

Análise da biocompatibilidade de cones de biovidro e biovitrocerâmico (Biosilicato®) em cavidade eviscerada de coelho

Biocompatibility analysis of Bioglass® 45S5 and Biosilicate® cone in rabbit eviscerated cavity

Simone Milani Brandão¹, Silvana Artioli Schellini², Carlos Roberto Padovani³, Oscar Peitl⁴, Emerson Hashimoto⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar experimentalmente a biocompatibilidade de cones de biovidro e biovitrocerâmico em cavidades evisceradas de coelhos. **Métodos:** Foram utilizados 45 coelhos albinos submetidos à cirurgia de evisceração do olho direito, seguida da inclusão de cones de biovidro e dois tipos de biovitrocerâmicos (chamados de FI e FII) na cavidade escleral. Os animais foram sacrificados em três momentos (7, 90 e 180 dias). Os parâmetros avaliados foram: peso, exame clínico diário, exames bioquímicos, avaliação histológica, exame morfométrico. **Resultados:** Os animais mantiveram-se saudáveis durante o experimento, não tendo ocorrido extrusão do implante em nenhum animal. O exame morfológico mostrou que houve a formação de pseudocápsula ao redor dos cones, com superioridade dos cones de biovidro e biovitrocerâmico FI, os quais apresentaram menor reação inflamatória e menor formação da pseudocápsula ao redor dos cones que os demais. A reação inflamatória foi mais intensa após 7 dias da colocação dos cones, diminuindo em direção aos 180 dias, sendo menos intensa nos coelhos que receberam cones de biovidro. **Conclusão:** Os cones de biovidro e biovitrocerâmico FI e FII podem ser úteis para a reparação da cavidade anoftálmica, com melhor resposta quando se usa cones de biovidro e de biovitrocerâmico FI.

Descritores: Coelhos; Cavidade anoftálmica; Materiais biocompatíveis; Implantes experimentais

ABSTRACT

Objective: To evaluate bioglass, bioglassceramic biocompatibility in rabbit's eviscerated cavities. **Methods:** Forty-five rabbits were submitted to right eye evisceration, followed by the inclusion of bioglass and bioglassceramic I e II prosthesis in the scleral cavity. The animals were sacrificed at seven, 90 and 180 days after surgery. The animals had daily clinical exam; biochemical exam, histological analysis and morphometric evaluation. **Results:** The animals stayed healthy during the experiment, with good cone integration to the host tissue. None cone extrusion were observed. Histologically, it was observed pseudocapsule formation around the cones and the inflammatory reaction was higher at M1, getting progressively lower while getting at M3, being the lowest in rabbits which received bioglass cones (GA) than at any other groups. **Conclusion:** Bioglass and bioglassceramic I e II cones can be useful to repair anophthalmic cavity.

Keywords: Rabbits; Anophthalmic cavity; Biocompatible materials; Implants, experimental

¹Pós-graduanda em Bases Gerais de Cirurgia pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil;

²Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil;

³Departamento de Estatística do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil;

⁴Departamento de Materiais da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) – São Carlos (SP), Brasil;

⁵Programa de Residência em Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil.

Fonte de Auxílio da Pesquisa: FAPESP- processo nº 2008/08058-0

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em: 17/1/2012 - Aceito para publicação em: 4/8/2012

INTRODUÇÃO

A reparação da perda de volume que ocorre após enucleações e eviscerações deve-se ocorrer a fim de se preservar a aparência do portador de cavidade orbitária^(1,2). Para isso, são utilizadas inclusões na cavidade orbitária, com posterior adaptação de próteses externas⁽³⁾.

As primeiras inclusões foram utilizadas no ano de 1885, com esferas confeccionadas em vidro e utilizadas após eviscerações e, em seguida, após as enucleações⁽⁴⁾. O vidro foi o principal material utilizado até os anos 40 do século passado⁽⁵⁾, quando então, começaram a surgir novos materiais, como o polimetilmetacrilato (PMMA) e o silicone, também chamados de implantes não integrados.

Naquela época, surgiu um tipo diferente de esfera, construída de material metálico como uma “peneira”, que ficava exposta em sua porção anterior e que permitia a integração com o hospedeiro, na medida em que o tecido do receptor era capaz de crescer no seu interior⁽⁴⁾. Na década de 80, houve o retorno a este conceito, iniciando-se o uso das esferas integradas, inicialmente compostas por hidroxiapatita natural, surgindo em seguida, as hidroxiapatitas sintéticas e o polietileno poroso^(6,7).

O risco de haver complicações relacionadas com o material utilizado e a técnica cirúrgica aplicada⁽⁸⁾, como extrusão do implante, deiscência de sutura, trauma mecânico e processos inflamatórios exacerbados, tem levado ao estudo de novos materiais⁽⁹⁻¹¹⁾, podendo-se dizer com segurança que até os dias atuais não se conhece o material ideal a ser utilizado no reparo da cavidade anoftálmica.

O biovidro foi descoberto em 1969, mas somente com a criação da terceira geração deste biomaterial, o que ocorreu no ano de 1985, foi aprovado para uso e registrado como Bioglass®, sendo usado em diversas áreas da Medicina^(3,12-14). Um tratamento térmico pode levar a cristalização⁽⁴⁾ de um vidro especial baseado no biovidro 45S5, formando o biovitrocerâmico *Biosilicato*® - que vem mostrando bons resultados em animais e humanos, tendo sido já empregado para substituição de ossículos do ouvido humano e para preenchimento dos alvéolos dentários de cães⁽¹³⁻¹⁷⁾, assim como matriz polimérica para reconstrução do complexo zigomático orbitário de humanos⁽¹⁸⁾. Há necessidade de validação deste material para uso em cavidade anoftálmica.

O presente estudo teve como objetivo, usando um modelo animal, verificar se cones de biovidro 45S5, biovitrocerâmico (*Biosilicato*®) com uma fase cristalina, denominado de FI e biovitrocerâmico com duas fases cristalinas, denominado FII, podem ser úteis para a reparação de cavidades anoftálmicas.

MÉTODOS

Esse estudo encontra-se de acordo com os princípios éticos utilizados na experimentação animal, adotados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), São Paulo, para o uso em animais de experimentação.

O estudo foi cego, experimental e aleatorizado, fase II, tendo sido utilizados 45 coelhos da espécie *Oryctolagus cuniculus*, raça Norfolk (albino), sexo masculino, com idade entre três e seis meses. Os grupos diferiram entre si pelo tipo de biomaterial que foi utilizado: cones de biovidro 45S5, cones de *Biosilicato*® FI e cones de *Biosilicato*® F II. O pesquisador desconhecia o tipo do material empregado até o final do estudo, quando os grupos foram revelados.

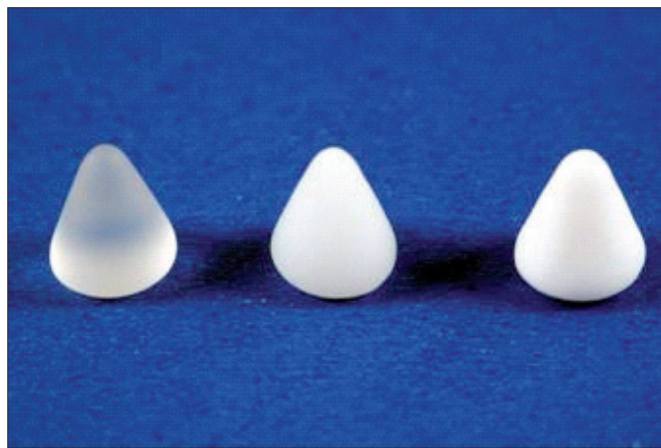


Figura 1: Imagem dos três tipos de cones, compostos pelos biomateriais utilizados: A) Biovidro; B) Biosilicato FI; C) Biosilicato FII

Descrição da confecção dos cones empregados no estudo:

Cones com diâmetro anterior de 10 mm, posterior de 3 mm e comprimento de 12 mm, foram confeccionados a partir de um molde de grafite de alta precisão, no laboratório de Materiais Vítreos (LAMAV) da Universidade Federal de São Carlos/SP. Os cones eram compostos de biovidro 45S5, utilizando-se o biovidro desenvolvido por Hench^(19,20); cones de Biosilicato FI e FII, produzidos a partir da mesma composição química, à base de Na₂O; CaO; SiO₂ e P₂O₅, diferindo apenas no tratamento térmico para indução da cristalização. Nos cones de Biosilicato FI este tratamento foi conduzido para apresentar apenas a fase cristalina 1Na₂O.2CaO.3SiO₂, permanecendo o P₂O₅ em solução sólida. Enquanto que nos cones de Biosilicato FII, o ciclo de tratamento térmico empregado permitiu que além da fase, 1Na₂O.2CaO.3SiO₂, os íons de Fósforo formassem uma fase cristalina com o cálcio, formando um fosfato de cálcio, ou seja, uma apatita (Figura 1). Todos os cones foram esterilizados individualmente em óxido de etileno antes do uso.

Momentos experimentais: o estudo foi dividido em três momentos de observação, denominados momento inicial (M0) quando se realizou a coleta de exames bioquímicos e o ato cirúrgico; M1 quando 15 animais foram sacrificados 7 dias após o M0; M2 quando outros 15 animais foram sacrificados 90 dias após o M0; M3 quando 21 animais foram sacrificados 180 dias após o M0. Ou seja, foram sacrificados cinco animais de cada grupo em cada um dos momentos experimentais.

Variáveis estudadas: avaliação clínica diária; avaliação de possíveis efeitos de toxicidade sistêmica por meio de exames bioquímicos, com avaliação da função hepática (TGO, TGP, LDH, FA), cardíaca (CPK) e renal (uréia, creatinina); exames morfológicos, com avaliação histológica (Hematoxilina e Eosina - HE- nos momentos M1, M2 e M3) e avaliação morfométrica da pseudocápsula e reação inflamatória, padronizada em quatro posições: anterior, posterior, 3 horas e 9 horas (usando as lâminas de HE) e da quantidade de colágeno existente na pseudocápsula (usando lâminas coradas por Picrosirius-Red).

Sequência experimental: após a ambientação do animal, foi colhida uma amostra de sangue da veia auricular para realização de exames bioquímicos e, em seguida, os animais foram anestesiados usando Zoletil®, na dose de 15mg/kg. Os olhos direitos dos coelhos foram eviscerados, com reposição do volume perdido usando um dos tipos de cone. Transcorridos os dias previstos para a permanência dos cones na cavidade orbitária, os

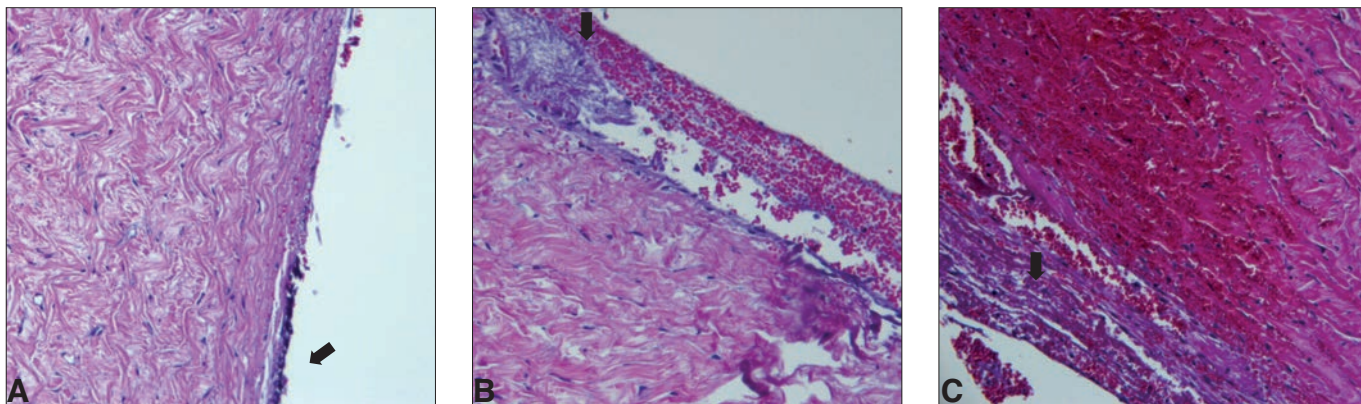


Figura 2: Cortes histológicos referentes à reação de reparação tecidual formada entre a esclera e os cones no M1 (seta); A) Biovidro; B) Biosilicato FI; C) Biosilicato FII; em todos os cortes nota-se a pseudocápsula, formada por fibroblastos, hemácias e células inflamatórias (HE 40X)

animais foram anestesiados, coletando-se novamente sangue para os exames bioquímicos, após o que, foram imediatamente sacrificados com sobredose de Cloridrato de Ketamina pela via intramuscular. Em seguida, o conteúdo da órbita removido e preparado para exame morfológico, seguindo-se a fixação em formol 10%, desidratação em série crescente de alcoóis, inclusão em parafina e coloração em Hematoxilina-Eosina e Picrosirius Red para o exame em microscópio de luz. Após a fixação, os cones foram removidos da capa escleral para a confecção dos cortes histológicos, devido à impossibilidade de seccionar o biomaterial. As análises foram realizadas na porção interna da capa escleral, local em que havia a relação direta da esclera do hospedeiro com o cone.

Análise estatística: os resultados encontrados nos exames bioquímicos e na morfometria foram transferidos para planilhas Excell e submetidos à análise estatística, utilizando-se a técnica de Análise de Variância Paramétrica e não Paramétrica, calculando-se a Mediana e valores máximo e mínimo ou média e desvio padrão, complementados pelo teste de Dunn e Tukey, de acordo com a variável estudada. Considerou-se como valor significativo, $P < 0,05$.

RESULTADOS

Avaliação clínica: todos os animais evoluíram bem, alimentando-se normalmente e com ganho de peso no decorrer do estudo. A observação diária da cavidade orbitária mostrou que não houve hiperemia conjuntival, deiscência ou extrusão dos cones.

Avaliação da toxicidade sistêmica: os animais não apresentaram sinais de toxicidade sistêmica, o que se infere a partir da observação dos resultados dos exames bioquímicos que se mantiveram dentro da normalidade, apesar de estatisticamente

terem sido observados níveis superiores de TGP, fosfatase alcalina, LDH e CPK no início do experimento, em relação a M3.

Avaliação morfológica:

1) exame histológico: o mesmo padrão de resposta tecidual descrito a seguir foi observado em todos os três grupos de estudo. Após sete dias (M1), na interface entre a parte interna da esclera e a externa do material estudado, observou-se tecido necrótico e a formação de tecido regenerativo, composto por células de formato fusiforme e de núcleo arredondado, compatível com morfologia de fibroblastos jovens, além de hemácias, células inflamatórias (principalmente neutrófilos) em meio à rede de fibrina e edema, quadro correspondente a inflamação do tipo aguda. Pequenos fragmentos do biomaterial, assim como alguns neovasos, foram observados em meio à reação tecidual. A esclera apresentava-se edemaciada, principalmente na porção anterior, nos locais coincidentes com a sutura esclero-escleral. Neste momento já era possível observar a formação de pseudocápsula, composta por acúmulo de fibroblastos e células inflamatórias, dispostos de maneira circular e a envolver a maior parte da porção interna da capa escleral (Figura 2). Após 90 dias (M2), as células inflamatórias estavam em menor número. A pseudocápsula apresentava-se mais densa, composta por fibroblastos contendo núcleos menores que os observados em M1, estando aparentemente menos espessa e com menor quantidade de hemácias e de edema tecidual. Presença de neovasos contendo hemácias. Após 180 dias (M3) não se observava mais edema e a reação inflamatória era escassa. Presença de neovasos contendo hemácias. Os fragmentos do biovidro ou do biovitrocerâmico, identificados como áreas de birrefringência, encontravam-se envoltos pelo tecido conjuntivo reparativo, com ausência de reação inflamatória (Figura 3).

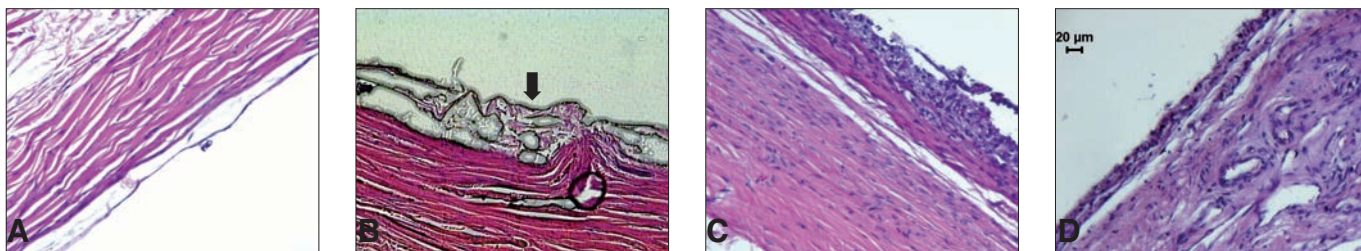


Figura 3: Cortes histológicos referentes a reparação tecidual entre a esclera dos coelhos e os cones no momento 3 (M3); A) Biovidro; B) Presença do biomaterial (seta) envolto por tecido reparativo do hospedeiro; C) Biosilicato FI; D) Biosilicato FII; nota-se pseudocápsula formada por fibroblastos, ausência de edema e pequena reação inflamatória (HEX40)

Tabela 1

Mediana e valores máximo e mínimo referentes à espessura da pseudocápsula formada entre a esclera e os cones, em cavidades evisceradas de coelhos, segundo grupo, momento de avaliação e região onde foi realizada a observação

Grupo	Região	Momento		
		M1	M2	M3
A	Anterior	21,945 (12,397; 37,596)	10,833 (4,714; 25,710)	18,828 (11,209; 35,136)
	Posterior	20,230 (10,292; 23,320)	12,730 (7,004; 19,503)	15,652 (8,522; 19,007)
	3 horas	18,282 (13,444; 23,797)	10,222 (6,451; 20,041)	12,451 (10,735; 32,262)
	9 horas	25,206 (20,693; 51,633)*	14,481 (5,358; 19,485)	13,792 (10,537; 30,120)
B	Anterior	93,854 (23,634; 108,932)* # α	12,746 (5,533; 30,881)	14,948 (10,419; 21,911)
	Posterior	49,759 (18,125; 59,581)*	12,836 (7,036; 60,532)	17,456 (9,993; 44,070)
	3 horas	15,094 (11,974; 65,345) α	22,132 (10,312; 28,586)	19,446 (12,899; 73,155)
	9 horas	30,894 (18,155; 47,194)*	12,235 (9,134; 27,000)	16,236 (14,223; 31,315)
C	Anterior	47,138 (24,291; 128,852)	20,341 (10,090; 67,763)	73,796 (20,112; 126,212) [#] Δ
	Posterior	51,970 (34,444; 137,236)* Δ	19,397 (6,833; 47,915)	17,075 (12,158; 48,799)
	3 horas	35,644 (13,905; 51,501)	16,371 (5,147; 43,442)	23,530 (17,135; 37,503)
	9 horas	37,538 (13,861; 235,228)	17,343 (5,593; 40,870)	33,352 (10,059; 40,795) Δ

A: biovidro; B: biosilicato FI; C: biosilicato FII

* (P<0,05) M1 x (M2,M3)

(P<0,05) Anterior x (Posterior, 3h, 9h)

Δ (P<0,05) C x (A, B)

α (P<0,05) B x A

2) exame morfométrico: apesar de não se ter observado diferença estatística significativa para a maioria das comparações entre os grupos biovidro, biovitrocerâmico FI e FII, houve uma tendência de valores menores para a espessura da pseudocápsula nos animais que receberam cones de biovidro e biovitrocerâmico FI, em todos os locais de medição e principalmente no setor anterior (Tabela 1). A análise da quantidade de colágeno existente na pseudocápsula também foi semelhante para os três grupos experimentais, tanto no momento M1, como no M3. Comparando-se os valores de cada grupo nos momentos M1 e M3, houve diferença estatística apenas no grupo do biovitrocerâmico FI, quando a quantidade de colágeno foi maior no momento M1. Quanto à celularidade, quando se comparou os momentos dentro de cada grupo, observou-se redução significativa da quantidade de células inflamatórias de M1 para M2 e M3. Observou-se, ainda, a inflamação mais importante nos cones do grupo biovitrocerâmico FII no M1, em relação aos demais grupos.

DISCUSSÃO

A evolução clínica e do peso dos animais demonstrou que não houve interferência dos procedimentos realizados com a homeostase do animal, havendo ganho de peso ao longo do período experimental e desenvolvimento normal dos animais.

Para os exames bioquímicos, o momento zero foi usado como padrão de normalidade para o estudo, comparando-se com valores obtidos no momento do sacrifício. A maioria dos exames bioquímicos colhidos teve resultados coincidentes com os empregados por outros pesquisadores^(9,17,18,21,22), com variações apenas fisiológicas, sem significado clínico, já que os valores finais foram inferiores aos iniciais.

O exame morfológico mostrou que a reparação tecidual após a colocação dos cones na cavidade anoftálmica foi do tipo

reparativo-cicatricial, com fluxo de fibroblastos, células inflamatórias e neovasos, com formação de uma pseudocápsula ao redor dos cones, iniciando-se por processo reparativo recente, evoluindo para a fase crônica, com redução do edema e das células inflamatórias. Estas mudanças caracterizam um processo de cicatrização⁽²³⁾ com substituição dos tecidos intraoculares lesados, por tecido conjuntivo^(9,22,23).

Houve formação de pseudocápsula que teve redução comprovada de sua espessura pelo exame morfométrico, provavelmente por redução do edema e das células inflamatórias ao longo do experimento. A comparação da espessura da pseudocápsula entre os biomateriais demonstrou que o grupo biovitrocerâmico FII apresentou pseudocápsula mais espessa, tanto aos sete, como em 180 dias depois da colocação da inclusão, sinal de que o biovitrocerâmico II causou maior reação inflamatória durante todo o experimento. A espessura maior da pseudocápsula no M1 nos grupos em que se usou cones de biovitrocerâmico FI e FII provavelmente se deve a biorreatividade, já que os cones que sofreram a cristalização aumentam a biorreatividade, sendo sua resposta inflamatória mais precoce que nos de biovidro^(24,25). Assim, no M1 os valores encontrados foram maiores, com redução em direção ao M3, quando a espessura da pseudocápsula se manteve sem diferença estatística nos grupos do biovidro e biovitrocerâmico FI.

Já a olho nu era possível observar que a pseudocápsula apresentava diferença de espessura conforme a região examinada. Desta forma, optou-se por avaliar a espessura da pseudocápsula em quatro diferentes regiões: anterior, posterior, três e nove horas. Assim, foi possível demonstrar variações significativas de espessura da pseudocápsula na região anterior, possivelmente em decorrência da resposta inflamatória mais exacerbada, na região do sítio cirúrgico e local da sutura. Além disso, a região anterior é a que fica mais exposta aos fatores ambientais, com maior risco de contaminação.

A avaliação do colágeno demonstrou diferença estatística no grupo biovitrocerâmico FI, entre os M1 e M2, porém valores não altos e nem muito diferentes aos observados nos grupos biovidro e biovitrocerâmico FII. Com estas observações pode-se afirmar que os cones implantados não geraram resposta inflamatória exacerbada e não produziram cicatrização anormal ou fibrose importante no local de contato entre o cone e o tecido do hospedeiro.

CONCLUSÃO

A partir dos achados pode-se dizer que os cones de biovidro e biovitrocerâmico FI e FII, quando colocados nas cavidades evisceradas de coelhos não apresentam sinais de toxicidade sistêmica ou local. A análise morfológica apontou para a superioridade dos cones de biovidro e biovitrocerâmico FI, os quais apresentaram menor reação inflamatória e menor formação da pseudocápsula que os cones de biovitrocerâmico FII. Desta forma, os autores concluem que os cones de biovidro e biovitrocerâmico FI e FII podem ser úteis para a reparação da cavidade anoftálmica, com melhor resposta quando se usa os cones de biovidro e biovitrocerâmico FI.

REFERÊNCIAS

- Migliori ME. Enucleation versus evisceration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(5):298-302.
- Perry JD, Lewis CD, Levine M. Evisceration after complete evaluation an acceptable option. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1227-8; author reply 1229. Comment on *Arch Ophthalmol*. 2009;127(2):141-5.
- Su GW, Yen MT. Current trends in managing the anophthalmic socket after primary enucleation and evisceration. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2004;20(4):274-80.
- den Tonkelaar I, Henkes HE, van Leersum GK. Herman Snellen (1834-1908) and Müller's 'reform-auge'. A short history of the artificial eye. *Doc Ophthalmol*. 1991;77(4):349-54.
- Perry AC. Integrated orbital implants. *Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1990;8:75-81. Review.
- Blaydon SM, Shepler TR, Neuhaus RW, White WL, Shore JW. The porous polyethylene (Medpor) spherical orbital implant: a retrospective study of 136 cases. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2003;19(5):364-71.
- Perry JD, Goldberg RA, McCann JD, Shorr N, Engstrom R, Tong J. Bovine hydroxyapatite orbital implant: a preliminary report. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2002;18(4):268-74.
- Rodrigues AC, Schellini SA, Moraes-Silva MRB, Padovani CR. Fatores relacionados a extrusão do implante de cavidade. *Rev Bras Oftalmol*. 1997; 56:259-64.
- Brito MM. Análise da biocompatibilidade da esfera de quitosana porosa em cavidade eviscerada de coelho. Estudo comparativo com polietileno poroso [Dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista; 2008.p.94.
- França VP, Figueiredo ARP, Vasconcelos AC, Oréfice RL. Estudo comparativo experimental de compósito bioativo de matriz polimérica para aplicação em cirurgia plástica ocular na substituição tecidual. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(4):425-31.
- Karesh JW. Biomaterials in ophthalmic plastic and reconstructive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9(5):66-74.
- Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*. 2006;17(11):967-78.
- Amato MM, Blaydon SM, Scribbick FW Jr, Belden CJ, Shore JW, Neuhaus RW, et al. Use of bioglass for orbital volume augmentation in enophthalmos: a rabbit model (*oryctolagus cuniculus*). *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2003;19(6):455-65.
- Greenlee TK Jr, Beckham CA, Crebo AR, Malmorg JC. Glass ceramic bone implants. *J Biomed Mater Res*. 1972;6(3):235-44.
- Roriz VM. Avaliação clínica, histológica e histomorfométrica de alvéolos dentários de cães preenchidos com biovidro ou biosilicato®, que posteriormente receberam implantes ossointegráveis [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2006. p.104.
- Tirapelli C. Avaliação da eficácia de um biomaterial e conhecidos agentes dessensibilizantes no tratamento da hipersensibilidade dentinária: estudo *in vitro* e *in vivo* [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2007.p. 96.
- Massuda ET. Avaliação do biosilicato como prótese de orelha média [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2007. p. 62.
- Turrer CL, Figueiredo ARP, Oréfice RL, Maciel PE, Silveira MES, Gonçalves SP, Barbi JSF. O uso de implantes de compósito bioativo de biocerâmica em matriz polimérica na reconstrução do complexo zigomático orbitário: novas perspectivas em biomateriais. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(2):153-61.
- Hench LL. Bioceramics: from concept to clinic. *J Am Ceram Soc*. 1991;74(7):1487-510.
- Hench LL, West JK. Biological applications of bioactive glasses. *Life Chem Rep*. 1996; 13:187-241.
- Turner PV, Baar M, Olfert ED. Laboratory animal medicine - needs and opportunities for Canadian veterinarians. *Can Vet J*. 2009;50(3):257-60.
- Yamada S, Ito T, Tamura T, Shiomi M. Age-related changes in serum/plasma biochemical parameters of WHHLMI rabbits. *Exp Anim*. 2004;53(2):159-63.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Shoen FJ. Robbins pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia: Saunders; c1994. p. 45-83.
- Anderson RL, Yen MT, Lucci LM, Caruso RT. The quasi-integrated porous polyethylene orbital implant. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2002;18(1):50-5.
- Ferraz LC, Schellini SA, Wludarski SL, Padovani CR. **Implantes de polietileno gel e poroso em cavidade anoftálmica de coelhos.** *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(3):305-8.

Autor correspondente:

Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)
CEP 18618-000 – Botucatu (SP), Brasil
Email: similani@terra.com.br