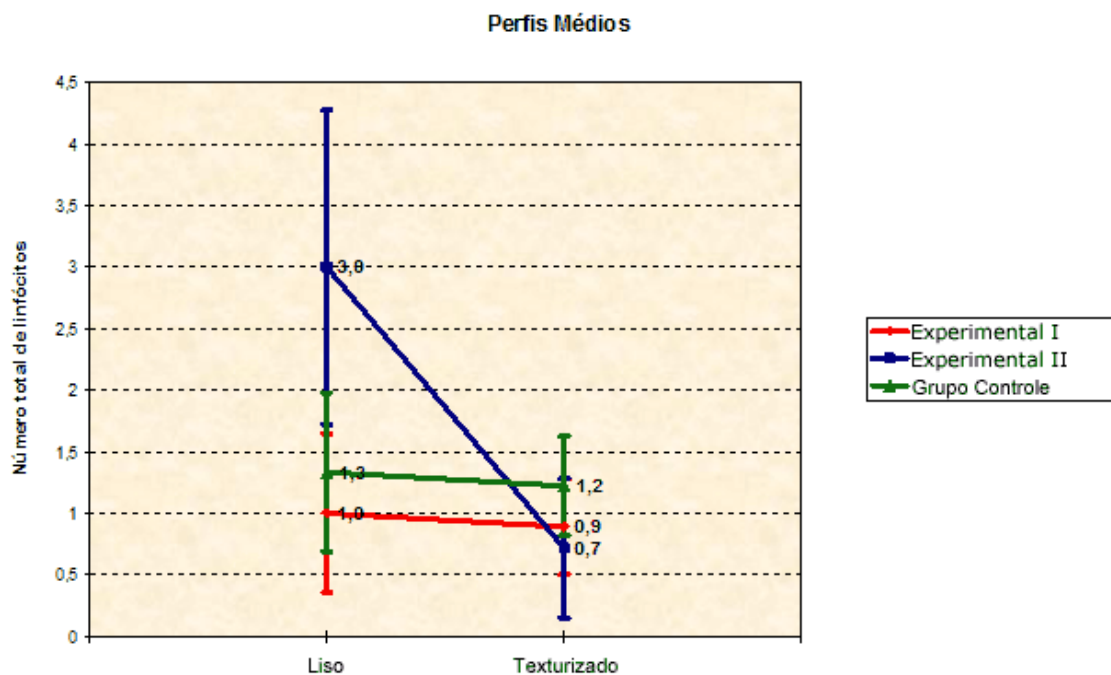


Figura 22 - A figura ilustra os perfis médios da contagem de linfócitos. A linha que une os tipos de implante é meramente comparativa.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no número de linfócitos entre os grupos ou entre os tipos de implantes. (Tabelas 5 e 6)

**Tabela 5 - Comparação entre a média das contagens de linfócitos de acordo com o grupo**

Comparação	LISO	TEXTURIZADO
	valor de p	valor de p
CO x E I	0,6997	0,5311
CO x E II	0,2364	0,4894
E I x E II	0,1624	0,8489

**Tabela 6 - Comparação entre a média das contagens de linfócitos de acordo com o tipo de implante.**

Comparação	valor de p
Liso x texturizado – CO	0,8946
Liso x texturizado – E I	0,8886
Liso x texturizado – E II	0,1654

## 5.5. MASTÓCITOS

Os valores do número de mastócitos forma classificados em duas categorias: ausente (valor 0) e presente (valor > 0). Os resultados podem ser visualizados na figura 23 e tabelas 7 e 8.

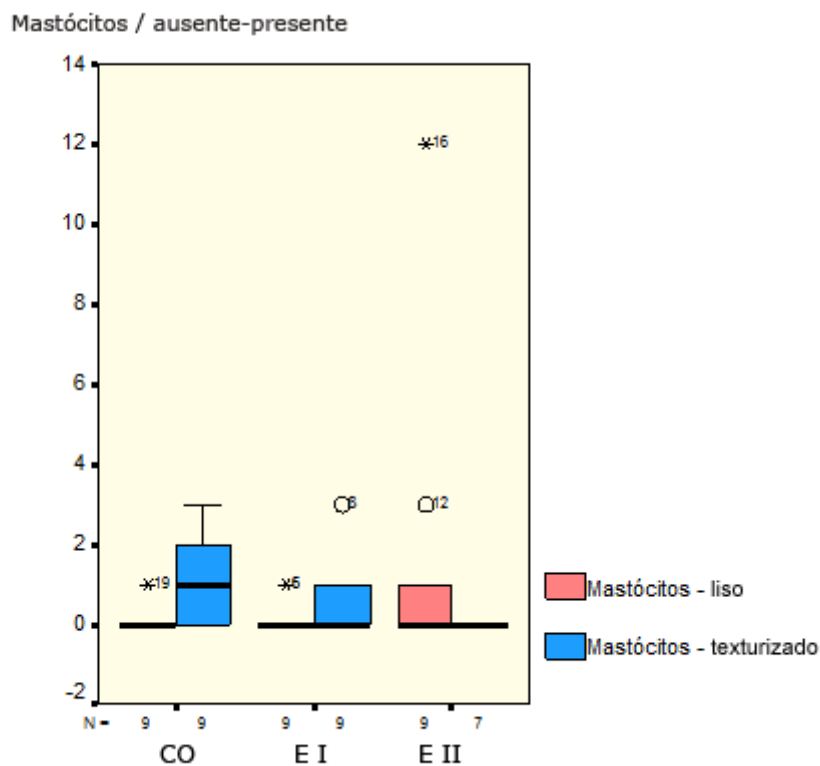


Figura 23 - Box plot mostrando a média da contagem de mastócitos.



**Tabela 7 - Divisão em categoria de ausência ou presença de mastócitos nos implantes lisos.**

			Grupo			
			C1	E 1,25	E 5,25	Total
Mastócitos	Ausente	N	8	7	5	20
Liso		%	88,9 %	77,8 %	55,6 %	74,1 %
	Presente	N	1	2	4	7
		%	11,1 %	22,2 %	44,4 %	25,9 %
Total		N	9	9	9	27
		%	100 %	100 %	100 %	100 %

Teste exato de Fisher:  $p=0,418$

**Tabela 8 - Divisão em categorias (de ausência ou presença de mastócitos) nos implantes texturizados.**

			Grupo			
			C1	E 1,25	E 5,25	Total
Mastócitos	Ausente	N	3	5	7	15
Texturizado		%	33,3 %	55,6 %	100 %	60 %
	Presente	N	6	4		10
		%	66,7 %	44,4 %		40 %
Total		N	9	9	7	25
		%	100 %	100 %	100 %	100 %

Teste exato de Fisher:  $p=0,030$

Ocorreu uma diferença estatisticamente significativa no grupo E II texturizado, quando comparado com os outros grupos, mostrando uma menor ocorrência de mastócitos neste grupo.

## 5.6. PLASMÓCITOS

A análise estatística do número plasmócitos pode ser vista na figura 24 e tabelas 9 e 10. Foi realizada a divisão em duas categorias para análise estatística e utilização do teste de Fisher.

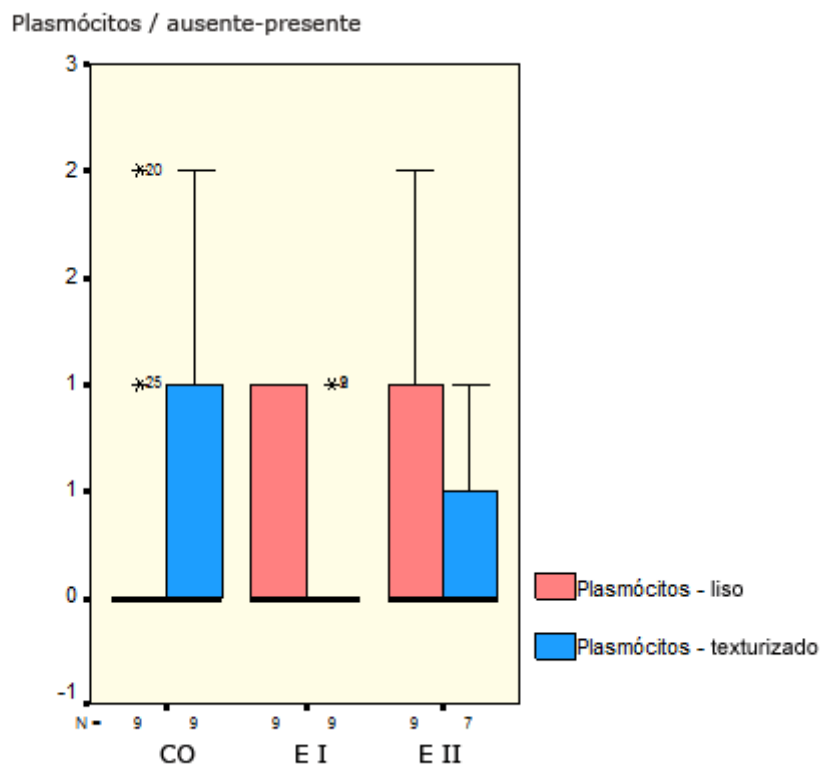


Figura 24 - Box Plot da média da soma das contagens dos plasmócitos

**Tabela 9 - Divisão em categoria de ausência ou presença de plasmócitos nos implantes lisos.**

			Grupo			
			C1	E 1,25	E 5,25	Total
Plasmócitos	Ausente	N	7	6	5	18
Liso		%	77,8 %	66,7 %	55,6 %	66,7 %
	Presente	N	2	3	4	9
		%	22,2 %	33,3 %	44,4 %	33,3 %
Total		N	9	9	9	27
		%	100 %	100 %	100 %	100 %

Teste exato de Fisher:  $p=0,874$

**Tabela 10 - Divisão em categoria de ausência ou presença de plasmócitos nos implantes texturizados.**

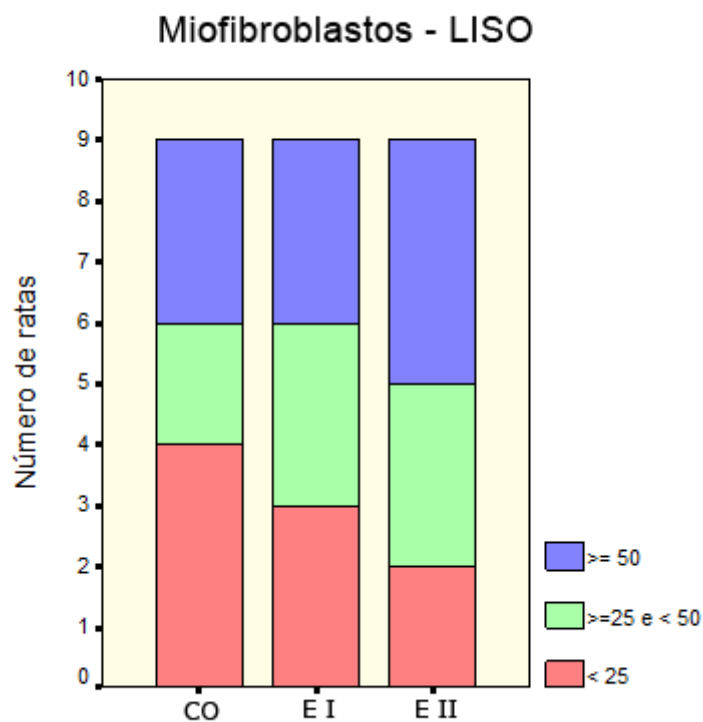
			Grupo			
			C1	E 1,25	E 5,25	Total
Plasmócitos	Ausente	N	6	7	5	18
Texturizado		%	66,7 %	77,8 %	71,4 %	72 %
	Presente	N	3	2	2	7
		%	33,3 %	22,2 %	28,6 %	28 %
Total		N	9	9	7	25
		%	100 %	100 %	100 %	100 %

Teste exato de Fisher:  $p>0,999$

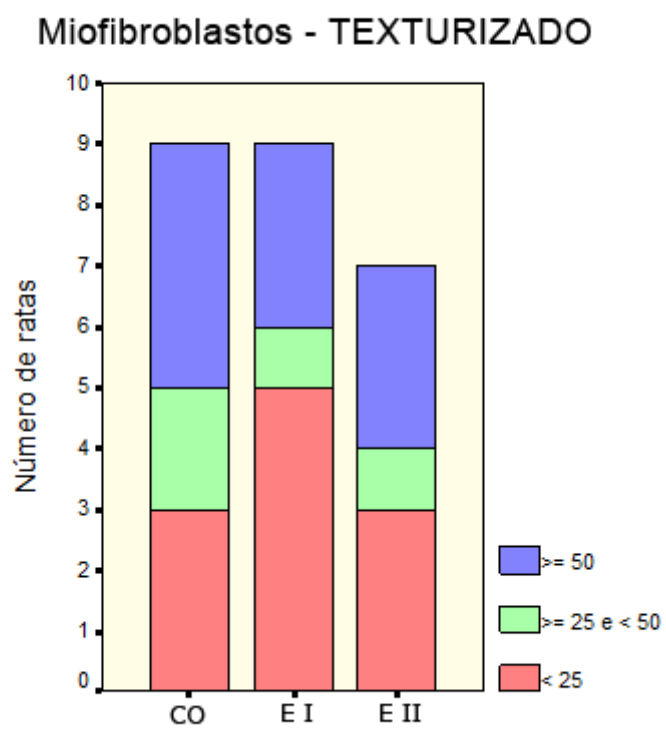
Não houve diferença na incidência de plasmócitos nos diferentes grupos bem como entre os tipos de implantes.

## 5.7. MIOFIBROBLASTOS

Para a análise do número de miofibroblasto, foi utilizada reação imunohistoquímica por meio do anticorpo anti-actina de músculo liso 1A4. A quantificação ocorreu com a divisão em categorias de acordo com a porcentagem da cápsula corada. As figuras 25 e 26 ilustram esta distribuição e as análises estatísticas estão descritas nas tabelas 11 e 12.



**Figura 25 - Distribuição de acordo com o número de ratos de cada grupo apresentando uma das três categorias (porcentagem da cápsula corada), para cada grupo, com implante liso.**



**Figura 26 - Distribuição de acordo com o número de ratos de cada grupo apresentando uma das três categorias (porcentagem da cápsula corada), para cada grupo, com implante texturizado.**

**Tabela 11 - Distribuição de acordo com a porcentagem de ratas de acordo com a porcentagem de coloração da cápsula, em cada grupo, com implantes lisos.**

			Grupo			Total
			C1	E 1,25	E 5,25	
Miofibroblastos	Ausente	N	4	3	2	9
Liso		%	44,4 %	33,3 %	22,2 %	33,3 %
	Presente	N	2	3	3	8
		%	22,2 %	33,3 %	33,3 %	29,6 %
Total		N	9	9	9	27
		%	100 %	100 %	100 %	100 %

Teste exato de Fisher:  $p=0,948$



**Tabela 12 - Distribuição de acordo com a porcentagem de ratas de acordo com a porcentagem de coloração da cápsula, em cada grupo, com implantes texturizados.**

			Grupo			Total
			C1	E 1,25	E 5,25	
Miofibroblastos	Ausente	N	3	5	3	11
		%	33,3 %	55,6 %	42,9 %	44 %
	Presente	N	2	1	1	4
		%	22,2 %	11,1 %	14,3 %	16 %
Total		N	9	9	7	25
		%	100 %	100 %	100 %	100 %

Teste exato de Fisher:  $p=0,95$

De acordo com os dados apresentados, concluiu-se que não houve diferença no número de miofibroblastos encontrados, seja entre os grupos, seja entre os tipos de implantes.

## 5.8. ESPESSURA

Os valores encontrados para as espessuras das cápsulas estão expressos na figura 27. A espessura foi medida utilizando-se a coloração de HE, com a média das espessuras de cada grupo e de acordo com o tipo de implante. Estes dados podem ser verificados na figura 28.

A análise estatística da comparação entre os grupos e entre os tipos de implantes está demonstrada nas tabelas 13 e 14

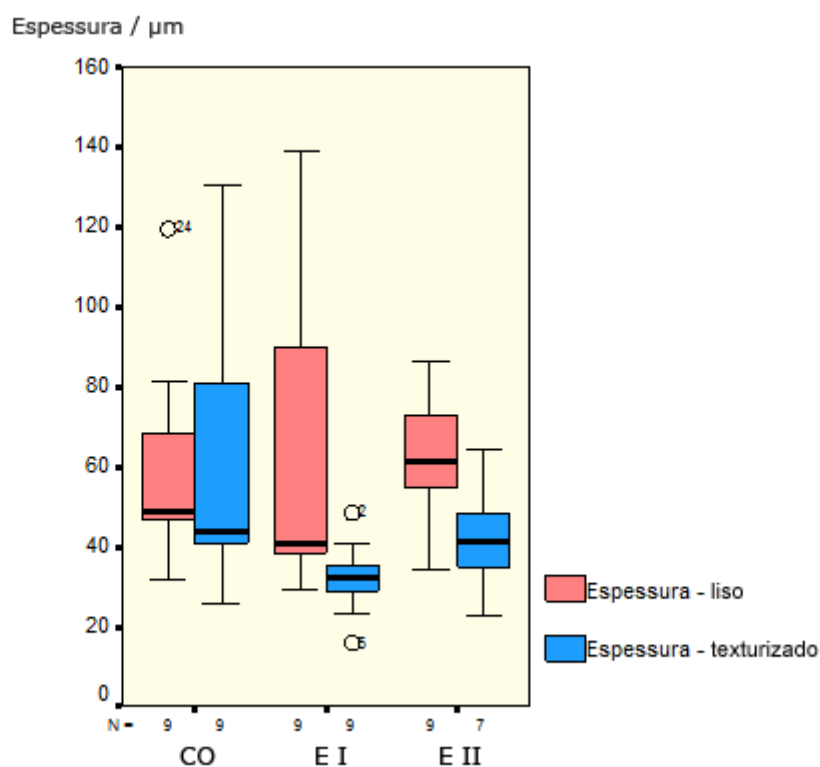


Figura 27 - Box plot mostrando as espessuras das cápsulas para cada grupo e tipo de implante.

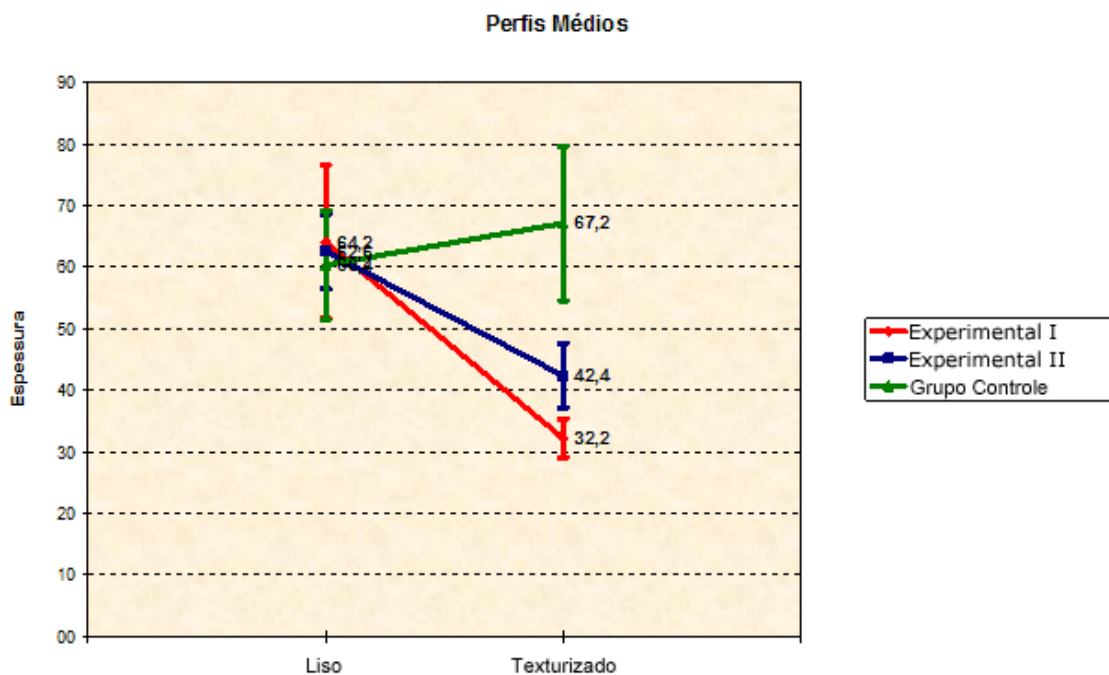


Figura 28 - O gráfico mostra os perfis médios das espessuras (em micrômetros) das cápsulas de cada grupo e de acordo com o tipo de implante.

**Tabela 13 - Comparação das espessuras das cápsulas de acordo com cada grupo.**

Comparação	LISO	TEXTURIZADO
	valor de p	valor de p
CO x E I	0,7664	0,0111
CO x E II	0,8613	0,0794
E I x E II	0,9024	0,4592

**Tabela 14 - Comparação das espessuras das cápsulas de acordo com o tipo de implante**

Comparação	valor de p
Liso x texturizado – CO	0,5937
Liso x texturizado – E I	<b>0,0190</b>
Liso x texturizado – E II	0,1483

As cápsulas do grupo E II texturizado mostraram uma tendência a ser menor que o seu controle ( $p=0,0794$ ), porém, o grupo E I apresentou uma menor espessura sendo este resultado estatisticamente significativo ( $P=0,01$ )

## 5.9. DENSIDADE DE COLÁGENO.

As densidades das cápsulas tanto quanto ao grupo ou tipo de implante são mostradas nas figuras 29 e 30.

A análise estatística comparativa entre os grupos e tipos de implantes pode ser conferida nas tabelas 15 e 16.

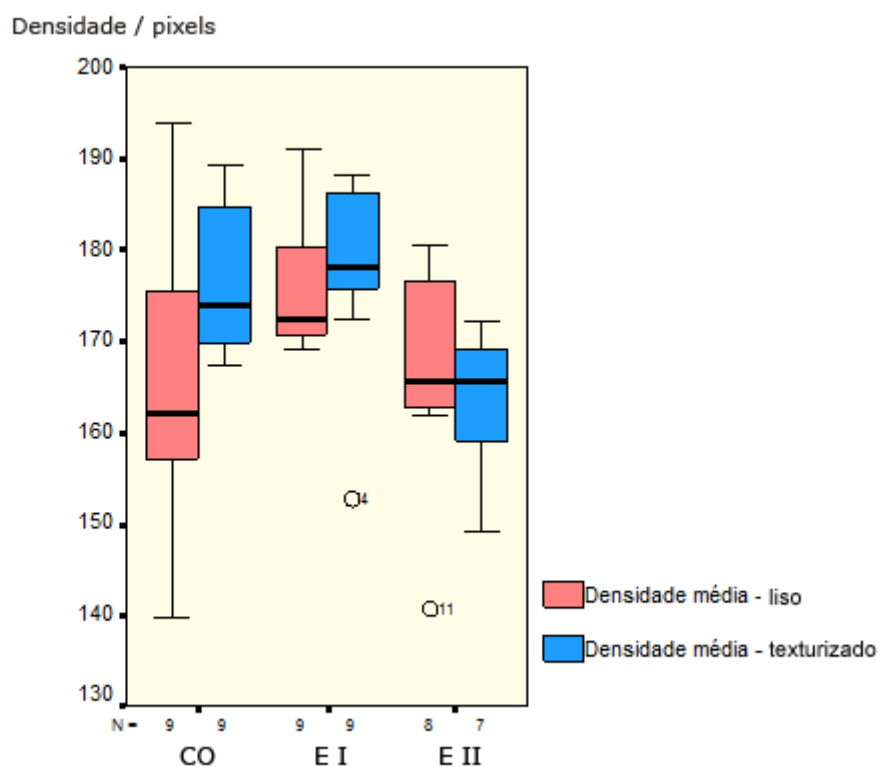
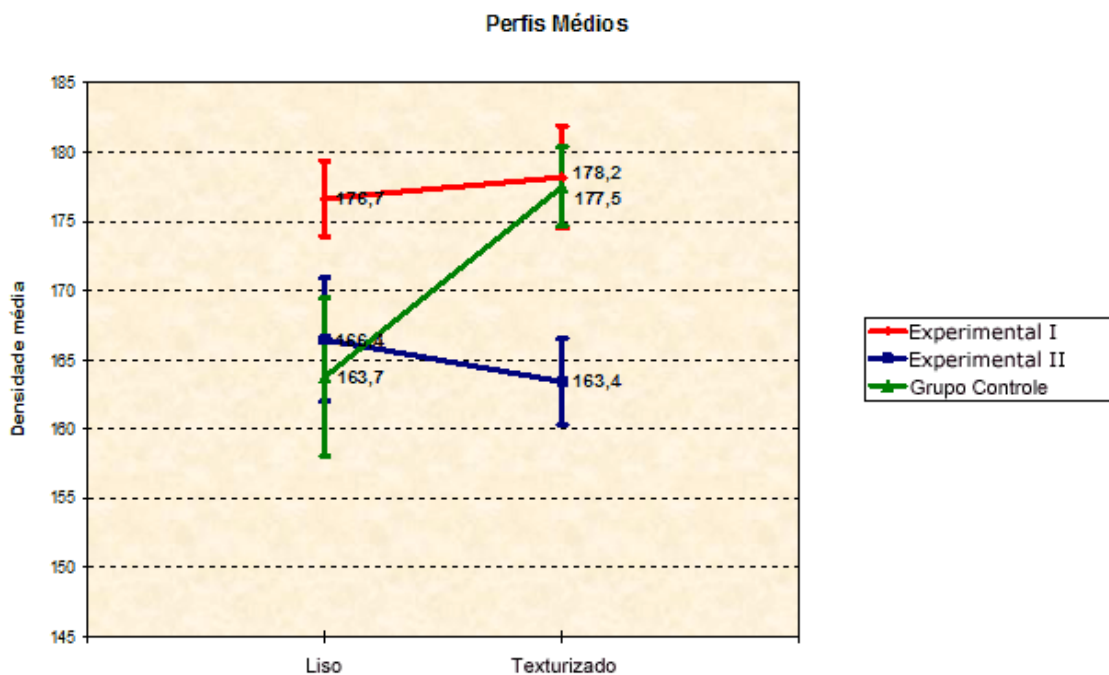


Figura 29 - 15- Box plot das médias das densidades de colágeno (expressas em pixels) das cápsulas de acordo com o grupo e os tipos de implantes.



**Figura 30 - O gráfico mostra os perfis médios das densidades dos grupos de acordo com o tipo de implante. A linha que liga os grupos é utilizada apenas para comparar os tipos de implantes.**

**Tabela 15 - Comparação entre as médias de densidade de acordo com o grupo**

Comparação	LISO	TEXTURIZADO
	valor de p	valor de p
CO x E I	0,0482	0,8780
CO x E II	0,7142	0,0060
E I x E II	0,1117	0,0043

**Tabela 16 - Comparação entre a média da densidade de colágeno nas cápsulas de acordo com o tipo de implante.**

Comparação	valor de p
Liso x texturizado – CO	0,0294
Liso x texturizado –E I	0,7996
Liso x texturizado – E II	0,6405

A análise dos dados referentes à densidade de colágeno mostra uma menor densidade no grupo E II texturizado quando comparado com o E I e o CO texturizados.

Também se pode observar que a cápsula ao redor do implante liso é menor que a encontrada para os implantes texturizados no grupo controle.

## 5.10. PERDAS

Das 30 ratas.

Grupo controle - uma rata apresentou extrusão dos dois implantes, portanto  $n=9$

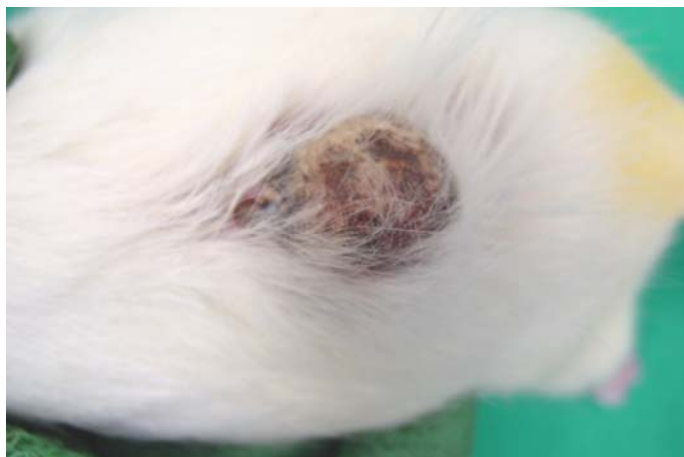
No grupo E I - uma rata foi sacrificada por perda do olho devido à infecção local, portanto  $n=9$

No grupo E II - um óbito por peritonite devido à provável acidente de punção e duas ratas apresentaram extrusão do implante texturizado, após aumento de volume da região do implante e necrose da pele sobrejacente, portanto o  $n$  para o grupo texturizado foi 7 e para o grupo liso foi 9. (Figuras 31 e 32)



**Figura 31 - A foto ilustra o aumento de volume ocorrido na topografia do implante texturizado (à esquerda).**





**Figura 32 - Necrose de pele sobrejacente ao implante.**

## 6. 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 mais realizados na cirurgia plástica é algo almejado por muitos cirurgiões e pacientes.

O encontro de um resultado positivo com o uso do zafirlucaste na inibição de fatores que podem estar relacionados com a contratura capsular em implantes texturizados é, portanto, algo importante.

## 6.1. 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 animal barato e de fácil manuseio. Os estudos realizados com humanos estão sujeitos a enorme número de variáveis não controláveis, como o tempo de seguimento, a presença de hematomas, infecção, reoperações e tipo de implantes. 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 tem sido utilizado por diversos pesquisadores <sup>107,72,74,75,87,108,49,109,89</sup> (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, BASTOS et al., 2003).

## **6.2. IMPLANTES DE SILICONE**

A opção pelo uso de implantes preenchidos com silicone e não com solução salina decorreu do fato de serem os implantes mais utilizados em nosso meio.

### 6.3. TOPOGRAFIA DO IMPLANTE

Diversos estudos experimentais já utilizaram o plano abaixo do *panniculus carnosus* para a avaliação da contratura capsular ao redor de implantes por ser esta região de fácil dissecação, e, praticamente, exangue<sup>74,75,77</sup> (KSANDER, 1979; PETERS, SHAW, RAJU, 1980; SMAHEL, HURWITZ, HURWITZ, 1993). Um dos inconvenientes deste plano seria a possibilidade maior de extrusão quando comparado ao plano abaixo do músculo latíssimo do dorso, citado por CLUGSTON et al. (1994). Para tentar evitar esta complicação, foi realizada a colocação do implante em topografia distante ao local de incisão. Dos 60 implantes locados, apenas três se extruíram.<sup>49</sup>

#### **6.4. TEMPO DE OBSERVAÇÃO**

O tempo de observação de três meses foi baseado em estudos experimentais com ratos que demonstram que a contratura capsular ocorre neste período (CLUGSTON et al., 1994) bem como o pico de presença miofibroblastos (SMAHEL, HURWITZ, HURWITZ, 1993), célula hipoteticamente relacionada com a contratura capsular<sup>49,77,3</sup>(BAKER, CHANDLER, LEVIER, 1981).

## 6.5. DOSE DA DROGA

A utilização da droga zafirlucaste (Accolate®) por SCHLESINGER et al., em 2002, baseou-se na observação de que algumas pacientes com contratura capsular que eram asmáticas e passaram a ingerir a medicação zafirlucaste para o seu tratamento, apresentarem 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.<sup>11</sup> Com base nesta observação, 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<sup>110,111,112</sup> (SAVIDGE et al., 1998; JAIN, KULKARNI, SINGH, 2001; LIN et al., 2002).

## 6.6. SUPERFÍCIE DO IMPLANTE

A utilização de implantes com superfície texturizada e lisa deveu-se ao fato de os 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<sup>6,53</sup>(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 zafirlucaste. Como, realmente, foi encontrado, observando-se apenas a contratura capsular no grupo com implantes texturizados, em que se pôde avaliar a resposta com o uso da droga. CLUGSTON et al. (1994) encontraram uma maior incidência de contratura capsular com as próteses lisas, porém, o plano de locação do implante era outro e, 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.<sup>49</sup> Os resultados obtidos no presente estudo são semelhantes aos de BUCKY et al. (1994) que, utilizando mini-implantes em coelho, observaram que os implantes de superfície texturizada se apresentaram mais tensos que os de superfície lisa, no plano abaixo do *panniculus carnosus*.<sup>109</sup>

O plano de inserção do implante retromuscular como citado previamente e demonstrado por PUCKETT et al. (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. (1994) pode estar relacionado a este fator.<sup>70,109</sup>



## 6.7. HISTOLOGIA

As peças cirúrgicas extraídas dos animais sacrificados foram retiradas em bloco, junto com o tecido ao redor, para não danificar a delgada cápsula que é o objeto deste estudo.

As regiões de onde derivaram os cortes foram padronizadas, pois existem variações histológicas de acordo com a região estudada (CARPANEDA, 1997). Estes foram obtidos do equador da peça, da região medial superior.<sup>36</sup> A referência adotada foi a pele da rata que foi considerada a parte superior da peça.

Tentando entender a atuação do zafirlucaste, na fisiopatologia da contratura capsular, foram estudados elementos que pudessem estar relacionados com o processo inflamatório e formação da cápsula.

## **6.8. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.**

### **6.8.1. Vasos**

CLUGSTON et al. (1994) e BUCKY et al. (1994) descreveram uma maior vascularização nas cápsulas ao redor de implantes texturizados. Os resultados encontrados no presente trabalho corroboram com estes dados da literatura, mostrando um maior número de vasos ao redor dos implantes texturizados quando comparados aos implantes lisos.<sup>49,109</sup>

RUBINO et al. (2001), em estudo clínico com pacientes com e sem contratura que utilizavam implantes texturizados, relatam que as cápsulas sem contratura eram mais finas e menos vascularizadas que as com contratura<sup>113</sup> Discutem que o significado desta vascularização encontrada é incerto, com a hipótese de que seja um fator necessário para o desenvolvimento e o crescimento das cápsulas contraídas. O encontro de um menor número de vasos no grupo experimental texturizado, quando comparado ao seu grupo controle, mostra que talvez o zafirlucaste esteja atuando de maneira inibitória na ocorrência da contratura capsular. Este resultado não se repetiu com o grupo com implantes lisos, provavelmente, por já apresentarem no seu grupo controle uma quantidade de vasos muito pequena.

### **6.8.2. Eosinófilos**

Na asma, o número de eosinófilos encontrados no lavado bronco alveolar e no sangue periférico está relacionado com a severidade do

quadro<sup>114</sup> (HORN et al., 1975). O encontro de maior quantidade de eosinófilos no grupo controle, quando comparado com o grupo E II, reflete a atuação do zafirlucaste no recrutamento desta célula, mecanismo este já descrito no sítio pulmonar durante o tratamento da asma brônquica. Porém, a implicação desta célula com a contratura capsular ainda não é descrita.

### 6.8.3. Mastócitos

Os mastócitos podem potencializar a formação de fibrose por meio de diversos caminhos<sup>115</sup> (GRUBER, 2003). São capazes de sintetizar várias citocinas fibrogênicas incluindo bFGF (QU et al., 1995) e TGFβ1<sup>116,117</sup> (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 pela degranulação de mastócitos<sup>118</sup> (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 pela interação com receptores protease ativados<sup>119,120</sup> (GRUBER et al., 1997).

Co-cultura de mastócitos e fibroblastos resultam em proliferação fibroblástica que é modulada pelo contato direto célula-célula<sup>121</sup> (TRAUTMANN et al., 1998).

Portanto, a menor incidência de mastócitos poderia colaborar com menor quadro “fibrótico” e talvez seja uma das ações do zafirlucaste na cápsula.

Encontramos menor incidência de mastócitos justamente no grupo que apresentou uma menor densidade de colágeno e que também exibiu um menor risco de contratura capsular, de acordo com a aferição da pressão que foi o grupo texturizado que recebeu 5mg/kg de zafirlucaste (BASTOS, 2005), mostrando mais uma vez a atuação do zafirlucaste na inibição da formação da cápsula ao redor dos implantes texturizados.<sup>91</sup>

#### **6.8.4. Miofibroblastos**

Outra hipótese seria uma atuação no miofibroblasto. BAKER, CHANDLER, LEVIER (1981) referem que a ocorrência de contratura capsular se deveria à 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 na qual o zafirlucaste, pela inibição de receptores Cys-LTR1, inibe sua contração?<sup>3</sup>

Para tentar tecer um paralelo entre estas células são citados GABBIANI, RYAN, MAJNE (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.<sup>122</sup>

KAPANCI et al. (1974) descreveram fibroblastos modificados no pulmão, implicando-os na regulação da ventilação.<sup>123</sup>

GUBER, RUDOLPH (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.<sup>124</sup>

RYAN et al. (1974) sugerem que os miofibroblastos se contraem enquanto o colágeno é depositado.<sup>125</sup>

Devido a estas evidências pode-se aventar a hipótese de que os leucotrienos possam ser responsáveis pela ativação destes miofibroblastos, levando a contração da cápsula que seria perpetuada pela deposição de colágeno ao redor que também seria estimulada pelos leucotrienos por meio de estímulo ao mastócito e mesmo no miofibroblasto. ASAKURA et al. (2004) demonstraram o papel dos leucotrienos cisteínicos, juntamente com o TGF B1 na produção de matriz extracelular e colágeno pelo estímulo de receptores cisteínicos LTR1. Estes receptores são os mesmos encontrados em células de músculo liso da parede brônquica que causam o broncoespasmo durante as crises de asma. O zafirlucaste atua inibindo esta contração e impede o broncoespasmo.<sup>81</sup>

No presente estudo, apenas foi verificada a quantidade de miofibroblastos, que foi quantificada de acordo com a expressão do anticorpo anti-actina de músculo-liso. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto aos grupos nem quanto aos tipos de implantes.

Apesar de não ter sido observada nenhuma diferença na quantidade de miofibroblastos na cápsula, não se pode descartar o possível efeito do zafirlucaste nestas células. 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 zafirlucaste em contratura de feridas como, por exemplo, após queimadura, também deve ser pesquisada.

### **6.8.5. Espessura**

Alguns estudos (CLUGSTON et al., 1994; SIGGELKOW et al., 2003) correlacionam o aumento da espessura da cápsula mais com o tempo de utilização do implante do que necessariamente com a contratura capsular. Porém, como os implantes em estudo tinham a mesma “idade”, pode-se descartar o fator tempo como variável não controlável e considerarmos os resultados encontrados como sendo devidos ao uso do zafirlucaste. Portanto, o encontro de uma menor espessura capsular no grupo E I ( $p < 0,05$ ) e o grupo E II, mostrando uma tendência a apresentar uma menor espessura do que o grupo controle, leva a concluir que o zafirlucaste atua de maneira positiva na inibição da formação da cápsula ao redor dos implantes com superfície texturizada. O mesmo não pôde ser observado com os implantes lisos.<sup>49,78</sup>

### **6.8.6. Densidade de colágeno.**

No presente estudo, aferiu-se a densidade do colágeno na cápsula, tentando inferir sua resistência à expansibilidade e, portanto, a presença de contratura capsular. O encontro de uma menor densidade no grupo E II texturizado, juntamente com o encontro de uma menor espessura, demonstram uma atuação do zafirlucaste na inibição da formação da cápsula neste tipo de implante.

Poder-se-ia aventar hipóteses, baseando-se na farmacologia desta droga que agiria por meio 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 zafirlucaste, são muito estudados quanto a sua atuação na asma. Eles são responsáveis pelo desencadeamento do quadro asmático quando 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<sup>126</sup> (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 doenças sistêmicas como o lúpus eritematoso<sup>100</sup>(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.

Por este pensamento, pode-se entender por que a utilização de corticoesteróides intra-capsular, por CAFFEE (1993), na quarta e oitava semanas pós implante, diminuiu a incidência de contratura capsular.<sup>67</sup> Talvez a formação da contratura capsular dependa deste estágio inflamatório inicial e a migração e a presença de determinadas células, neste período, possa ser fundamental para o desenvolvimento futuro da contratura. IHARA, UCHILDE, SUGAMATA (2004), em estudo com ratos para o tratamento de endometriose com o zafirlucaste, mostraram que, nos animais tratados, ocorreu não somente a supressão da infiltração de mastócitos, como a ocorrência de uma generalizada apoptose de fibroblastos.<sup>127</sup>

## 6.9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo demonstraram que o zafirlucaste atua de maneira inibitória na formação da cápsula em implantes de silicone de superfície texturizada.

Quanto à utilização desta medicação no tratamento da contratura capsular em humanos, novos estudos clínicos têm sido realizados, como o publicado por SCUDERI et al. (2006) – ainda como dados preliminares – os quais demonstram a atuação do zafirlucaste na reversão mensurável da contratura capsular já estabelecida. Porém, ainda falta um seguimento a longo prazo para verificar a manutenção destes resultados.<sup>90</sup>

Como todo medicamento, o zafirlucaste pode apresentar efeitos colaterais, e, apesar de raros, existem relatos de insuficiência hepática com o seu uso para o tratamento da asma brônquica (GRYSKIEWICZ, 2004). Portanto, deve se pesar seus possíveis riscos contra seus possíveis benefícios e seu uso deve ser criterioso.<sup>128</sup>

A existência de 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.



## 7. CONCLUSÃO

1. O zafirlucaste promoveu na cápsula fibrótica, do grupo com implantes texturizados, um menor número de vasos, menor espessura capsular, menor densidade de colágeno, menor número de mastócitos e eosinófilos.

## 8. REFERÊNCIAS

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Biggs TM, Yarish RS. Augmentation mammoplasty: A comparative analysis. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(3):368-72.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

---

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Schlesinger SL., Ellenbogen R, Desvigne MN, Svehlak S, Heck R. Zafirlucaste (Accolate): A new treatment of a difficult problem. *Aesthetic Surg J.* 2002;22:329-36.

<sup>12</sup> Gersuny R. Uber eine subcutane Prothese. *Z Heilk.* 1900;1:199.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Edgerton MT, Meyer E, Jacobson WA. Augmentation mammoplasty. II. Further surgical and psychiatric evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 1961;27(3):279-302.

<sup>16</sup> Lewis JR Jr. The augmentation mammoplasty (with special reference to alloplastic materials). *Plast Reconstr Surg.* 1965;35(1):51-9.

<sup>17</sup> Broadbent TR, Woolf RM. Augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1967;40(6):517-23.

<sup>18</sup> Lilla JA, Vistnes LM. Long-term study of reactions to various silicone breast implants in rabbits. *Plast Reconstr Surg.* 1976;57(5):637-49.

<sup>19</sup> Smahel J. Histology of the capsules causing constructive fibrosis around breast implants. *British Journal of Plastic Surgery.* 1977;30:324-9.

<sup>20</sup> Liu LW, Truong LD. Morphologic characterization of polyvinyl sponge (Ivalon) breast prosthesis. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120:876-8.

<sup>21</sup> De Cholnoky T. Augmentation mammoplasty: Survey of complication in 10,941 patients by 265 surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 1970;45(6):573-7.

---

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> Kagan HD. Sakurai injectable silicone formula. *Archives of Otolaryngology*. 1963;78:53-8.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> 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.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> Boo-Chai K. The complications of augmentation mammoplasty by silicone injection. *British Journal of Plastic Surgery*. 1969;22:281-6.

<sup>28</sup> Koide T, Katayama H. Calcification in augmentation mammoplasty. *Radiology*. 1979;130(2):337-8.

<sup>29</sup> Marzoni FA, Upchurch SE, Lambert CJ. An experimental study of silicone as a soft tissue substitute. *Plast Reconstr Surg*. 1959;24(6):600-8.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> Salt G. The defense reactions of insects to metazoan parasites. *Parasitology*. 1963;53:527-42.

<sup>32</sup> Feng SY. Responses of molluscs to foreign bodies, with special reference to the oyster. *Fed Proc*. 1967;26(6):1685-92.

<sup>33</sup> Coleman DL, King RN, Andrade JD. The foreign body reaction: a chronic inflammatory response. *J Biomed Mater Res*. 1974;8(5):199-211.

<sup>34</sup> Rigdon RH. Tissue reaction to foreign materials. *CRC Crit Rev Toxicol*. 1975;3(4):435-76.

<sup>35</sup> Walter JB, Israel MS. *General Pathology*. 4th ed. London: J.&A.; 1974. p. 134.

- 
- <sup>36</sup> Carpaneda CA. Inflammatory reaction and capsular contracture around smooth silicone implants. *Aesthetic Plast Surg.* 1997;21(2):110-4.
- <sup>37</sup> Baker JL. Augmentation mammoplasty. In: Grabb WC, Smith JW, editors. *Plastic Surgery.* Boston: Little, Brown; 1979. p. 719-36.
- <sup>38</sup> Brown SL, Langone JJ, Brinton LA. Silicone breast implants and autoimmune disease. *JAMWA.* 1998;53(1):1-5.
- <sup>39</sup> McGrath MH, Burkhardt BR. The safety and efficacy of breast implants for augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1984;74(4):550-60.
- <sup>40</sup> Domanskis EJ, Owsley JQ. Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1976;58(6):689-93.
- <sup>41</sup> Barker DE, Schulz SL. Reaction to silicone implants in the guinea pig. *Aesthetic Plastic Surgery.* 1978;1:371-8.
- <sup>42</sup> 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.
- <sup>43</sup> 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.
- <sup>44</sup> 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.
- <sup>45</sup> Hetter GP. Satisfactions and dissatisfactions of patients with augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1979;64(2):151-5.
- <sup>46</sup> Asplund O, Körlof B. Late results following mastectomy for cancer and breast reconstruction. *Scandinavian Journal of Plast Reconstr Surg.* 1984;18(2):221-5.
- <sup>47</sup> 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.
- <sup>48</sup> 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.

- 
- <sup>49</sup> 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.
- <sup>50</sup> 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.
- <sup>51</sup> Pollock H. Breast capsular contracture: A retrospective study of textured versus smooth silicone implants. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91(3):404-7.
- <sup>52</sup> 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.
- <sup>53</sup> 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.
- <sup>54</sup> Minami E, Koh IH, Ferreira JC, Waitzberg AF, Chifferi V, Rosewick TF, Pereira MD, Saldiva PH, de Figueiredo LF. The composition and behavior of capsules around smooth and textured breast implants in pigs. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(4):874-84.
- <sup>55</sup> 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.
- <sup>56</sup> Gibney J. The long-term results of tissue expansion for breast reconstruction. *Clinics in Plastic Surgery*. 1987;14(3):509-18.
- <sup>57</sup> 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.
- <sup>58</sup> 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.
- <sup>59</sup> 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.

- 
- <sup>60</sup> 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.
- <sup>61</sup> Ablaza VJ, LaTrenta GS. Late infection of a breast prosthesis with *Enterococcus avium*. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(1):227-30.
- <sup>62</sup> 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.
- <sup>63</sup> 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.
- <sup>64</sup> 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.
- <sup>65</sup> Adams WP Jr, Rios JL, Smith SJ. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(7 Suppl):46S-52S.
- <sup>66</sup> 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.
- <sup>67</sup> Caffee HH. The effects of hematomas on implant capsular contracture. *Ann Plast Surg.* 1986b;16:102-5.
- <sup>68</sup> Wagner H, Beller FK, Pfautsch M. Electron and light microscopy examination of capsules around breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1977;60(1):49-55.
- <sup>69</sup> Hipps, C. J., Raju, D. R., and Straith, R. E. Influence of some operative and post operative factors on capsular contracture around breast prostheses. *Plast. Reconstr. Surg.* 1978, 61, (3): 384-389.
- <sup>70</sup> 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.
- <sup>71</sup> Andrews JM. Cellular behavior to injected silicone fluid: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg.* 1966 Dec;38(6):581-3.

---

<sup>72</sup> 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.

<sup>73</sup> Ksander GA, Vistnes LM, Fogarty DC. Experimental effects on surrounding fibrous capsule formation from placing steroid in a silicone bag-gel prosthesis before implantation. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62(6):873-84.

<sup>74</sup> Ksander GA. Effects of diffused soluble steroid on capsules around experimental breast prostheses in rats. *Plast Reconstr Surg.* 1979;63(5):708-16.

<sup>75</sup> 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.

<sup>76</sup> 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.

<sup>77</sup> 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.

<sup>78</sup> Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials.* 2003;24(6):1101-9.

<sup>79</sup> Poepl N, Schreml S, Lichtenegger F, Lenich A, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Does the surface structure of implants have an impact on the formation of a capsular contracture? *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(2):133-9.

<sup>80</sup> Unlu RE, Yilmaz AD, Orbay H, Can B, Tekdemir I, Sensoz O. Influence of rifampin on capsule formation around silicone implants in a rat model. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(4):358-64.

<sup>81</sup> Asakura T, Ishii Y, Chibana K, Fukuda T. Leukotriene D4 stimulates collagen production from myofibroblasts transformed by TGF-beta. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):310-5.

<sup>82</sup> Caffee HH. The effects of intraprosthesis methylprednisolone on implant capsules and surrounding soft tissue. *Ann Plast Surg.* 1984;12(4):348-52.

<sup>83</sup> Caffee HH, Rotatori DS. Intracapsular injection of triamcinolone for prevention of contracture. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(6):1073-7.



- 
- <sup>84</sup> Caffee HH. Intracapsular injection of triamcinolone for intractable capsule contracture. *Plast Reconstr Surg.* 1994;94(6):824-8.
- <sup>85</sup> 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.
- <sup>86</sup> Young VL. Guidelines and indications for breast implant capsulectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(3):884-94.
- <sup>87</sup> 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.
- <sup>88</sup> 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.
- <sup>89</sup> 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.
- <sup>90</sup> Scuderi N, Mazzocchi M, Fioramonti P, Bistoni G. The effects of zafirlukast on capsular contracture: preliminary report. *Aesthetic Plast Surg.* 2006;30(5):513-20.
- <sup>91</sup> Bastos EM. Efeito do Zafirlukast na Contratura Capsular de Implantes de Silicone, em Ratas [Tese Mestrado]. Universidade Federal de São Paulo São Paulo – Escola Paulista de Medicina; 2005.
- <sup>92</sup> Bastos EM, Neto MS, Alves MT, Garcia EB, Santos RA, Heink T, Pereira JB, Ferreira LM. Histologic Analysis of Zafirlukast's Effect on Capsule Formation Around Silicone Implants. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(5):559-565.
- <sup>93</sup> 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.
- <sup>94</sup> Funk CD. Leukotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(8):664-72.
- <sup>95</sup> 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.

---

<sup>96</sup> Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994;154:1349-1353.

<sup>97</sup> Smith LJ, Hanby LA, Lavins BJ, Simonson SG. A single dose of zafirlukast reduces LTD<sub>4</sub> -induced bronchoconstriction in patients on maintenance inhaled corticosteroid therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:43-49.

<sup>98</sup> Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerto, L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-585.

<sup>99</sup> 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

<sup>100</sup> Hackshaw KV, Voelkel NF, Thomas RB, Westcott JY. Urine leukotriene E<sub>4</sub> levels are elevated in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19(2):252-8.

<sup>101</sup> Westcott JY, Thomas RB, Voelkel NF. Elevated urinary leukotriene E<sub>4</sub> excretion in patients with ARDS and severe burns. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1991;43(3):151-8.

<sup>102</sup> Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Profound overexpression of leukotriene C<sub>4</sub> synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;113(1-3):355-7.

<sup>103</sup> Sanders JE, Goldstein BS, Leotta DF, Richards KA. Image processing techniques for quantitative analysis of skin structures. *Comput Methods Programs Biomed*. 1999;59(3):167-80.

<sup>104</sup> McCullag P, Nelder JA. *Generalized Linear Models*. 2ed. Chapman and Hall, London, 1989.

<sup>105</sup> Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. 3 ed. Oxford: Blackwell Science, 1994.

<sup>106</sup> Hardin, J. W. , Hilbe, JM. *Generalized Estimating Equations*. Chapman & Hall, New York, 2003.

<sup>107</sup> 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. No abstract available.

<sup>108</sup> 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.

<sup>109</sup> 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.

<sup>110</sup> Savidge RD, Bui KH, Birmingham BK, Morse JL, Spreen RC. Metabolism and excretion of zafirlucaste in dogs, rats, and mice. *Drug Metab Dispos.* 1998;26(11):1069-76.

<sup>111</sup> 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.

<sup>112</sup> 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.

<sup>113</sup> Rubino C, Mazzarello V, Farace F, D'Andrea F, Montella A, Fenu G, Campus GV. Ultrastructural anatomy of contracted capsules around textured implants in augmented breasts. *Ann Plast Surg.* 2001;46(2):95-102.

<sup>114</sup> Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med.* 1975;292(22):1152-5.

<sup>115</sup> Gruber BL. Mast cells in the pathogenesis of fibrosis. *Current Rheumatology Reports.* 2003;5:147-53.

<sup>116</sup> 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.

<sup>117</sup> 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.

<sup>118</sup> 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.

---

<sup>119</sup> 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.

<sup>120</sup> 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.

<sup>121</sup> 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.

<sup>122</sup> 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.

<sup>123</sup> 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.

<sup>124</sup> Guber S, Rudolph R. The myofibroblast. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146(4):641-9.

<sup>125</sup> 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.

<sup>126</sup> 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.

<sup>127</sup> 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.

<sup>128</sup> Gryskiewicz JM. What doctors aren't being told: using the freedom of information act. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(2):743-5.

## 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. 3ª 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/>

## **NORMAS ADOTADAS**

ICMJE- International Committee of Medical Journals Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Disponível em <http://www.icmje.org>

Consulta ao DeCs- Descritore em Ciências da Saúde. Disponível em <http://decs.bvs.br/>

Orientação Normativa para Elaboração e apresentação de Teses. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica Reparadora UNIFESP-EPM.

## SUMMARY

**Introduction:** The most common complication occurring in patients who underwent mammary implant surgery is capsular contracture. For this reason, this matter concerns physicians and patients, and there is still no effective way to avoid its formation, usually it requiring surgical intervention. In 2002 the use of Zafirlukast, a leukotriene inhibitor (drug used for asthma treatment), was reported for treatment of capsular contracture showing good results. However, no other study on this matter was made since then. **Objective:** To verify the zafirlukast's effect on capsule formation around silicone implants, in rats. **Methods:** Thirty female Wistar rats were used, and received two silicone implants each, one with smooth and the other with textured surface. All animals received daily intra peritoneal injections for 90 days, and were divided as follows: Control group (CO) – received only saline solution; Experimental group I (E I) – received 1.25 mg/Kg/day of Zafirlukast; Experimental group II (E II) – received 5 mg/Kg/day of Zafirlukast. Histological analysis – Hematoxilin and Eosin were used to verify vessels, capsule thickness and inflammatory cells; Immunohistochemic analysis with smooth muscle anti-actin antibody was used for myofibroblasts verification; Picro-Sirius (Sirius-Red) under polarized light was used for collagen analysis. **Results:** Textured implants groups: Textured experimental groups presented smaller number of vessels, thinner capsules, lower collagen density, and smaller number of mastocytes and eosinofiles when compared to control group. No significant differences were found in smooth surfaced implants when compared to control group.

**Conclusion:** Zafirlukast altered capsule formation around silicone implants with textured surface.



## APÊNDICES

### EOSINÓFILOS

	Média	Mediana	DP	EP	Min	Q1	Q3	Max	N
LISA									
C1	6,44	4,00	6,95	2,32	,00	1,50	10,00	22,00	N=9
E1,25	6,78	2,00	8,24	2,75	,00	,50	15,00	21,00	N=9
E5,25	5,67	1,00	9,70	3,23	,00	,00	8,00	30,00	N=9
TEXTURIZADA									
C1	2,11	2,00	1,54	,51	,00	,50	3,50	4,00	N=9
E1,25	1,00	1,00	1,32	,44	,00	,00	1,50	4,00	N=9
E5,25	,43	,00	,79	,30	,00	,00	1,00	2,00	N=7

### LINFÓCITOS

	Média	Mediana	DP	EP	Min	Q1	Q3	Max	N
LISA									
C1	1,33	,00	1,94	,65	,00	,00	3,00	5,00	N=9
E1,25	1,00	,00	1,94	,65	,00	,00	1,00	6,00	N=9
E5,25	3,00	1,00	3,84	1,28	,00	1,00	5,50	11,00	N=9
TEXTURIZADA									
C1	1,22	1,00	1,20	,40	,00	,00	2,50	3,00	N=9
E1,25	,89	,00	1,17	,39	,00	,00	2,00	3,00	N=9
E5,25	,71	,00	1,50	,57	,00	,00	1,00	4,00	N=7

## MASTÓCITOS

	Média	Mediana	DP	EP	Min	Q1	Q3	Max	N
LISA									
C1	,11	,00	,33	,11	,00	,00	,00	1,00	N=9
E1,25	,22	,00	,44	,15	,00	,00	,50	1,00	N=9
E5,25	1,89	,00	3,92	1,31	,00	,00	2,00	12,00	N=9
TEXTURIZADA									
C1	1,22	1,00	1,09	,36	,00	,00	2,00	3,00	N=9
E1,25	,67	,00	1,00	,33	,00	,00	1,00	3,00	N=9
E5,25	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	N=7

## PLASMÓCITOS

	Média	Mediana	DP	EP	Min	Q1	Q3	Max	N
LISA									
C1	,33	,00	,71	,24	,00	,00	,50	2,00	N=9
E1,25	,33	,00	,50	,17	,00	,00	1,00	1,00	N=9
E5,25	,56	,00	,73	,24	,00	,00	1,00	2,00	N=9
TEXTURIZADA									
C1	,44	,00	,73	,24	,00	,00	1,00	2,00	N=9
E1,25	,22	,00	,44	,15	,00	,00	,50	1,00	N=9
E5,25	,29	,00	,49	,18	,00	,00	1,00	1,00	N=7

## MIOFIBROBLASTOS

	< 25	>=25 e < 50	>=50
LISA			
C1 (n=9)	4	2	3
E1,25 (n=9)	3	3	3
E5,25 (n=9)	2	3	4
TEXTURIZADA			
C1 (n=9)	3	2	4
E1,25 (n=9)	5	1	3
E5,25 (n=7)	3	1	3

## ESPESSURA

	Média	Mediana	DP	EP	Min	Q1	Q3	Max	N
LISA									
C1	60,36	49,08	26,69	8,90	31,98	43,68	75,03	119,65	N=9
E1,25	64,15	40,95	37,63	12,54	29,31	36,15	93,42	139,16	N=9
E5,25	62,59	61,65	18,24	6,08	34,25	47,70	79,76	86,72	N=9
TEXTURIZADA									
C1	67,19	44,14	37,74	12,58	25,96	40,32	100,50	130,48	N=9
E1,25	32,23	32,68	9,43	3,14	15,86	26,33	38,10	48,60	N=9
E5,25	42,39	41,46	13,85	5,24	22,93	29,42	52,08	64,72	N=7

## DENSIDADE MÉDIA

	Média	Mediana	DP	EP	Min	Q1	Q3	Max	N
LISA									
C1	163,73	162,06	17,11	5,70	139,85	149,94	176,47	193,89	N=9
E1,25	176,65	172,40	8,15	2,72	169,26	170,49	184,23	190,95	N=9
E5,25	166,44	165,70	12,61	4,46	140,67	162,31	177,56	180,63	N=8
TEXTURIZADA									
C1	177,48	173,95	8,58	2,86	167,39	169,61	186,62	189,22	N=9
E1,25	178,18	178,02	11,14	3,71	152,67	174,12	187,23	188,16	N=9
E5,25	163,40	165,66	8,21	3,10	149,23	157,04	171,20	172,16	N=7

# ANEXOS

## ACCOLATE® (Zafirlucaste)

225886

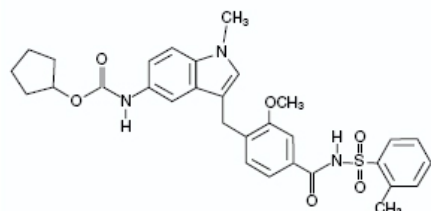
# ACCOLATE®

## ZAFIRLUKAST

### TABLETS

#### DESCRIPTION

Zafirlucast 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-tolylsulfonilbenzamide. The molecular weight of zafirlucast is 575.7 and the structural formula is:



The empirical formula is:  $C_{31}H_{33}N_3O_6S$

Zafirlucast, 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:** Zafirlucast is a selective and competitive receptor antagonist of leukotriene  $D_4$  and  $E_4$  ( $LTD_4$  and  $LTE_4$ ), 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  $LTD_4$  than nonasthmatic subjects.

*In vitro* studies demonstrated that zafirlucast antagonized the contractile activity of three leukotrienes ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$  and  $LTE_4$ ) in conducting airway smooth muscle from laboratory animals and humans. Zafirlucast prevented intradermal  $LTD_4$ -induced increases in cutaneous vascular permeability and inhibited inhaled  $LTD_4$ -induced influx of eosinophils into animal lungs. Inhalational challenge studies in sensitized sheep showed that zafirlucast suppressed the airway responses to antigen; this included both the early- and late-phase response and the nonspecific hyperresponsiveness.

#### ACCOLATE® (zafirlucast) Tablets

In humans, zafirlucast inhibited bronchoconstriction caused by several kinds of inhalational challenges. Pretreatment with single oral doses of zafirlucast inhibited the bronchoconstriction caused by sulfur dioxide and cold air in patients with asthma. Pretreatment with single doses of zafirlucast 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. Zafirlucast also attenuated the increase in bronchial hyperresponsiveness to inhaled histamine that followed inhaled allergen challenge.

#### Clinical Pharmacokinetics and Bioavailability:

##### Absorption

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

##### Distribution

Zafirlucast 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 zafirlucast indicate minimal distribution across the blood-brain barrier.

##### Metabolism

Zafirlucast is extensively metabolized. The most common metabolic products are hydroxylated metabolites which are excreted in the feces. The metabolites of zafirlucast identified in plasma are at least 90 times less potent as  $LTD_4$  receptor antagonists than zafirlucast in a standard *in vitro* test of activity. *In vitro* studies using human liver microsomes showed that the hydroxylated metabolites of zafirlucast excreted in the feces are formed through the cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) pathway. Additional *in vitro* studies utilizing human liver microsomes show that zafirlucast 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 zafirlucast 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 zafirlucast to volunteers, urinary excretion accounts for approximately 10% of the dose and the remainder is excreted in feces. Zafirlucast is not detected in urine.

In the pivotal bioequivalence study, the mean terminal half-life of zafirlucast is approximately 10 hours in both normal adult subjects and patients with asthma. In other studies, the mean plasma half-life of zafirlucast ranged from approximately 8 to 16 hours in both normal subjects and patients with asthma. The pharmacokinetics of zafirlucast are approximately linear over the range from 5 mg to 80 mg. Steady-state plasma concentrations of zafirlucast are proportional to the dose and predictable from single-dose pharmacokinetic data. Accumulation of zafirlucast 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	$t_{max}$ <sup>1</sup> 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)

<sup>1</sup> 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%)
CL/f (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 beta<sub>2</sub>-agonist use, FEV<sub>1</sub>, and morning peak expiratory flow rate. In these studies, the patients had a mean baseline FEV<sub>1</sub> of approximately 75% of predicted normal and a mean baseline beta<sub>2</sub>-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.

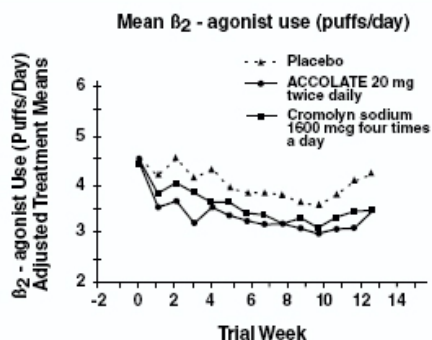
**Mean Change from Baseline at Study End Point**

	ACCOLATE 20 mg twice daily N=514	Placebo N=248
Daytime Asthma symptom score (0-3 scale)	-0.44*	-0.25
Nighttime Awakenings (number per week)	-1.27*	-0.43
Mornings with Asthma Symptoms (days per week)	-1.32*	-0.75
Rescue β <sub>2</sub> -agonist use (puffs per day)	-1.15*	-0.24
FEV <sub>1</sub> (L)	+0.15*	+0.05
Morning PEFR (L/min)	+22.06*	+7.63
Evening PEFR (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 beta<sub>2</sub>-agonist use (figure below).

## ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets



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  $\beta_2$ -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

## ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets

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

---

**ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets**

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/m<sup>2</sup> basis) showed an increased incidence of hepatocellular adenomas; female mice at this dose showed a greater incidence of whole body histocytic 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/m<sup>2</sup> basis) in mice and at oral doses up to 400 mg/kg (resulting in approximately 140 times the exposure to drug plus

---

**ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets**

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> basis), up to 2000 mg/kg/day in rats (approximately 410 times the maximum recommended daily oral dose in adults on a mg/m<sup>2</sup> 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.

## ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets

**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  $\geq 1\%$  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

## ACCOLATE® (zafirlukast) Tablets

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  $\geq 2\%$  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/m<sup>2</sup> basis), 2000 mg/kg in rats (approximately 420 times the maximum recommended daily oral dose in adults and children on a mg/m<sup>2</sup> basis), and 500 mg/kg in dogs (approximately 350 times the maximum recommended daily oral dose in adults and children on a mg/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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



## 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."